SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-258866- -00000-0000

Fecha: 2013-10-31 16:57:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS".**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 31/422**

71. SOLICITANTE **ABBVIE, INC.**

DOMICILIO NORTH CHICAGO, ESTADO DE ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 31 OCT 2013

(FORMA P 10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

No. 13-258866- -00000-0000

Fecha: 2013-10-31 16:57:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒Patente de invención ☐Capítulo I	☐Patente de Modelo de Utilidad ☒Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/035832	Fecha	30/04/12
Publicación Internacional No.	WO 2012/151158 A1	Fecha	08/11/12

3 (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:

"ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS"

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP

A61K 31/422

5 (71) SOLICITANTE (S) ☐Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
4.	**ABBVIE, INC.**			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	1 North Waukegan Road North, Chicago, IL 60064, Estados Unidos de América.	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	North Chicago	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO	Illinois	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Estado de Delaware,
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América.		Estados Unidos de América.

7 (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	CALDERWOOD	David J.	Estados Unidos de América
2.	BREINLINGER	Eric C.	Estados Unidos de América
3.	SWANN	Steven L.	Estados Unidos de América
4.	MUKHERJEE	Subhendu	India
5.	CHITTY	Venkata Srikanth	India
6.	THUNUGUNTLA	Siva Sanjeeva Rao	India
7.	HOSAHALLI	Subramanya Seetharama Shastry	India

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.	Estados Unidos de América	Massachusetts	Framingham	4 McCarthy Circle, Framingham, Massachusetts 01702, Estados Unidos de América.
2.	Estados Unidos de América	Massachusetts	Charlton	54 Hanson Road, Charlton, Massachusetts 01507, Estados Unidos de América.
3.	Estados Unidos de América	California	San Diego	11703 Vail Court, San Diego, California 01702, Estados Unidos de América.
4.	India		Bengal	132/A/3, Thakurbari Street (Kokil Bagan) P.O. Srirampur, Hooghly W. Bengal 712201, India.
5.	India		Andhra Pradesh	S/O C.V.S.S Sastry H.NO: 7-109 Madhurapuri colony Dilsukhnagar, Hyderabad, Andhra Pradesh 500060, India.
6.	India		Andhra Pradesh	H.NO: 52 Phase II Jaya Prakash Narayan Nagar Colony, Miyapur, Hyderabad, Andhra Pradesh 500049, India.
7.	India		Bangalore	A 103, Temple Meadows #3 27th Cross, Banashankari 2nd Stage, Karnataka, Bangalore 560070, India.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 (74) ☒**REPRESENTANTE** ☒**APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215

DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. India	IN	1272/DEL/2011	11/04/30

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.

14 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO N° 13-0098444 **Fecha** 01-10-2013

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante

C.C. 39.690.713 T.P.53.215 Apoderado

16 ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica

Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios: 296
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 29
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

VER ANEXO CD

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA ***RELACIÓN DE ANEXOS***	
Dependencia: 2020	Fecha: 13 / 10 / 31 / AAAA MM DD	Recorrido: J
Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-258866-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	**Soporte Documental**
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 13 ARCHIVOS: 13 EN FORMATO P.D.F, LOS CUALES FUERON PROCESADOS

UBICADO EN EL Folio 3

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-10-23-599
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

(117813-99129)

EN LA OFICINA DE PATENTES DE COLOMBIA

Cesionario:	Aurigene
Inventores:	Venkata Srikanth Chitty et al.
No. Serial:	PCT/US2012 / 035832
Fecha de Presentación:	30 de abril de 2012

Yo, Yu Lu, Ph.D., J.D., abogado del solicitante, por el presente certifico que el documento adjunto es una copia fiel y exacta del Traspaso suscrito por los inventores, Venkata Srikanth Chitty, Subramanya Seetharama Shastry Hosahalli, Subhendu Mukherjee y Siva Sanjeeva Rao Thunuguntla. El Traspaso es de dichos inventores a Aurigene, una sociedad organizada y existente bajo las leyes de India.

(firma: ilegible)
Yu Lu, Ph.D., J.D.
Registro No. 50,306
Abogado del Solicitante

Estados Unidos de América)
Mancomunidad de Massachusetts) ss.:
Condado de Suffolk)

El día 17 de octubre de 2013, ante mí, el suscrito notario público, compareció personalmente Yu Lu (nombre del signatario del documento), quien me demostró por medio de evidencia satisfactoria de identificación, que fue que él es conocido personalmente por mí, que es la persona cuyo nombre fue firmado sobre el documento anterior o adjunto e mi presencia.

(firma: ilegible) (firma y sello oficial del notario)
Jessica Dale Bell
Mi nombramiento expira el 16 de marzo de 2018

Jessica Dale Bell
Notario Público
Massachusetts
El Nombramiento Expira el 16 de marzo de 2018

Sello
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

20 de julio de 2012 PTAS 501994446

YU LU, PH.D.
265 FRANKLIN STREET
MACARTER & ENGLISH, LLP
BOSTO, MA 02110

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE ROLLO Y MICROFICHA CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO CONTIENE REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA NOTIFICACION EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT DIVISION SERVICES, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 07/19/2012 ROLLO /MICROFICHA: 028585 / 0173
NUMERO DE PAGINAS: 4

RESUMEN: TRASPASO DEL INTERES DE LOS CEDENTES (VER DOCUMENTO PARA DETALLES). NUMERO DE EXPEDIENTE: 117813-99101

CEDENTE:
CHITTY, VENKATA SRIKANTH — FECHA DEL DOCUMENTO: 07/03/2012

CEDENTE:
HOSAHALLI, SUBRAMANYA SEETHARAMA SHASTRY — FECHA DEL DOCUMENTO: 07/03/2012

CEDENTE:
MUKHERJEE, SUBHENDU — FECHA DEL DOCUMENTO: 07/03/2012

CEDENTE:
THUNUGUNTLA, SIVA SANJEEVA RAO — FECHA DEL DOCUMENTO: 07/03/2012

CESIONARIO:
AURIGENE
BOLLARAM ROAD,
MIYAPUR, HYDERABAD, INDIA 500 049

NUMERO DE SOLICITUD: 13460158 — FECHA DE PRESENTACIÓN: 04 / 30 / 2012
NUMERO DE PATENTE: — FECHA DE EXPEDICIÓN:
TITULO: ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPEUTICOS

SUCURSAL DE SERVICIOS DE TRASPASOS
DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

TRASPASO DE PATENTE	
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1	
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO

DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA	
Nombre	Fecha de Ejecución
Venkata Srikanth Chitty	07/03/2012
Subramanya Seetharama Shastry Hosahalli	07/03/2012
Subhendu Mukherjee	07/03/2012
Siva Sanjeeva Rao Thununguntla	07/03/2012

DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE	
Nombre:	Aurigene
Dirección:	Bollaram Road
Ciudad:	Miyapur, Hyderabad
Estado/País:	INDIA
Código Postal:	500 049

Total NUMEROS PROPIEDAD: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número de la Solicitud:	13460158

DATOS DE CORRESPONDENCIA	
Número Fax:	(617)607-9200
Teléfono:	617-449-6500
Email:	pgassett@mccarter.com
La correspondencia será enviada primero a la dirección de correo electrónico; si ese intento no es exitoso, se enviará vía US Mail.	
Nombre Corresponsal:	Yu Lu, PH.D.
Dirección Línea 1:	265 Franklin Street
Dirección Línea 2:	McCarter & English, LLP
Dirección Línea 4:	Boston, MASSACHUSETTS 02110

NUMERO EXPEDIENTE:	117813-99101
NOMBRE DEL PRESENTADOR:	Yu Lu, PH.D.

Total Anexos: 3
fuente=ExecutedAssignment_Inventors_Aurigene_117813_99101#página1.tif
fuente=ExecutedAssignment_Inventors_Aurigene_117813_99101#página1.tif
fuente=ExecutedAssignment_Inventors_Aurigene_117813_99101#página1.tif

TRASPASO

Yo/Nosotros,

(1) Venkata Srikanth Chitty,

(2) Subramanya Seetharama Shastry Hosahalli,

(3) Subhendu Mukherjee, y

(4) Siva Sanjeeva Rao Thununguntla

residentes, respectivamente, en

(1) S/O C.V.S.S Sastry H. NO: 7-109 Madhurapuri Colony, Dilsukhnagar, Hyderabad 500060 AP (IN)

(2) A 103, Temple Meadows, #3 27th Cross, Banashankari 2nd Stage, Bangalore-560070, Karnataka (IN)

(3) 132/A/3, Thakurbari Street (Kokil Bagan), P.O. Srirampur, Hooghly 712201 W. Bengal (IN)

(4) H.NO: 52 Phase II Jaya Prakash Narayan Nagar Colony Miyapur, Hyderabad 500049 Andhra Pradesh (IN)

por una consideración buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, hemos traspasado, vendido y transferido a y por el presente traspasamos, vendemos y transferimos a Aurigene, una sociedad constituida y existente bajo las leyes de India y que tiene una oficina y lugar de negocios en Bollaram Road, Miyapur, HYDERABAD – 500 049, (AP) (IN), sus sucesores y cesionarios:

1) todo el derecho, título e interés en los Estados Unidos y en todos los países en todo el mundo en y de cualquiera y todas mis/nuestras invenciones y descubrimientos revelados en la Solicitud de los Estados Unidos No. Serial 13/460,158, presentada el 30 de abril de 2012 {Expediente No. 10991USO1} y Solicitud Internacional No. Serial PCT/US2012/035832, presentada el 30 de abril de 2012 {Expediente No. 109991WOO1} y designando a AO, AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, y LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HR, HN, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, ME, MY, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SN, ST, SV, SY, SZ, TD, TG, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM y ZW; llamada: "ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPEUTICOS",

incluyendo cualquier renovación, recuperación, reemisión, reexamen, extensión, continuación y división de los mismos, y cualquier solicitud sustituta, por lo tanto;

2) el derecho pleno y completo para presentar solicitudes de patente en nombre de Abbott Laboratories, su persona nombrada, o en mi nombre a elección de Abbott Laboratories o su persona nombrada, sobre las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriormente nombrados en todos los países del mundo;

3) todo el derecho, título e interés en y de cualquier Patente de Invención que pueda expedirse sobre ello en los Estados Unidos o en cualquier otro país del mundo y cualquier renovación, recuperación, reemisión reexamen y extensión de los mismos; y

4) todo el derecho, título e interés en todas las Convenciones y Derechos de Tratados de toda clase sobre ello, incluyendo sin limitación todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y de las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriores.

Por el presente autorizamos y le solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y expidan cualquiera y todas las Patentes de Invención en los Estados Unidos y en todo el mundo a Abbott Laboratories como el cesionario de todo derecho, título e interés en el presente, tan completa y enteramente como si el mismo hubiese sido tenido y disfrutado por nosotros si este traspaso, venta y transferencia no se hubiese hecho.

Además acordamos, en cualquier momento, a solicitud de Abbott Laboratories, ejecutar y entregar a Abbott Laboratories cualquier solicitud adicional para patente para dichas invenciones y descubrimientos, o cualquier parte o partes de los mismos, y cualquier solicitud para patente de confirmación, registro e importación con base en cualquier Patente de Invención que se expida sobre dichas invenciones, descubrimientos o solicitudes, y divisiones, continuaciones, renovaciones, recuperaciones, reemisiones, reexámenes y extensiones de los mismos.

Además acordamos en cualquier momento ejecutar y entregar a solicitud de Abbott Laboratories dichos documentos adicionales, si hubiese, según sean necesarios o deseables para asegurar la protección de patente sobre dichas invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo, y de lo contrario hacer lo que sea necesario para darle pleno efecto a y perfeccionar los derechos de Abbott Laboratories bajo este Traspaso, incluyendo la ejecución, entrega y procura de cualquiera y todos los documentos adicionales que evidencien este traspaso, transferencia y venta según sea necesario o deseable.

CEDENTES:

(1) (firma: ilegible)

Venkata Srikanth Chitty

RECONOCIMIENTO:

En este día 03 de julio de 2012, Venkata Srikanth Chitty compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libres para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
K. Sridevi
Nombre del testigo

CEDENTE:
(2) (firma: ilegible)
Subramanya Seetharama Shastry Hosahalli

RECONOCIMIENTO:
En este día 03 de julio de 2012, Subramanya Seetharama Shastry Hosahalli compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libres para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Shamim Ahmad
Nombre del testigo

CEDENTE:
(3) (firma: ilegible)
Subhendu Mukherjee

RECONOCIMIENTO:

En este día 03 de julio de 2012, Subhendu Mukherjee compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libres para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

Firma del testigo
Shamim Ahmad
Nombre del testigo

CEDENTE:
(4) (firma: ilegible)
Siva Sanjeeva Rao Thununguntla

RECONOCIMIENTO:

En este día 03 de julio de 2012, Siva Sanjeeva Rao Thununguntla compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libres para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
K. Sridevi
Nombre del testigo

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 23 de octubre de 2013, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

(117813-99129)

IN THE PATENT OFFICE OF COLOMBIA

Assignee: **Aurigene**

Inventors: **Venkata Srikanth Chitty et al.**

Serial No.: **PCT/US2012/035832**

Filing Date: **30 April 2012**

I, Yu Lu, Ph.D., J.D., attorney for the applicant, hereby attest that the attached document is a true and exact copy of the Assignment executed by inventors, **Venkata Srikanth Chitty**, **Subramanya Seetharama Shastry Hosahalli**, **Subhendu Mukherjee**, and **Siva Sanjeeva Rao Thunuguntla**. The Assignment is from said inventors to **Aurigene**, a corporation organized and existing under the laws of India.

Yu Lu, Ph.D., J.D.
Registration No. 50,306
Attorney for Applicant

United States of America)
Commonwealth of Massachusetts) ss.:
County of Suffolk)

On the 17th day of October, 2013 before me, the undersigned notary public, personally appeared Yu Lu (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was that he is known to me personally, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

_____ (official signature and seal of notary)
Jessica Dale Bell
My commission expires March 16, 2018.

JESSICA DALE BELL
Notary Public
Massachusetts
Commission Expires Mar 16, 2018



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JULY 20, 2012

PTAS

YU LU, PH.D.
265 FRANKLIN STREET
MCCARTER & ENGLISH, LLP
BOSTON, MA 02110

501994446

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 07/19/2012

REEL/FRAME: 028585/0173
NUMBER OF PAGES: 4

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 117813-99101

ASSIGNOR:
CHITTY, VENKATA SRIKANTH — DOC DATE: 07/03/2012

ASSIGNOR:
HOSAHALLI, SUBRAMANYA SEETHARAMA SHASTRY — DOC DATE: 07/03/2012

ASSIGNOR:
MUKHERJEE, SUBHENDU — DOC DATE: 07/03/2012

ASSIGNOR:
THUNUGUNTLA, SIVA SANJEEVA RAO — DOC DATE: 07/03/2012

ASSIGNEE:
AURIGENE
BOLLARAM ROAD
MIYAPUR, HYDERABAD, INDIA 500 049

APPLICATION NUMBER: 13460158 — FILING DATE: 04/30/2012
PATENT NUMBER: — ISSUE DATE:
TITLE: ISOXAZOLINES AS THERAPEUTIC AGENTS

10

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Venkata Srikanth Chitty	07/03/2012
Subramanya Seetharama Shastry Hosahalli	07/03/2012
Subhendu Mukherjee	07/03/2012
Siva Sanjeeva Rao Thunuguntla	07/03/2012

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Aurigene
Street Address:	Bollaram Road
City:	Miyapur, Hyderabad
State/Country:	INDIA
Postal Code:	500 049

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	13460158

CH $40.00 13460158

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (617)607-9200
Phone: 617-449-6500
Email: pgassett@mccarter.com
Correspondence will be sent to the e-mail address first; if that is unsuccessful, it will be sent via US Mail.
Correspondent Name: Yu Lu, Ph.D.
Address Line 1: 265 Franklin Street
Address Line 2: McCarter & English, LLP
Address Line 4: Boston, MASSACHUSETTS 02110

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	117813-99101
NAME OF SUBMITTER:	Yu Lu, Ph.D.

Total Attachments: 3
source=ExecutedAssignment_Inventors_Aurigene_117813_99101#page1.tif
source=ExecutedAssignment_Inventors_Aurigene_117813_99101#page2.tif
source=ExecutedAssignment_Inventors_Aurigene_117813_99101#page3.tif

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Venkata Srikanth Chitty,

(2) Subramanya Seetharama Shastry Hosahalli,

(3) Subhendu Mukherjee and

(4) Siva Sanjeeva Rao Thunuguntla

residing, respectively, at

(1) S/O C.V.S.S Sastry H.NO: 7-109 Madhurapuri colony, Dilsukhnagar, Hyderabad 500060 AP (IN),

(2) A 103, Temple Meadows, #3 27th Cross, Banashankari 2nd Stage, Bangalore-560070, Karnataka (IN),

(3) 132/A/3, Thakurbari Street (Kokil Bagan) P.O. Srirampur, Hooghly 712201 W. Bengal(IN) and

(4) H.NO: 52 Phase II Jaya Prakash Narayan Nagar Colony Miyapur, Hyderabad 500049 Andhra Pradesh (IN)

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Aurigene, a corporation organized and existing under the laws of India and having an office and a place of business at Bollaram Road, Miyapur, HYDERABAD - 500 049, (AP) India, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Application Ser. No. 13/460,158, filed 30 April 2012 {Atty. Docket No. 10991USO1} and International Application Ser. No. PCT/US2012/035832, filed 30 April 2012 {Atty. Docket No. 10991WOO1} and designating AO, AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH and LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HR, HN, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, ME, MY, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SN, ST, SV, SY, SZ, TD, TG, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM and ZW; entitled: "ISOXAZOLINES AS THERAPEUTIC AGENTS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Aurigene, its designee, or in my name at the election of Aurigene or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Aurigene as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Aurigene, to execute and to deliver to Aurigene any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Aurigene such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Aurigene under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) Srikanth
Venkata Srikanth Chitty

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 03rd day of July, 2012, Venkata Srikanth Chitty personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

K. Sridevi
Witness name (please print)

(2) H. S. Hosahalli
Subramanya Seetharama Shastry Hosahalli

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 03rd day of July, 2012, Subramanya Seetharama Shastry Hosahalli personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

Shamim Ahmad
Witness name (please print)

(3) _____
Subhendu Mukherjee

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 03rd day of July, 2012, Subhendu Mukherjee personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Shamim Ahmad
Witness name (please print)

(4) _____
Siva Sanjeeva Rao Thunuguntla

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 03rd day of July, 2012, Siva Sanjeeva Rao Thunuguntla personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

K. Sridevi
Witness name (please print)

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-10-23-598
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

(117813-99129)

EN LA OFICINA DE PATENTES DE COLOMBIA

Cesionario:	Abbott Laboratories
Cedente:	Aurigene
No. Serial:	PCT/US2012 / 035832
Fecha de Presentación:	30 de abril de 2012

Yo, Yu Lu, Ph.D., J.D., abogado del solicitante, por el presente certifico que el documento adjunto es una copia fiel y exacta del Traspaso suscrito por Aurigene, una sociedad organizada y existente bajo las leyes de India. El Traspaso es de dicho cedente a Abbott Laboratories, una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Illinois.

(firma: ilegible)
Yu Lu, Ph.D., J.D.
Registro No. 50,306
Abogado del Solicitante

Estados Unidos de América)
Mancomunidad de Massachusetts) ss.:
Condado de Suffolk)

El día 17 de octubre de 2013, ante mí, el suscrito notario público, compareció personalmente Yu Lu (nombre del signatario del documento), quien me demostró por medio de evidencia satisfactoria de identificación, que fue que él es conocido personalmente por mí, que es la persona cuyo nombre fue firmado sobre el documento anterior o adjunto e mi presencia.

(firma: ilegible) (firma y sello oficial del notario)
Jessica Dale Bell
Mi nombramiento expira el 16 de marzo de 2018

Jessica Dale Bell
Notario Público
Massachusetts
El Nombramiento Expira el 16 de marzo de 2018

Sello
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

23 de julio de 2012 PTAS 501995962

YU LU, PH.D.
265 FRANKLIN STREET
MACARTER & ENGLISH, LLP
BOSTO, MA 02110

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE ROLLO Y MICROFICHA CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO CONTIENE REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA NOTIFICACION EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT DIVISION SERVICES, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 07/20/2012 ROLLO /MICROFICHA: 028594 / 0406
NUMERO DE PAGINAS: 3

RESUMEN: TRASPASO DEL INTERES DE LOS CEDENTES (VER DOCUMENTO PARA DETALLES). NUMERO DE EXPEDIENTE: 117813-99101

CEDENTE:

AURIGENE

FECHA DEL DOCUMENTO: 07/03/2012

CESIONARIO:

ABBOTT LABORATORIES

100 ABBOTT PARK ROAD

ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064

NUMERO DE SOLICITUD: 13460158

FECHA DE PRESENTACIÓN: 04 / 30 / 2012

NUMERO DE PATENTE:

FECHA DE EXPEDICIÓN:

TITULO: ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPEUTICOS

SUCURSAL DE SERVICIOS DE TRASPASOS

DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

TRASPASO DE PATENTE		
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1		
TIPO DE PRESENTACION NATURALEZA DEL TRASPASO	NUEVO TRASPASO TRASPASO	
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA		
Nombre		Fecha de Ejecución
Aurigene		07/03/2012
DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE		
Nombre:	Abbott Laboratories	
Dirección:	100 Abbott Park Road	
Ciudad:	Abbott Park	
Estado/País:	ILLINOIS	
Código Postal:	60064	
Total NUMEROS PROPIEDAD: 1		
Tipo de Propiedad	Número	
Número de la Solicitud:	13460158	
DATOS DE CORRESPONDENCIA Número Fax: Teléfono: Email: *La correspondencia será enviada primero a la dirección de correo electrónico; si ese intento no es exitoso, se enviará vía US Mail.* Nombre Corresponsal: Dirección Línea 1: Dirección Línea 2: Dirección Línea 4:	 (617)607-9200 617-449-6500 pgassett@mccarter.com Yu Lu, PH.D. 265 Franklin Street McCarter & English, LLP Boston, MASSACHUSETTS 02110	
NUMERO EXPEDIENTE:	117813-99101	
NOMBRE DEL PRESENTADOR:	Yu Lu, PH.D.	
Total Anexos: 2 fuente=ExecutedAssignment_Aurigene_Abbott_117813_99101#página1.tif fuente=ExecutedAssignment_Aurigene_Abbott_117813_99101#página2.tif		

TRASPASO

Yo/Nosotros,

(1) Aurigene

con domicilio en

(1) Bollaram Road, Miyapur, HYDERABAD – 500 049, (AP) (IN)

por una consideración buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, he traspasado, vendido y transferido a y por el presente traspaso, vendo y transfiero a Abbott Laboratories, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Illinois y que tiene una oficina y lugar de negocios en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, sus sucesores y cesionarios:

1) todo el derecho, título e interés en los Estados Unidos y en todos los países en todo el mundo en y de cualquiera y todas mis/nuestras invenciones y descubrimientos revelados en la Solicitud de los Estados Unidos No. Serial 13/460,158, presentada el 30 de abril de 2012 {Expediente No. 10991USO1} y Solicitud Internacional No. Serial PCT/US2012/035832, presentada el 30 de abril de 2012 {Expediente No. 109991WOO1} y designando a AO, AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, y LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HR, HN, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, ME, MY, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SN, ST, SV, SY, SZ, TD, TG, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM y ZW; llamada: "ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPEUTICOS", incluyendo cualquier renovación, recuperación, reemisión, reexamen, extensión, continuación y división de los mismos, y cualquier solicitud sustituta, por lo tanto;

2) el derecho pleno y completo para presentar solicitudes de patente en nombre de Abbott Laboratories, su persona nombrada, o en mi nombre a elección de Abbott Laboratories o su persona nombrada, sobre las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriormente nombrados en todos los países del mundo;

3) todo el derecho, título e interés en y de cualquier Patente de Invención que pueda expedirse sobre ello en los Estados Unidos o en cualquier otro país del mundo y cualquier renovación, recuperación, reemisión reexamen y extensión de los mismos; y

4) todo el derecho, título e interés en todas las Convenciones y Derechos de Tratados de toda clase sobre ello, incluyendo sin limitación todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y de las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriores.

Por el presente autorizamos y le solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y expidan cualquiera y todas las Patentes de Invención en los Estados Unidos y en todo el mundo a Abbott Laboratories como el cesionario de todo derecho, título e interés en el presente, tan completa y enteramente como si el mismo hubiese sido tenido y disfrutado por nosotros si este traspaso, venta y transferencia no se hubiese hecho.

Además acordamos, en cualquier momento, a solicitud de Abbott Laboratories, ejecutar y entregar a Abbott Laboratories cualquier solicitud adicional para patente para dichas invenciones y descubrimientos, o cualquier parte o partes de los mismos, y cualquier solicitud para patente de confirmación, registro e importación con base en cualquier Patente de Invención que se expida sobre dichas invenciones, descubrimientos o solicitudes, y divisiones, continuaciones, renovaciones, recuperaciones, reemisiones, reexámenes y extensiones de los mismos.

Además acordamos en cualquier momento ejecutar y entregar a solicitud de Abbott Laboratories dichos documentos adicionales, si hubiese, según sean necesarios o deseables para asegurar la protección de patente sobre dichas invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo, y de lo contrario hacer lo que sea necesario para darle pleno efecto a y perfeccionar los derechos de Abbott Laboratories bajo este Traspaso, incluyendo la ejecución, entrega y procura de cualquiera y todos los documentos adicionales que evidencien este traspaso, transferencia y venta según sea necesario o deseable.

CEDENTE:

(firma: ilegible)
Firma
Nombre: CSN Murthy
Cargo: Presidente
Compañía: Aurigene

RECONOCIMIENTO:

En este día 03 de julio de 2012, CSN Murthy, Presidente de Aurigene, y autorizado para firmar en nombre de Aurigene, compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libres para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
K. Sridevi
Nombre del testigo

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 23 de octubre de 2013, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

(117813-99129)

IN THE PATENT OFFICE OF COLOMBIA

Assignee: **Abbott Laboratories**

Assignor: **Aurigene**

Serial No.: **PCT/US2012/035832**

Filing Date: **30 April 2012**

I, Yu Lu, Ph.D., J.D., attorney for the applicant, hereby attest that the attached document is a true and exact copy of the Assignment executed by **Aurigene**, a corporation organized and existing under the laws of India. The Assignment is from said assignor to **Abbott Laboratories**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois.

Yu Lu, Ph.D., J.D.
Registration No. 50,306
Attorney for Applicant

United States of America)
Commonwealth of Massachusetts) ss.:
County of Suffolk)

On the 17th day of October, 2013 before me, the undersigned notary public, personally appeared Yu Lu (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was that he is known to me personally, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

_____ (official signature and seal of notary)
Jessica Dale Bell
My commission expires March 16, 2018.

JESSICA DALE BELL
Notary Public
Massachusetts
Commission Expires Mar 16, 2018

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JULY 23, 2012

PTAS

YU LU, PH.D.
265 FRANKLIN STREET
MCCARTER & ENGLISH, LLP
BOSTON, MA 02110

501995962

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 07/20/2012

REEL/FRAME: 028594/0406
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 117813-99101

ASSIGNOR:
AURIGENE

DOC DATE: 07/03/2012

ASSIGNEE:
ABBOTT LABORATORIES
100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064

APPLICATION NUMBER: 13460158
PATENT NUMBER:
TITLE: ISOXAZOLINES AS THERAPEUTIC AGENTS

FILING DATE: 04/30/2012
ISSUE DATE:

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Aurigene	07/03/2012

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Abbott Laboratories
Street Address:	100 Abbott Park Road
City:	Abbott Park
State/Country:	ILLINOIS
Postal Code:	60064

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	13460158

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (617)607-9200
Phone: 617-449-6500
Email: pgassett@mccarter.com
Correspondence will be sent to the e-mail address first; if that is unsuccessful, it will be sent via US Mail.
Correspondent Name: Yu Lu, Ph.D.
Address Line 1: 265 Franklin Street
Address Line 2: McCarter & English, LLP
Address Line 4: Boston, MASSACHUSETTS 02110

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	117813-99101
NAME OF SUBMITTER:	Yu Lu, Ph.D.

Total Attachments: 2
source=ExecutedAssignment_Aurigene_Abbott_117813_99101#page1.tif
source=ExecutedAssignment_Aurigene_Abbott_117813_99101#page2.tif

CH $40.00 13460158

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Aurigene

having an office and place of business at:

(1) Bollaram Road, Miyapur, HYDERABAD - 500 049, (AP) (IN)

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Application Ser. No. 13/460,158, filed 30 April 2012 {Atty. Docket No. 10991USO1} and International Application Ser. No. PCT/US2012/035832, filed 30 April 2012 {Atty. Docket No. 10991WOO1} and designating AO, AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH and LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HR, HN, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, ME, MY, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SN, ST, SV, SY, SZ, TD, TG, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM and ZW; entitled: "ISOXAZOLINES AS THERAPEUTIC AGENTS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNOR:

Signature

Name: CSN Murthy

Title : Chief Executive Officer

Company: Aurigene

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 23rd day of July, 2012, CSN MURTHY (Name(s)), Chief Executive Officer (Titles(s)), of Aurigene, and authorized to sign on behalf of Aurigene, personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

K. SRIDEVI.

Witness name (please print)

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-10-23-600
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

(117813-99129)

EN LA OFICINA DE PATENTES DE COLOMBIA

Cesionario:	Abbott Laboratories
Inventores:	David J. Calderwood et al.
No. Serial:	PCT/US2012 / 035832
Fecha de Presentación:	30 de abril de 2012

Yo, Yu Lu, Ph.D., J.D., abogado del solicitante, por el presente certifico que el documento adjunto es una copia fiel y exacta del Traspaso suscrito por los inventores, David J. Calderwood, Eric C. Breinlinger, y Steven L. Swann. El Traspaso es de dichos inventores a Abbott Laboratories, una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Illinois.

(firma: ilegible)
Yu Lu, Ph.D., J.D.
Registro No. 50,306
Abogado del Solicitante

Estados Unidos de América)
Mancomunidad de Massachusetts) ss.:
Condado de Suffolk)

El día 17 de octubre de 2013, ante mí, el suscrito notario público, compareció personalmente Yu Lu (nombre del signatario del documento), quien me demostró por medio de evidencia satisfactoria de identificación, que fue que él es conocido personalmente por mí, que es la persona cuyo nombre fue firmado sobre el documento anterior o adjunto e mi presencia.

(firma: ilegible) (firma y sello oficial del notario)
Jessica Dale Bell
Mi nombramiento expira el 16 de marzo de 2018

Jessica Dale Bell
Notario Público
Massachusetts
El Nombramiento Expira el 16 de marzo de 2018

Sello
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

20 de julio de 2012 PTAS 501994422

YU LU, PH.D.
265 FRANKLIN STREET
MACARTER & ENGLISH, LLP
BOSTO, MA 02110

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE ROLLO Y MICROFICHA CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO CONTIENE REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA NOTIFICACION EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT DIVISION SERVICES, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 07/19/2012 ROLLO /MICROFICHA: 028585 / 0008
NUMERO DE PAGINAS: 8

RESUMEN: TRASPASO DEL INTERES DE LOS CEDENTES (VER DOCUMENTO PARA DETALLES). NUMERO DE EXPEDIENTE: 117813-99101

CEDENTE:
CALDERWOOD, DAVID J. FECHA DEL DOCUMENTO: 05/24/2012
CEDENTE:
BREINLINGER, ERIC C. FECHA DEL DOCUMENTO: 05/24/2012
CEDENTE:
SWANN, STEVEN L. FECHA DEL DOCUMENTO: 05/26/2012

CESIONARIO:
ABBOTT LABORATORIES
100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064

NUMERO DE SOLICITUD: 13460158 FECHA DE PRESENTACIÓN: 04 / 30 / 2012
NUMERO DE PATENTE: FECHA DE EXPEDICIÓN:
TITULO: ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPEUTICOS

SUCURSAL DE SERVICIOS DE TRASPASOS
DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

TRASPASO DE PATENTE		
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1		
TIPO DE PRESENTACION NATURALEZA DEL TRASPASO	NUEVO TRASPASO TRASPASO	
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA		
Nombre		Fecha de Ejecución
David J. Calderwood		05/24/2012
Eric C. Breinlinger		05/24/2012
Steven L. Swann		05/26/2012
Nombre:	Abbott Laboratories	
Dirección:	100 Abbott Park Road	
Ciudad:	Abbott Park	
Estado/País:	ILLINOIS	
Código Postal:	60064	
Total NUMEROS PROPIEDAD: 1		
Tipo de Propiedad	Número	
Número de la Solicitud:	13460158	
DATOS DE CORRESPONDENCIA Número Fax: Teléfono: Email: *La correspondencia será enviada primero a la dirección de correo electrónico; si ese intento no es exitoso, se enviará vía US Mail.* Nombre Corresponsal: Dirección Línea 1: Dirección Línea 2: Dirección Línea 4:	(617)607-9200 617-449-6500 pgassett@mccarter.com Yu Lu, PH.D. 265 Franklin Street McCarter & English, LLP Boston, MASSACHUSETTS 02110	
NUMERO EXPEDIENTE:	117813-99101	
NOMBRE DEL PRESENTADOR:	Yu Lu, PH.D.	
Total Anexos: 6		

TRASPASO

Yo/Nosotros,

(1) David J. Calderwood

(2) Eric C. Breinlinger, y

(3) Steven L. Swann

residentes, respectivamente, en

(1) 4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702 (EE.UU.),

(2) 54 Hanson Road, Charlton, MA 01507 (EE.UU.) y

(3) 11703 Vail Court, San Diego, CA 92131 (EE.UU.)

por una consideración buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, he traspasado, vendido y transferido a y por el presente traspaso, vendo y transfiero a Abbott Laboratories, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Illinois y que tiene una oficina y lugar de negocios en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, sus sucesores y cesionarios:

1) todo el derecho, título e interés en los Estados Unidos y en todos los países en todo el mundo en y de cualquiera y todas mis/nuestras invenciones y descubrimientos revelados en la Solicitud de los Estados Unidos No. Serial 13/460,158, presentada el 30 de abril de 2012 {Expediente No. 10991USO1} y Solicitud Internacional No. Serial PCT/US2012/035832, presentada el 30 de abril de 2012 {Expediente No. 109991WOO1} y designando a AO, AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, y LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HR, HN, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, ME, MY, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SN, ST, SV, SY, SZ, TD, TG, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM y ZW; llamada: "ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPEUTICOS", incluyendo cualquier renovación, recuperación, reemisión, reexamen, extensión, continuación y división de los mismos, y cualquier solicitud sustituta, por lo tanto;

2) el derecho pleno y completo para presentar solicitudes de patente en nombre de Abbott Laboratories, su persona nombrada, o en mi nombre a elección de Abbott Laboratories o su persona nombrada, sobre las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriormente nombrados en todos los países del mundo;

3) todo el derecho, título e interés en y de cualquier Patente de Invención que pueda expedirse sobre ello en los Estados Unidos o en cualquier otro país del mundo y cualquier renovación, recuperación, reemisión reexamen y extensión de los mismos; y

4) todo el derecho, título e interés en todas las Convenciones y Derechos de Tratados de toda clase sobre ello, incluyendo sin limitación todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y de las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriores.

Por el presente autorizamos y le solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y expidan cualquiera y todas las Patentes de Invención en los Estados Unidos y en todo el mundo a Abbott Laboratories como el cesionario de todo derecho, título e interés en el presente, tan completa y enteramente como si el mismo hubiese sido tenido y disfrutado por nosotros si este traspaso, venta y transferencia no se hubiese hecho.

Además acordamos, en cualquier momento, a solicitud de Abbott Laboratories, ejecutar y entregar a Abbott Laboratories cualquier solicitud adicional para patente para dichas invenciones y descubrimientos, o cualquier parte o partes de los mismos, y cualquier solicitud para patente de confirmación, registro e importación con base en cualquier Patente de Invención que se expida sobre dichas invenciones, descubrimientos o solicitudes, y divisiones, continuaciones, renovaciones, recuperaciones, reemisiones, reexámenes y extensiones de los mismos.

Además acordamos en cualquier momento ejecutar y entregar a solicitud de Abbott Laboratories dichos documentos adicionales, si hubiese, según sean necesarios o deseables para asegurar la protección de patente sobre dichas invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo, y de lo contrario hacer lo que sea necesario para darle pleno efecto a y perfeccionar los derechos de Abbott Laboratories bajo este Traspaso, incluyendo la ejecución, entrega y procura de cualquiera y todos los documentos adicionales que evidencien este traspaso, transferencia y venta según sea necesario o deseable.

CEDENTES:

(1) (firma: ilegible)
David J. CALDERWOOD

RECONOCIMIENTO:

En este día 24 de mayo de 2012, David J. CALDERWOOD compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libres para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
(firma: ilegible)
Nombre del testigo

(2) (firma: ilegible)
Eric C. BREINLINGER

RECONOCIMIENTO:

En este día 24 de mayo de 2012, Eric C. BREINLINGER compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libres para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
(firma: ilegible)
Nombre del testigo

(3) (firma: ilegible)
Steven L. SWANN[1]

RECONOCIMIENTO:

En este día 26 de mayo de 2012, Steven L. SWANN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libres para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

[1] Nota de la Traductora: No se repite el texto, se incluyen todas las firmas en una sola página.

Firma del testigo
(firma: ilegible)
Nombre del testigo

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 23 de octubre de 2013, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

(117813-99129)

IN THE PATENT OFFICE OF COLOMBIA

Assignee: **Abbott Laboratories**

Inventors: **David J. Calderwood et al.**

Serial No.: **PCT/US2012/035832**

Filing Date: **30 April 2012**

I, Yu Lu, Ph.D., J.D., attorney for the applicant, hereby attest that the attached document is a true and exact copy of the Assignment executed by inventors, **David J. Calderwood**, **Eric C. Breinlinger**, and **Steven L. Swann**. The Assignment is from said inventors to **Abbott Laboratories**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois.

Yu Lu, Ph.D., J.D.
Registration No. 50,306
Attorney for Applicant

United States of America)
Commonwealth of Massachusetts) ss.:
County of Suffolk)

On the 17th day of October, 2013 before me, the undersigned notary public, personally appeared Yu Lu (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was that he is known to me personally, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)
Jessica Dale Bell
My commission expires March 16, 2018.

JESSICA DALE BELL
Notary Public
Massachusetts
Commission Expires Mar 16, 2018

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JULY 20, 2012

PTAS

YU LU, PH.D.
265 FRANKLIN STREET
MCCARTER & ENGLISH, LLP
BOSTON, MA 02110

501994422

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 07/19/2012

REEL/FRAME: 028585/0008
NUMBER OF PAGES: 8

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 117813-99101

ASSIGNOR:
CALDERWOOD, DAVID J.

DOC DATE: 05/24/2012

ASSIGNOR:
BREINLINGER, ERIC C.

DOC DATE: 05/24/2012

ASSIGNOR:
SWANN, STEVEN L.

DOC DATE: 05/26/2012

ASSIGNEE:
ABBOTT LABORATORIES
100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064

APPLICATION NUMBER: 13460158
PATENT NUMBER:
TITLE: ISOXAZOLINES AS THERAPEUTIC AGENTS

FILING DATE: 04/30/2012
ISSUE DATE:

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

501994422 07/19/2012

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
David J. Calderwood	05/24/2012
Eric C. Breinlinger	05/24/2012
Steven L. Swann	05/26/2012

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Abbott Laboratories
Street Address:	100 Abbott Park Road
City:	Abbott Park
State/Country:	ILLINOIS
Postal Code:	60064

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	13460158

CH $40.00 13460158

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (617)607-9200
Phone: 617-449-6500
Email: pgassett@mccarter.com
Correspondence will be sent to the e-mail address first; if that is unsuccessful, it will be sent via US Mail.
Correspondent Name: Yu Lu, Ph.D.
Address Line 1: 265 Franklin Street
Address Line 2: McCarter & English, LLP
Address Line 4: Boston, MASSACHUSETTS 02110

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	117813-99101
NAME OF SUBMITTER:	Yu Lu, Ph.D.

Total Attachments: 6

ASSIGNMENT

I/We,

(1) David J. Calderwood ____,

(2) Eric C. Breinlinger _____ and

(3) Steven L. Swann _____

residing, respectively, at

(1) 4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702 (US) _____,

(2) 54 Hanson Road, Charlton, MA 01507 (US) _____ and

(3) 11703 Vail Court, San Diego, CA 92131 (US) _____

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Application Ser. No. 13/460,158, filed 30 April 2012 {Atty. Docket No. 10991USO1} and International Application Ser. No. PCT/US2012/035832, filed 30 April 2012 {Atty. Docket No. 10991WOO1} and designating AO, AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH and LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HR, HN, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, ME, MY, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SN, ST, SV, SY, SZ, TD, TG, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM and ZW; entitled: "ISOXAZOLINES AS THERAPEUTIC AGENTS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) David Calderwood
David J. CALDERWOOD

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 24 day of May, 2012, David J. CALDERWOOD personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Małgorzata Pawlikowska
Witness signature

MAŁGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(2) Eric C. Breinlinger
Eric C. BREINLINGER

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 24 day of May, 2012, Eric C. BREINLINGER personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Małgorzata Pawlikowska
Witness signature

MAŁGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(3) _____
Steven L. SWANN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2012, Steven L. SWANN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

ASSIGNMENT

I/We,

(1) David J. Calderwood,

(2) Eric C. Breinlinger and

(3) Steven L. Swann

residing, respectively, at

(1) 4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702 (US),

(2) 54 Hanson Road, Charlton, MA 01507 (US) and

(3) 11703 Vail Court, San Diego, CA 92131 (US)

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Application Ser. No. 13/460,158, filed 30 April 2012 {Atty. Docket No. 10991USO1} and International Application Ser. No. PCT/US2012/035832, filed 30 April 2012 {Atty. Docket No. 10991WOO1} and designating AO, AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH and LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HR, HN, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, ME, MY, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SN, ST, SV, SY, SZ, TD, TG, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM and ZW; entitled: "ISOXAZOLINES AS THERAPEUTIC AGENTS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) _____
David J. CALDERWOOD

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2012, David J. CALDERWOOD personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(2) _____
Eric C. BREINLINGER

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2012, Eric C. BREINLINGER personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(3) _____
Steven L. SWANN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 28th day of May, 2012, Steven L. SWANN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

A. Encinas
Witness name (please print)

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-09-25-618
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

(117813-99129)

EN LA OFICINA DE PATENTES DE COLOMBIA

Cesionario(s): AbbVie Inc.
Cedente(s): Abbott Laboratories
No. Serial: PCT/US2012/035832
Presentado: 30 de Abril de 2012

Yo, Yu Lu, Ph.D., abogado para el solicitante, por el presente certifico que el documento adjunto es una copia fiel y exacta del Traspaso suscrito por el cedente, Abbott Laboratories y por el cesionario, AbbVie Inc. Este Traspaso es de dicho cedente(s) a AbbVie Inc., una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware.

(firma: ilegible)
Yu Lu, Ph.D.
Registro No. 50,306
Abogado para el Solicitante

Estados Unidos de América)
Mancomunidad de Massachusetts) ss.:
Condado de Suffolk)

En este día 17 de octubre de 2013, ante mí, el suscrito notario público, compareció personalmente Yu Lu, Ph.D. (nombre del signatario del documento), quien me demostró por medio de evidencia satisfactoria de identificación, que es que es conocido personalmente por mí, que es la persona cuyo nombre fue suscrito en el documento anterior o adjunto en mi presencia.

(firma: ilegible) (firma y sello oficial del notario)
Jessica Dale Bell

Mi nombramiento expira el 16 de marzo de 2018

Jessica Dale Bell
Notario Público
Massachusetts
El Nombramiento Expira el 16 de marzo de 2018

TRASPASO

Este Traspaso de Patente ("Traspaso") se hace y celebra este día 1 de agosto de 2012 por y entre Abbott Laboratories, una sociedad constituida y existente bajo las leyes de Illinois, con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois, 60064 Estados Unidos de América ("Abbott") y AbbVie Inc., una sociedad constituida y existente bajo las leyes de Delaware, con domicilio en 1 North Waukega Road, North Chicago, Illinois, 60064 ("AbbVie").

POR CUANTO, Abbott ha acordado traspasar y transferir a AbbVie y AbbVie ha acordado adquirir y aceptar de Abbott las solicitudes de patente y patentes indicadas en el Anexo de Patentes de Abbott A ("las Patentes de Abbott") adjunto al presente.

AHORA, POR LO TANTO, en contraprestación de las premisas, convenios mutuos y disposiciones contenidas en el presente, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, y con la intención de que por el presente sea jurídicamente vinculante, las partes del presente acuerdan suscribir este Traspaso, así:

1.0 Traspaso. Abbott ha traspasado y/o por el presente traspasa, transfiere y cede a AbbVie, todo el derecho, título e interés de Abbott (i) en y de las invenciones reivindicadas en las Patentes de Abbott, incluyendo todas las patentes que se otorguen de dichas solicitudes sobre dichas Patentes de Abbott o cualquier continuación, continuación en parte, división, renovación, sustituto, reexamen o reemisión de la misma, incluyendo cualquier patente obtenida con base en una reivindicación de prioridad de cualquier patente o solicitud de patente sobre dichas Patentes de Abbott y (ii) en y de todos los derechos para demandar por y recaudar daños que resulten de infracciones pasadas, presentes y futuras de dichas patentes y solicitudes de patente en (i).

2.0 Disfrute. Las patentes y solicitudes de patente sujetas al Párrafo I serán tenidas y disfrutadas por AbbVie, para el uso y beneficio de AbbVie, y para los representantes legales y cesionarios de AbbVie, hasta el final del término o términos para el cual la misma se otorgue, tan completa y enteramente como la misma hubiese sido tenida por Abbott si este traspaso y transferencia no se hubiese hecho.

3.0 Asistencia. Las partes de este Traspaso harán esfuerzos comercialmente razonables para tomar, o hacer que se tomen, todas las acciones, y para hacer, u ocasionar que se hagan, todas las cosas, necesarias o aconsejables para consumar las transacciones contempladas por este Traspaso. Sin

necesarias o aconsejables para consumar las transacciones contempladas por este Traspaso. Sin limitación de lo anterior, Abbott y AbbVie cooperarán una con la otra sin consideración adicional para suscribir y entregar, o harán esfuerzos comercialmente razonables para ocasionar que se suscriban y entreguen, todos los documentos según sean razonablemente necesarios para asegurar el traspaso en AbbVie de todos los derechos traspasados a AbbVie por este Traspaso, incluyendo sin limitación todos los documentos requeridos para registrar este Traspaso ante las oficinas de patentes locales.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, cada una de las partes ha suscrito este Traspaso de Patente, o ha ocasionado que este Traspaso de Patente sea suscrito en su nombre por un representante debidamente autorizado, todo en la fecha escrita anteriormente.

Abbott Laboratories
Por: (firma: ilegible)
Nombre: Thomas Freyman
Cargo: Vicepresidente Ejecutivo, Gerente Financiero

Estado de Illinois
Condado de Lake

Firmado y certificado ante mí el día 1 de agosto de 2012 por Amy B. Klein

Sello Oficial Amy B. Klein Notario Público – Estado de Illinois Mi Nombramiento Expira: 01/15/13

Firma: (ilegible)

AbbVie Inc.
Por: (firma: ilegible)
Nombre: William Chase
Cargo: Funcionario Autorizado de AbbVie Inc.

Estado de Illinois
Condado de Lake

Firmado y certificado ante mí el día 27 de julio de 2012 por William Chase

Sello Oficial (ilegible) Notario Público – Estado de Illinois Mi Nombramiento Expira: 05/06/13

Firma: (ilegible)

Testigo

Nombre: Dina Shniderman

Firma: (ilegible)

Nombre: Patricia Liebert

Firma: (ilegible)

ANEXO DE PATENTES DE ABBOTT A

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 30 de octubre de 2013, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

(117813-99129)

IN THE PATENT OFFICE OF COLOMBIA

Assignee: **AbbVie Inc.**

Assignor: **Abbott Laboratories**

Serial No.: **PCT/US2012/035832**

Filing Date: **30 April 2012**

I, Yu Lu, Ph.D., J.D., attorney for the applicant, hereby attest that the attached document is a true and exact copy of the Assignment executed by **Abbott Laboratories**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois. The Assignment is from said assignor to **AbbVie Inc.**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware.

Yu Lu, Ph.D., J.D.
Registration No. 50,306
Attorney for Applicant

United States of America)
Commonwealth of Massachusetts) ss.:
County of Suffolk)

On the 17th day of October, 2013 before me, the undersigned notary public, personally appeared Yu Lu (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was that he is known to me personally, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)
Jessica Dale Bell
My commission expires March 16, 2018.

JESSICA DALE BELL
Notary Public
Massachusetts
Commission Expires Mar 16, 2018

ASSIGNMENT

This Patent Assignment ("**Assignment**") is made and entered into as of 1 August 2012 by and between Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of Illinois, having a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064 USA ("**Abbott**") and AbbVie Inc., a corporation organized and existing under the laws of Delaware, having a place of business at 1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064 USA ("**AbbVie**").

WHEREAS, Abbott has agreed to assign and transfer to AbbVie and AbbVie has agreed to acquire and accept from Abbott the patent applications and patents set forth on Abbott Patent Schedule A (the "**Abbott Patents**") attached hereto.

NOW, THEREFORE, in consideration of the premises, mutual covenants and provisions herein contained, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, and intending to be legally bound hereby, the parties hereto agree to execute this Assignment, as follows:

1.0 Assignment. Abbott has assigned and/or by these presents does hereby assign, transfer and convey unto AbbVie, Abbott's whole and entire right, title and interest (i) in and to the inventions claimed in the Abbott Patents, including all patents granting from said applications on said Abbott Patents or any continuation, continuation-in-part, division, renewal, substitute, reexamination or reissue thereof, including any patents obtained based upon a claim of priority to any patent or patent application on said Abbott Patents and (ii) in and to all rights to sue for and collect damages resulting from past, present and future infringement of said patents and patent applications in (i).

2.0 Enjoyment. The patents and patent applications subject to Paragraph 1 shall be held and enjoyed by AbbVie, for AbbVie's use and benefit, and for AbbVie's legal representatives and assigns, to the full end of the term or terms for which same may be granted, as fully and entirely as the same would have been held by Abbott had this assignment and transfer not been made.

3.0 Assistance. The parties to this Assignment shall use commercially reasonable efforts to take, or cause to be taken, all actions, and to do, or cause to be done, all things, necessary or advisable to consummate the transactions contemplated by this Assignment. Without limiting the foregoing, each of Abbott and AbbVie shall cooperate with the other without any further consideration to execute and deliver, or use commercially reasonable efforts to cause to be executed and delivered, all documents as may reasonably be necessary to secure the vesting in AbbVie of all rights assigned to AbbVie by this Assignment, including without limitation any documents required to record this Assignment with local patent offices.

(Signature page follows)

IN WITNESS WHEREOF, each of the parties hereto has executed this Patent Assignment, or has caused this Patent Assignment to be executed on its behalf by a representative duly authorized, all as of the date first above set forth.

Abbott Laboratories

By: _____
Name: Thomas Freyman
Title: Executive Vice President, Finance and Chief Financial Officer

State of Illinois
County of Lake
Signed and attested before me on August 1, 2012 by Amy B. Klein

Signature: _____

OFFICIAL SEAL
AMY B KLEIN
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:01/15/13

AbbVie Inc.

By: _____
Name: William Chase
Title: Authorized Officer of AbbVie Inc.

State of Illinois
County of Lake
Signed and attested before me on July 27, 2012 by William Chase

Signature: _____

OFFICIAL SEAL
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:05/05/15

Witness

Name: DINA SHNIDERMAN

Signature: _____

Name: PATRICIA LIEBERT

Signature: _____

PATENT COOPERATION TREATY

Case Ref Number	App No	App Date	Pub No	Pub Date	Patent No	Grant Date
9754WOO1	PCT/US2010/020903	1/13/10	WO2010083220	7/22/10		
9742WOO1	PCT/US2010/020964	1/14/10	WO2010083264	7/22/10		
9755WOO1	PCT/US2010/021243	1/15/10	WO2010083441A2	7/22/10		
9756WOO1	PCT/US2010/021245	1/15/10	WO2010/083442	7/22/10		
9700WOO1	PCT/US2010/022518	1/29/10	WO2010088470	8/5/10		
9775WOO1	PCT/US2010/000244	1/29/10	WO2010/087972	8/5/10		
9778WOO1	PCT/US2010/023818	2/11/10	WO2010093742	8/19/10		
9863WOO1	PCT/US2010/028433	3/24/10	WO2010111348	9/30/10		
9861WOO1	PCT/US2010/028560	3/25/10	WO2010111436	9/30/10		
9862WOO1	PCT/US2010/028561	3/25/10	WO2010111437	9/30/10		
9873WOO1	PCT/US2010/028794	3/26/10	WO2010111573	9/30/10		
9874WOO1	PCT/US2010/028796	3/26/10	WO2010111574	9/30/10		
9888WOO1	PCT/US2010/031102	4/14/10	WO2010/120935	10/21/10		
9834WOO1	PCT/US2010/031660	4/20/10	WO2010/123838	10/28/10		
9913WOO1	PCT/US2010/031974	4/22/10	WO2010/124042	10/28/10		
9911WOO1	PCT/US2010/032488	4/27/10	WO2010/129242	11/11/10		
9939WOO1	PCT/US2010/033074	4/30/10	WO2010/127192	11/4/10		
9859WOO1	PCT/EP2010/056166	5/6/10	WO2010/128102	11/11/10		
10003WOO1	PCT/US2010/035626	5/20/10	WO2010/135560	11/25/10		
10017WOO1	PCT/US2010/036185	5/26/10	WO2010/138576	12/2/10		
10019WOO1	PCT/US2010/036187	5/26/10	WO2010/138578	12/2/10		
9963WOO1	PCT/US2010/036198	5/26/10	WO2010/138588	12/2/10		
10011WOO1	PCT/US2010/36596	5/28/10	WO2010138828	12/2/10		
10045WOO1	PCT/US2010/037801	6/8/10	WO2010/144468	12/16/10		
10082WOO1	PCT/US2010/037795	6/8/10	WO2010/144464	12/16/10		
10080WOO1	PCT/US2010/038526	6/14/10	2010147899	12/23/10		
10097WOO1	PCT/US2010/042067	7/15/10	2011008915	1/20/11		
10119WOO1	PCT/US2010/042143	7/15/10	WO2011/008959	1/20/11		
10576WOO1	PCT/CN2010/001213	8/10/10	WO2012/019315	2/16/12		
8410WOO2	PCT/US2010/046424	8/24/10	WO2011/071570	6/16/11		
10647WOO1	PCT/CN2010/001579	10/9/10	2012045196	4/4/12		
10201WOO1	PCT/US2010/052849	10/15/10	WO2011/047266	4/21/11		
9913WOO2	PCT/US2010/053530	10/21/10	WO2011/133182	10/27/11		
10216WOO1	PCT/US10/54502	10/28/10	WO2011053707	5/5/11		
10003WOO2	PCT/US2010/057454	11/19/10	WO2011/146089	11/24/11		
9963WOO3	PCT/US2010/057587	11/22/10	2011149492	12/1/11		
9278WOO3	PCT/US2010/57818	11/23/10	2011068723	6/9/11		
9469WOO2	PCT/US2010/058572	12/1/10	WO2011/068881	6/9/11		
10247WOO1	PCT/US2010/058647	12/2/10	2011068927	6/9/11		
10239WOO1	PCT/US2010/061713	12/22/10	2011090669	7/28/11		
10318WOO1	PCT/US2011/022348	1/25/11	WO2011/091398	7/28/11		
10363WOO1	PCT/US2011/024731	2/14/11	WO 2011/100670	8/18/11		
10381WOO1	PCT/US2011/027511	3/10/11	WO2011/112558	9/15/11		
10388WOO1	PCT/US2011/027905	3/10/11	WO2011/115813	9/22/11		
10404WOO1	PCT/US2011/027895	3/10/11	WO2011/119345	9/29/11		
10426WOO1	PCT/US2011/031381	4/6/11	WO2011/127141	10/13/11		
10326WOO1	PCT/US2011/032279	4/13/11	WO2011/146179	11/24/11		
10419WOO1	PCT/US2011/032269	4/13/11	WO2011/130377	10/20/11		
10452WOO1	PCT/US2011/032464	4/14/11	2011133388	10/27/11		
10453WOO1	PCT/US2011/032439	4/14/11	WO2011/130481	10/20/11		
10454WOO1	PCT/US2011/032433	4/14/11	WO2011/130478	10/20/11		
11036WOO1	PCT/US2011/034820	5/2/11	WO2011/139974	11/10/11		
11037WOO1	PCT/US2011/034815	5/2/11	WO2011/139973	11/10/11		
10484WOO1	PCT/US2011/035213	5/4/11	WO2011/140234	11/10/11		
10305WOO1	PCT/US2011/036250	5/12/11	2011143430	11/17/11		
11063WOO1	PCT/US2011/036298	5/12/11	2011143459	11/17/11		
10489WOO1	PCT/US2011/036444	5/13/11	WO2011/043562	11/17/11		
10503WOO1	PCT/US2011/037818	5/24/11	WO2011/149993	12/1/11		
9707WOO2	PCT/US2011/037820	5/24/11	2011149995	12/1/11		
10501WOO1	PCT/US2011/037849	5/25/11	WO2011/150016	12/1/11		
10545WOO1	PCT/EP2011/059149	6/1/11	WO2011/151418A	12/8/11		

Abbott Patent Schedule A

Case Ref Number	App No	App Date	Pub No	Pub Date	Patent No	Grant Date
10523WO01	PCT/US2011/039430	6/7/11	WO2011/156361	12/15/11		
ENP-215WO01	PCT/US2011/039397	6/7/11	2011156337	12/15/11		
10525WO01	PCT/US2011/039582	6/8/11	WO2011/156461	12/15/11		
10526WO01	PCT/US2011/039591	6/8/11	WO2011/156464	12/15/11		
10527WO01	PCT/US2011/039603	6/8/11	WO2011/156473	12/15/11		
10531WO01	PCT/US2011/039769	6/9/11	WO2011/156578	12/15/11		
9346WO01	PCT/US2011/039958	6/10/11	WO2011/156698	12/15/11		
10536WO01	PCT/US2011/040501	6/15/11	WO2011/159785	12/22/11		
10325WO01	PCT/US2011/040669	6/16/11				
10457WO01	PCT/US2011/041633	6/23/11	WO2011/163478	12/29/11		
10563WO01	PCT/US2011/043297	7/8/11	WO2012/006490	1/12/12		
10471WO01	PCT/US2011/044282	7/15/11	2012009698	1/19/12		
10471WO02	PCT/US2011/044283	7/15/11	2012009699	1/19/12		
11111WO01	PCT/CN2011/001169	7/15/11				
10590WO01	PCT/US2011/046233	8/2/11	WO2012/018790	2/9/12		
10594WO01	PCT/EP2011/063978	8/12/11	2012020134	2/16/12		
10595WO01	PCT/EP2011/063971	8/12/11	WO2012020130	2/16/12		
10596WO01	PCT/EP2011/063973	8/12/11	2012/020131	2/16/12		
10227WO02	PCT/US2011/049147	8/25/11	WO2012/027570	3/1/12		
10470WO01	PCT/US2011/051356	9/13/11	WO2012/037095	3/22/12		
10674WO01	PCT/US2011/051603	9/14/11	2012037258	3/22/12		
10672WO01	PCT/US2011/051875	9/16/11	WO2012/037430	3/22/12		
10673WO01	PCT/US2011/051874	9/16/11	WO2012/040041	3/29/12		
10473WO01	PCT/US2011/052668	9/21/11	2012040404	3/29/12		
10723WO01	PCT/US2011/054959	10/5/11				
10797WO01	PCT/US2011/055140	10/6/11	WO2012/048134	4/12/20		
10695WO01	PCT/US2011/055366	10/7/11	WO2012/048222	4/12/12		
10516WO01	PCT/US2011/055691	10/11/11	WO2012/051147	4/19/12		
10046WO02	PCT/US2011/056045	10/12/11	WO2012/051361	4/19/12		
10576WO02	PCT/CN2011/001761	10/24/11				
10722WO01	PCT/US2011/58024	10/27/11	2012058392	5/3/12		
10724WO01	PCT/EP2011/069007	10/28/11	2012059431	5/10/12		
10725WO01	PCT/EP2011/069009	10/28/11	2012059432	5/10/12		
10117WO01	PCT/US2011/058769	11/1/11	WO2012/061374	5/10/12		
10775WO01	PCT/US2011/058953	11/2/11	WO2012/067824	5/24/12		
10776WO01	PCT/US2011/058939	11/2/11	WO2012/067822	5/24/12		
10751WO01	PCT/US2011/059074	11/3/11	WO2012/061558	5/10/12		
10756WO01	PCT/US2011/059263	11/4/11				
10484WO02	PCT/US2011/60038	11/9/11				
10769WO01	PCT/US2011/060459	11/11/11	2012065122	5/18/12		
10770WO01	PCT/US2011/060411	11/11/11	WO2012/067963	5/24/12		
10771WO01	PCT/US2011/060425	11/11/11	WO2012/067965	5/24/12		
10771WO02	PCT/CN2011/082108	11/11/11				
10757WO01	PCT/US2011/061678	11/21/11	2012071336	5/31/12		
10728WO01	PCT/US2011/61769	11/22/11	2012071374	5/31/12		
10707WO01	PCT/EP2011/072164	12/8/11	2012/076639	6/14/12		
10795WO01	PCT/US2011/063955	12/8/11	WO2012/078878	6/14/12		
10589WO01	PCT/US2011/065501	12/12/11	WO2012/083170	6/21/12		
10263WO02	PCT/US2011/065206	12/15/11	WO2012/083043	6/21/12		
10263WO03	PCT/US2011/065215	12/15/11	WO2012/083048	6/21/12		
10263WO04	PCT/US2011/065224	12/15/11	WO2012/083053	6/21/12		
10263WO05	PCT/US2011/065239	12/15/11	WO2012/083058	6/21/12		
10263WO06	PCT/US2011/065242	12/15/11	WO2012/083059	6/21/12		
10263WO07	PCT/US2011/065247	12/15/11	WO2012/083061	6/21/12		
10472WO01	PCT/US2011/065558	12/16/11	WO2012/087833	6/28/12		
9888WO03	PCT/US2011/065486	12/16/11	WO2012/083164	6/21/12		
10772WO01	PCT/US2011/066003	12/20/11				
10546WO01	PCT/US2011/066530	12/21/11	WO2012/088290	6/28/12		
10547WO01	PCT/US2011/066557	12/21/11	WO2012/088302	6/28/12		
10690WO01	PCT/US2011/067699	12/29/11				
10691WO01	PCT/US2011/067701	12/29/11				
11389WO01	PCT/CN2011/002224	12/30/11				

Case Ref Number	App No	App Date	Pub No	Pub Date	Patent No	Grant Date
10469WO01	PCT/US2012/020529	1/6/12				
10835WO01	PCT/US2012/021985	1/20/12	WO2012/100135	7/26/12		
10500WO01	PCT/US2012/022742	1/26/12				
10689WO01	PCT/US2012/024304	2/8/12				
10918WO01	PCT/US2012/024356	2/8/12				
10908WO01	PCT/US2012/025570	2/17/12				
10046WO04	PCT/US2012/026456	2/24/12				
10956WO01	PCT/US2012/028203	3/8/12				
10923WO01	PCT/US2012/029088	3/15/12				
10476WO01	PCT/US2012/029478	3/16/12				
10710WO01	PCT/US2012/029682	3/19/12				
10972WO01	PCT/US2012/030096	3/22/12				
10969WO01	PCT/US2012/30317	3/23/12				
10802WO01	PCT/US2012/031260	3/29/12				
10992WO01	PCT/US2012/032724	4/9/12				
11539WO01	PCT/CN2012/074411	4/19/12				
11016WO01	PCT/US2012/035266	4/26/12				
11033WO01	PCT/US2012/035401	4/27/12				
10991WO01	PCT/US2012/035832	4/30/12				
11520WO01	PCT/CN2012/075327	5/11/12				
11560WO01	PCT/CN2012/075708	5/18/12				
10263WO013	PCT/US2012/039497	5/25/12				
10263WO014	PCT/US2012/039499	5/25/12				
11585WO01	PCT/CN2012/076748	6/12/12				
11121WO01	PCT/US2012/043835	6/22/12				
10864WO01	PCT/EP2012/062544	6/28/12				
11157WO01	PCT/US2012/045268	7/2/12				
11264WO01	PCT/CN2012/078372	7/9/12				
11136WO01	PCT/US2012/047381	7/19/12				
11272WO01	PCT/CN2012/079012	7/23/12				

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0098444

Bogotá D.C., Octubre 01 de 2013 - 08:59:15

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601682200	01/10/2013	14.295.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-258866- -00000-0000

Fecha: 2013-10-31 16:57:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-258866- -00000-0000

Fecha: 2013-10-31 16:57:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ 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 INVENCIÓN 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)

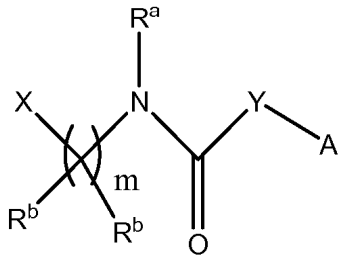
- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

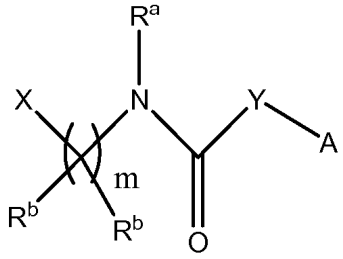
ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ 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

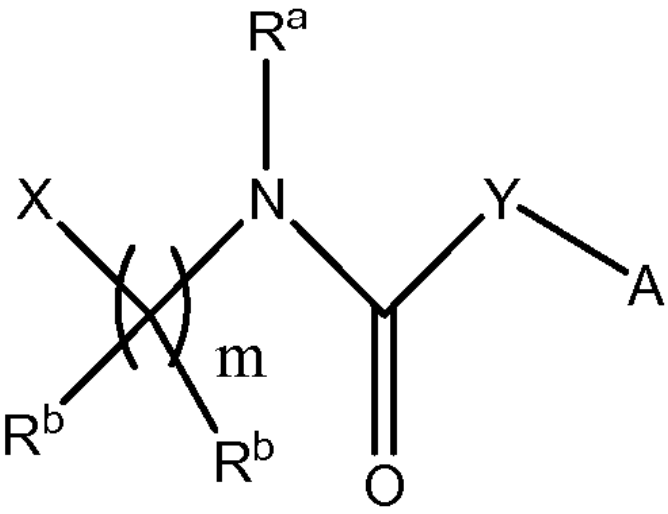
Completa ☐ Incompleta ☐



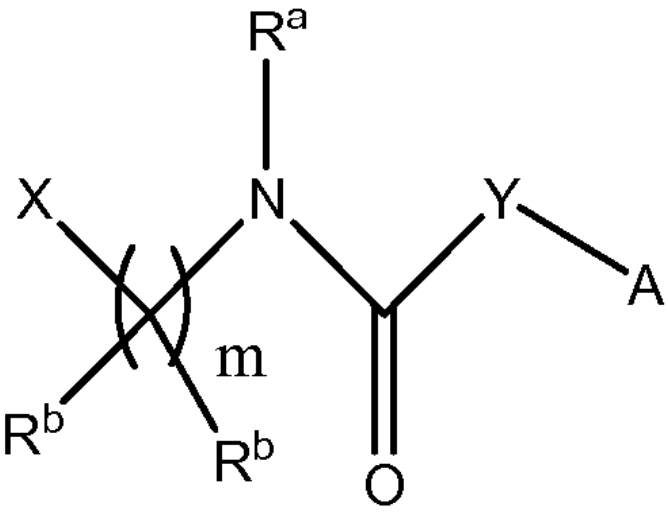
Fórmula (I)



Fórmula (I)



Fórmula (I)

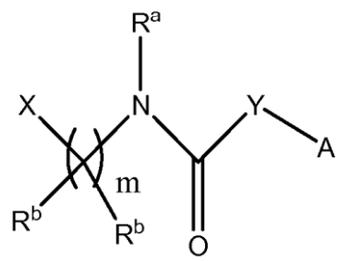


Fórmula (I)

ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

metabolitos biológicamente activos, prodrogas, isómeros, estereoisómeros, solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo donde las variables se han definido en la presente. Los compuestos de la invención son útiles para tratar condiciones inmunológicas.

SECTOR: Industria farmacéutica, compuestos orgánicos no condensados que presentan compuestos heterocíclicos y composiciones farmacéuticas que los comprenden útiles en el tratamiento de condiciones inmunológicas.

ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

REFERENCIA A SOLICITUD ANTERIOR

La presente solicitud invoca la prioridad de la Solicitud Provisional de la India Nº de Acta 1272/DEL/2011, presentada el 30 de abril de 2011, cuyo contenido se incorpora aquí.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) son una familia de enzimas que contienen cinc, relacionadas estructuralmente, que se ha informado que median la degradación del tejido conectivo en procesos fisiológicos normales tales como el desarrollo embrionario, reproducción y remodelación de tejidos así como condiciones patológicas tales como artritis reumatoide (RA), osteoartritis (OA), osteoporosis, ateroesclerosis y metástasis de tumores. La familia MMP comprende de más de 20 miembros en humanos, que incluyen colagenasas (MMP-1, MMP-8, MMP-13), gelatinasas (MMP-2, MMP-9), estromelisinas (MMP-3, MMP-10, MMP-11), matrilisinas (MMP-7, MMP-26), del tipo de membrana (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25), así como metaloelastasas (MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-22, MMP-23) (*Nat Rev Drug Discov.,* 2007, 6, 480-98).

Los miembros más significativos de la familia MMP con respecto a la patología de la OA son las colagenasas (MMP-1, -8, y -13) que son responsables de la degradación del colágeno de tipo II (*Nat Rev Drug Discov.* 2007, 6, 480-98; *Semin Cell Dev Biol,* 2008, 19, 61-8). En los últimos recientes, la evidencia creciente sugiere que la MMP-13 es la principal colagenasa responsable de la degradación de colágeno de tipo II en la OA. La MMP-13 no se encuentra en tejidos adultos normales sino que se expresa específicamente en el cartílago articular de pacientes de OA (*J Rheumatol., 1*996, 23, 590-5; *J Clin Invest.* 1996, 97, 2011-9; *J Clin Invest.,* 1996, 97, 761-8; *J Clin Invest.,* 1997, 99, 1534-45). El análisis del cartílago humano con OA muestra una correlación entre la presencia de MMP-13 y productos del clivaje de colágeno específico de MMP con la gravedad de la enfermedad (*Arthritis Rheum.,* 1983, 26, 63-8; *J Rheumatol.,* 2005, 32, 876-86). Los datos in vitro demuestran que los inhibidores selectivos de MMP-13 previenen pérdida de colágeno inducida por citoquinas en cultivos de explantes de cartílago humano y bovino (*Arthritis Rheum.* 2009, 60, 2008-18; *J Biol Chem 2*007 282,

27781-91).

Los modelos preclínicos de OA tienen una elevada expresión de MMP-13 y productos del clivaje de colágeno inducido por MMP-13 en cartílago, fluido sinovial, y orina, lo que se ha mostrado que se correlaciona con el progreso de la enfermedad (*Osteoarthritis Cartilage* 2005 13, 139-45; *Arthritis Rheum.,* 1998 41, 877-90). Los ratones transgénicos que expresan MMP-13 humana activa a través de un promotor específico de cartílago demuestran cambios patológicos en el cartílago articular de las articulaciones del ratón similar a los que se observan en la OA en humanos (J *Clin Invest.,* 2001 107, 35-44; *Arthritis Rheum.,* 2003 48, 1077). Al contrario, los ratones con deficiencia de MMP-13 muestran una degradación del cartílago significativamente menor en comparación con el de tipo salvaje luego de la desestabilización del menisco medial (*Arthritis Rheum.,* 2009 60, 3723-33). Últimamente, un inhibidor selectivo de MMP-13 activo en forma oral se comportó como condroprotector en los modelos de OA de desgarro de menisco medial (MMT), ligamento cruzado anterior/menisectomía medial en rata, conejo y perro, (*Arthritis Rheum.,* 2009 60, 2008-18; *J Biol Chem.,* 2007 282, 27781-91, *Arthritis Rheum.,* 2010 62, 3006-15). Tomados en conjunto, dichos datos indican que MMP-13 desempeña un papel importante papel en el desarrollo y el progreso de la OA en modelos preclínicos y que la inhibición selectiva de MMP-13 puede detener la degradación del cartílago para prevenir de esa manera la destrucción de la articulación.

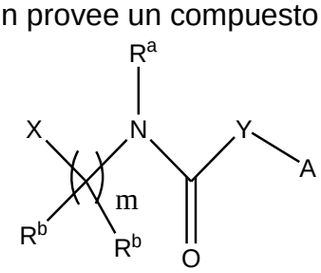
El dominio catalítico de cinc en las MMPs ha sido el foco primario del diseño de inhibidores. La modificación de sustratos por introducción de grupos quelantes de cinc ha generado inhibidores potentes, tales como los péptido hidroxamatos y péptidos que contienen tioles (*Drug Discov. Today,* 2007 12, 640-6). Durante los últimos 10-15 años, muchos inhibidores de MMP no selectivos han avanzado a pruebas clínicas de Fase II en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, la artritis reumatoide y la OA. Sin embargo, ninguno de dichos inhibidores ha avanzado a las pruebas de las últimas etapas debido a varios problemas significativos: A) farmacocinética altamente variable y frecuentemente una x biodisponibilidad oral poor. B) Todos dichos inhibidores no selectivos tienen como objetivo al sitio de unión al cinc que es común a todas las

metaloproteinasas de matriz. La utilidad clínica de los inhibidores de MMP no selectivos ha sido restringida por los efectos musculoesqueléticos dependientes de la dosis en humanos [rigidez de articulaciones, inflamación, dolor en brazos y hombros que se denomina “síndrome musculoesquelético” (MSS)] (*Arthritis Res Ther.,* 2007 9, R109). Ninguna MMP específica ha sido relacionada con el MSS y se cree que la inhibición no selectiva de múltiples MMPs es la causa primaria de esta toxicidad. Aunque ninguna MMP específica ha sido relacionada con el MSS, existe una sustancial evidencia de que MMP-13 no desempeña un papel importante en el desarrollo del MSS. Los datos clínicos de humanos con mutaciones de sentido erróneo de MMP13 se caracterizan por un crecimiento y modelado defectuoso de las vértebras y los huesos largos y no muestran signos de MSS (*J Clin Invest.,* 2005 115, 2832-42). Los datos preclínicos de ratones deficientes en MMP-13 también demuestran defectos en el crecimiento pero no signos histológicos de fibrodisplasia (MSS) (*Development,* 2004 131, 5883-95). Por último, un estudio en un modelo en ratas de 2 semanas de fibrodisplasia (MSS) ha mostrado que los animales a los que se ha dosificado un inhibidor de MMP-13 altamente selectivo no desarrollan signos histológicos de fibrodisplasia en comparación con los animales a los que se ha dosificado un inhibidor general de MMP (*Arthritis Rheum.,* 2009 60, 2008-18); (*J Biol Chem* 2007 282, 27781-91).

Por lo tanto, continúa existiend la necesidad de encontrar nuevos inhibidores selectivos de MMP-13 con una aceptable ventana terapéutica que los haga clínicamente atractivos para el tratamiento de enfermedades.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

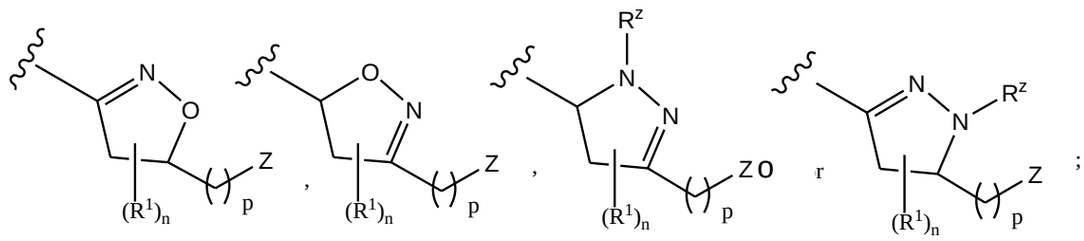
En una realización la invención provee un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

metabolitos biológicamente activos, prodrogas, isómeros, estereoisómeros, solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo donde

A es



X es un sistema de anillos opcionalmente sustituido que es aromático, parcialmente aromático o no aromático con uno o más sistemas de anillos fusionados;

Y es heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z es $–C(O)NR^cR^d$, $-C(O)OCH_3$, $–NR^cR^d$, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R^a es en forma independiente H, $(C_1\text{-}C_3)$alquilo opcionalmente sustituido o $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^b es en forma independiente H, CF_3, $(C_1\text{-}C_3)$alquilo opcionalmente sustituido o $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^c es H y R^d es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido; o

R^c y R^d, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un sistema de anillos heterocíclico saturado o insaturado, aromático o no aromático de 5 o 6 miembros;

R^1 es en forma independiente H, OR^a, Br, Cl, F, $(C_1\text{-}C_3)$alquilo opcionalmente sustituido o $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^z es H, $(C_1\text{-}C_3)$alquilo opcionalmente sustituido o $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2 o 3; y

p es 0, 1, 2 o 3;

con la condición de que cuando Y es piridinilo, no está sustituido con fenilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la forma de realización previa donde

X es naftilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, azaindolilo opcionalmente sustituido, benzo[1,4]oxazin-3-onilo opcionalmente sustituido, benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, purinilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, 1H-quinoxalin-2-onilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde Y es furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente

sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, triazinilo opcionalmente sustituido, o 1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde Z es $–C(O)NH_2$, -C(O)-morfolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-pirrolidinilo opcionalmente sustituido, $-C(O)-N(H)CH_2CH_2OH$, (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, azaindolilo opcionalmente sustituido, azepinilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, isoindolinilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, purinilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, N-metilpirazonilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, N-metilpiridazonilo opcionalmente sustituido, $N-(C_1-C_6)$alquilpiridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, $N-(C_1-C_6)$alquilpirimidonilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinucludinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido,

tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, o tropanilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde

X es naftilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, azaindolilo opcionalmente sustituido, benzo[1,4]oxazin-3-onilo opcionalmente sustituido, benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, purinilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, 1H-quinoxalin-2-onilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido;

Y es furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, triazinilo opcionalmente sustituido, o 1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido; y

Z es $–C(O)NH_2$, -C(O)-morfolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-pirrolidinilo opcionalmente sustituido, $-C(O)-N(H)CH_2CH_2OH$, (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, azaindolilo opcionalmente sustituido, azepinilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, isoindolinilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, purinilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, N-metilpirazonilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, N-metilpiridazonilo opcionalmente sustituido, $N-(C_1-C_6)$alquilpiridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, $N-(C_1-C_6)$alquilpirimidonilo opcionalmente

sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinucludinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido, tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, o tropanilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde X es naftilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, benzo[1,4]oxazin-3-onilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido.

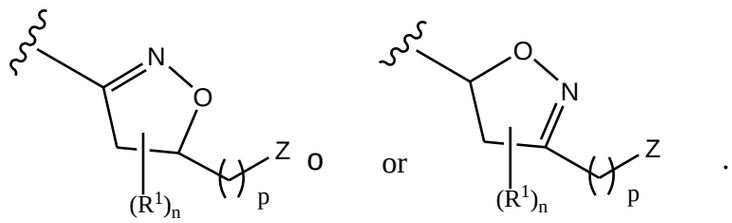
En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde Z es (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, purinilo opcionalmente

sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, o tiomorfolinilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde X es fenilo opcionalmente sustituido, benzo[1,4]oxazin-3-onilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde Z es (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, o tiomorfolinilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde A es



En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde m es 1, 2 o 3.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde n es 0 o 1.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde p es 0.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde X es fenilo opcionalmente sustituido, benzo[1,4]oxazin-3-onilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, o pirimidinonilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde X está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en Br, Cl, F, CF_3, CN, COR^b, COOH, OCF_3, OH, $-N(R^c)(R^d)$, $-NO_2$, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi opcionalmente sustituido, $-S(O)R^d$, o $-S(O)_2(R^d)$; donde

R^c es en forma independiente H, $(C_1\text{-}C_3)$alquilo opcionalmente sustituido o $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^d es H, $-C(O)R^b$, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde Y es imidazolilo opcionalmente

sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido o triazinilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde Z es (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, o tiomorfolinilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde Z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre Br, Cl, F, CF_3, CN, $-COR^f$, $-C(O)CH_2N(R^c)(R^e)$, $-CON(R^c)(R^e)$, $COOR^e$, $-N(R^c)(R^e)$, $-N(R^a)C(O)OR^a$-, $-N(R^c)C(O)R^e$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$, $-N(R^c)S(O)_2R^e$, $-N(R^c)S(O)_2N(R^c)(R^e)$, $-NO_2$, oxo, -OH, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2(R^e)$, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido, (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, $-(C(R^b)_2)_rR^f$; donde

R^b es en forma independiente H, CF_3, (C_1-C_3)alquilo opcionalmente sustituido o (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido; o

$(R^b)_2$, junto con el átomo de carbono al cual está unido, puede formar un cicloalquilo de entre 3 y 6 miembros

R^e es H, $-C(O)R^c$, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; o

R^c y R^e junto con el átomo al cual están unidos puede formar un heterociclo opcionalmente sustituido;

R^f es H, Br, Cl, F, CF_3, CN, OCF_3, $-COR^e$, $-C(O)CH_2N(R^c)(R^e)$, $-CON(R^c)(R^e)$, $COOR^e$, $-N(R^c)(R^e)$, $-N(R^c)C(O)R^e$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$, $-N(R^c)S(O)_2R^e$, $-NO_2$, oxo, $(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3$-$C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, OR^c, $-S(R^c)$, $-S(R^c)$, $-S(O)R^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2(R^c)$, $-S(O)_2(R^e)$, $-S(O)_2N(R^c)(R^e)$, azetidinilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido o triazolilo opcionalmente sustituido; y

r es 0, 1 o 2;

con la condición de que r no es 0 cuando R^f es OCF_3, OR^c, $-S(R^c)$, $-S(R^c)$, $-S(O)R^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2(R^c)$, $-S(O)_2(R^e)$, o $-S(O)_2N(R^c)(R^e)$.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde Z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre Br, Cl, F, CF_3, CN, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OC(O)CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, $-C(O)C(H)(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CN$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C(CH_3)_2OH$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2N(H)S(O)_2CH_3$, $-C(O)CH_2N(H)C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2N(H)C(O)N(H)CH_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)CH_3$, $-C(O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(O)N(H)CH(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)CH_2CH_2OH$, -C(O)N(H)-isoxazolilo, -C(O)N(H)tiazolilo, $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-ciclobutilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OC(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-N(H)C(O)CH_3$-, $-N(H)C(O)CH_2OH$, $-N(H)C(O)CH_2CN$, $-N(H)C(O)C(CH_3)_2OH$, $-N(H)C(O)C(H)(OH)CH_3$, $-N(H)C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-N(H)C(O)CH_2N(H)CH_3$, $-N(H)C(O)(OH)CH_3$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$, $-N(H)C(O)N(CH_3)_2$, $-N(H)C(O)N(H)CH_3$-

$N(H)C(O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)C(O)N(H)C(H)(CH_2OH)_2$, $-N(H)C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-N(H)C(O)N(CH_3)CH_2C(H)(OH)CH_2OH$, $-N(H)C(O)O(CH_3)_3$, $-N(H)S(O)_2NH_2$, $-N(H)S(O)_2CH_3$, $-N(R^c)S(O)_2N(R^c)(R^e)$, $-NO_2$, oxo, $-OH$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)CH_2CH_3$, $-S(O)CH_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2C(H)(CH_3)_2$, $-S(O)_2$ciclopropilo, $-S(O)_2$-imidazolilo opcionalmente sustituido, $-S(O)_2$-isoxazolilo opcionalmente sustituido, $-CH_2C(O)N(H)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OS(O)_2$-fenilo opcionalmente sustituido, $-C(CH_3)OH$, $-C(H)(CH_2)_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(H)C(O)CH_3$, $-CH_2N(H)C(O)C(H)(OH)CH_3$, $-CH_2N(H)C(O)CH_2CN$, $-CH_2N(H)C(O)CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(O)C(CH_3)_2OH$, $-CH_2N(H)C(O)N(H)CH_3$, $-CH_2N(H)C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_1$-$C_6)$alcoxi opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, $(C_3$-$C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, y $-(C(R^b)_2)_rR^f$; donde

R^b es en forma independiente H, CF_3, $(C_1$-$C_3)$alquilo opcionalmente sustituido o $(C_3$-$C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido; o

$(R^b)_2$, junto con el átomo de carbono al cual está unido, puede formar un cicloalquilo de entre 3 y 6 miembros

R^e es H, $-C(O)R^c$, $(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3$-$C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; o

R^c y R^e junto con el átomo al cual están unidos puede formar un heterociclo opcionalmente sustituido;

R^f es H, Br, Cl, F, CF_3, CN, OCF_3, $-COR^e$, $-C(O)CH_2N(R^c)(R^e)$, $-CON(R^c)(R^e)$, $COOR^e$, $-N(R^c)(R^e)$, $-N(R^c)C(O)R^e$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$, $-N(R^c)S(O)_2R^e$, $-NO_2$, oxo, $(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3$-$C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, OR^c, $-S(R^c)$, $-S(R^c)$, $-S(O)R^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2(R^c)$, $-S(O)_2(R^e)$, $-S(O)_2N(R^c)(R^e)$, azetidinilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, 1,2,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo

opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido o triazolilo opcionalmente sustituido; y

r es 0, 1 o 2;

con la condición de que r no es 0 cuando R^f es OCF_3, OR^c, $-S(R^c)$, $-S(R^c)$, $-S(O)R^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2(R^c)$, $-S(O)_2(R^e)$, o $-S(O)_2N(R^c)(R^e)$.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde Z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre Br, Cl, F, CF_3, CH_3, CN, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OC(O)CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, $-C(O)C(H)(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CN$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C(CH_3)_2OH$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2N(H)S(O)_2CH_3$, $-C(O)CH_2N(H)C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2N(H)C(O)N(H)CH_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)CH_3$, $-C(O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(O)N(H)CH(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)CH_2CH_2OH$, -C(O)N(H)-isoxazolilo, -C(O)N(H)tiazolilo, $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-ciclobutilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OC(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-N(H)C(O)CH_3$-, $-N(H)C(O)CH_2OH$, $-N(H)C(O)CH_2CN$, $-N(H)C(O)C(CH_3)_2OH$, $-N(H)C(O)C(H)(OH)CH_3$, $-N(H)C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-N(H)C(O)CH_2N(H)CH_3$, $-N(H)C(O)(OH)CH_3$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$, $-N(H)C(O)N(CH_3)_2$, $-N(H)C(O)N(H)CH_3$-$N(H)C(O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)C(O)N(H)C(H)(CH_2OH)_2$, $-N(H)C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-N(H)C(O)N(CH_3)CH_2C(H)(OH)CH_2OH$, $-N(H)C(O)O(CH_3)_3$, $-N(H)S(O)_2NH_2$, $-N(H)S(O)_2CH_3$, $-N(R^c)S(O)_2N(R^c)(R^e)$, $-NO_2$, 1,2,4-oxadiazolilo, oxo, -OH, $-S(O)CH_3$, $-S(O)CH_2CH_3$, $-S(O)CH_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2C(H)(CH_3)_2$, $-S(O)_2$ciclopropilo, $-S(O)_2$-imidazolilo opcionalmente sustituido, $-S(O)_2$-isoxazolilo opcionalmente sustituido, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)N(H)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OS(O)_2$-fenilo opcionalmente sustituido, $-C(CH_3)OH$, $-C(H)(CH_2)_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(H)C(O)CH_3$, $-CH_2N(H)C(O)C(H)(OH)CH_3$, $-CH_2N(H)C(O)CH_2CN$, $-CH_2N(H)C(O)CH_2OH$, -

$CH_2N(H)C(O)C(CH_3)_2OH$, $-CH_2N(H)C(O)N(H)CH_3$, $-CH_2N(H)C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2$-morfolinilo, $-CH_2$-tiomorfolinilo, morfolinilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, y (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido

donde R^e es H, $-C(O)R^c$, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde Y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en CF_3, CN, -COH, -COOH, NO_2,$-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, halógeno, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización previas donde

X es fenilo opcionalmente sustituido, benzo[1,4]oxazin-3-onilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, o piridinilo opcionalmente sustituido;

Y es pirimidinilo opcionalmente sustituido; y

Z es ciclohexilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, o piridinilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización la invención provee un compuesto donde el compuesto es

6-(5-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-Carbamoilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(morfolina-4-carbonil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(2-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(2*H*-tetrazol-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(etilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(ciclopropancarbonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-acetamidoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilsulfonil)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(isoxazol-3-ilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*, 5*R*)-5-(hidroximetil)-1, 4-dioxan-2-il)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*, 5*R*)-5-(hidroximetil)-1, 4-dioxan-2-il)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*, 5*R*)-5-(cianometil)-1, 4-dioxan-2-il)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

ácido (2*S*,5*R*)-5-((*S*)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(morfolinometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-Carbamoil-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1*H*-imidazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-(hidroximetil)fenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-6-(5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-morfolinofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(piperidin-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-(hidroximetil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-carbamoilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-hidroxiciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(hidroximetil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(morfolinometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-ciano-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(tiomorfolinometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-ciano-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-carbamoilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(3-(morfolinometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(3-(metilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoato de metilo;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

pirimidin-4-carboxilato de 6-{5-[4-(1,1,1,-dioxo-tiomorfolina-4-ilmetil)fenil]-4,5-dihidro-isoxazol-3-il}-2-metilo;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(2-cianoacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(sulfamoilamino)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(3-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(3-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(2-hidroxietilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirimidin-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(2-carbamoilpiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1*H*-pirazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(metilsulfonamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(2-hidroxiacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirimidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(metilsulfonamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(2-hidroxiacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirazin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-isobutyrilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(propilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(ciclopropancarbonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(dimetilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(etilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-acetamidoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(ciclobutanecarbonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilsulfonamido)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(5-cianopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(3-metilureido)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(5-(1-hidroxietil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-((2-hidroxietil)(metil)carbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(isopropilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(1-metil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(5-acetilpiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

4-metilbencensulfonato de ((2*S*,5*R*)-5-(3-(6-(3-cloro-4-fluorobencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida ;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

4-metilbencensulfonato de ((2*S*,5*R*)-5-((*S*)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo;

4-(3-(2-(3-metoxibencilcarbamoil)piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoato de metilo;

N-(3-metoxibencil)-4-(5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)picolinamida;

4-(5-(4-clorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)picolinamida;

ácido 4-(3-(2-(3-metoxibencilcarbamoil)piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoico;

4-(5-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida;

ácido 4-(3-(2-(4-metoxibencilcarbamoil)piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoico;

4-(5-(4-clorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida;

N-(4-metoxibencil)-4-(5-(pirazin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)picolinamida;

N-(4-metoxibencil)-4-(5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)picolinamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2S,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((R)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metilsulfonamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(metilsulfonilmetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(tiazol-2-ilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(Acetamidometil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((1r,4*R*)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(metilsulfonil)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-acetilpiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piridazin-3-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-((2-hidroxiacetamido)metil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-((2-hidroxiacetamido)metil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-carbamoil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-((2-cianoacetamido)metil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-metilpiridazin-3-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-((2-hidroxiacetamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxietil)-3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(metilsulfonil)pirazin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(3-(dimetilamino)propanoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

ácido (2*R*,5*S*)-5-((*S*)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(3,3-dimetilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-diclorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-diclorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-cianoacetamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-hidroxi-2-metilpropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3-metilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3,3-dimetilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(bromometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-*N*-(2-hidroxietil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida;

3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida;

3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(metilcarbamoil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-carbamoilciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)ureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-((2-hidroxietil)carbamoil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(3-(2,3-dihidroxipropil)-3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((2-metilbenzo[*d*]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(((*S*)-2-hidroxipropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-((1S,4r)-4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

((1r,4r)-4-(3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-((*S*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-(quinolin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

(*S*)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((1r,4S)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(quinolin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(quinolin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-hidroxi-2-metilpropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((1r,4S)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluorobencil)-6-(5-((1S,4r)-4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-((2-oxo-1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolin-7-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(S)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(R)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(R)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(5-cloro-1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-metoxi-5,6-dihidropiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((1s,4R)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b]*[1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((R)-5-((1r,4R)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1S,4r)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-cloro-5-ciclopropil-4-oxociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(R)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(R)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-ca)rboxamida;

6-(5-(1-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-1-metil-6-oxo-5-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(1-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida; o

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(isopropilamino)alil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida.

N-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(2-hidroxiacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(metilsulfonilmetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*, 5*R*)-5-(hidroximetil)-1, 4-dioxan-2-il)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metilsulfonamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((1r,4*R*)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(metilsulfonil)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(*S*)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

ácido (2*R*,5*S*)-5-((*S*)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(3,3-dimetilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-diclorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-cianoacetamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3-metilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

ácido (2*S*,5*R*)-5-((*S*)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3,3-dimetilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(metilcarbamoil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-carbamoilciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)ureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(2-cianoacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-Carbamoil-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-((2-hidroxietil)carbamoil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(3-(2,3-dihidroxipropil)-3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato de;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((2-metilbenzo[*d*]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((1r,4S)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(((*S*)-2-hidroxipropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-((1S,4r)-4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluorobencil)-6-(5-((1S,4r)-4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

(*S*)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((1r,4S)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(R)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b]*[1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(5-cloro-1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((1s,4R)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b]*[1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((R)-5-((1r,4R)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1S,4r)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-cloro-5-ciclopropil-4-oxociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(R)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-ca)rboxamida;

6-(5-(1-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida; o

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-1-metil-6-oxo-5-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida.

En otra forma de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto, un metabolito biológicamente activo, una prodroga, un isómero, estereoisómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la invención provee un conjunto de elementos que comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización, envasado e instrucciones para su uso.

En otra forma de realización, la invención provee un método para tratar una enfermedad o condición que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, un metabolito biológicamente activo, prodroga, isómero,

estereoisómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización.

En otra forma de realización, la invención provee un método de acuerdo con la anterior forma de realización donde la enfermedad o condición es osteoartritis, lesión articular traumática (desgarro de ligamento cruzado anterior/desgarro de menisco), artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriática, artritis gotosa, enfermedad articular degenerativa, lupus sistémico eritematoso, trastornos cardiovasculares, como por ejemplo infarto de miocardio agudo, síndrome coronario agudo, falla cardíaca crónica, infarto de miocardio, ateroesclerosis, miocarditis viral, rechazo de aloinjerto cardíaco, y asociada a disfunción cardíaca por sepsis. Además, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento del trastornos del sistema nervioso central tales como meningitis meningocócica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, el tratamiento de una condición ocular, cáncer, espondilitis anquilosante, tumor sólido, sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, reacciones de hipersensibilidad, trastornos de movimiento hiperquinético, neumonitis por hipersensibilidad, hipertensión, trastornos de movimiento hipoquinético, aneurismas aórtico y periférico, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, disección aórtica, hipertensión arterial, arterioesclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, degeneraciones espinocerebelares, miositis por estreptococos, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, FAB de células T o ALL, telangiectasia, tromboangitis obliterante, trasplantes, trauma/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemofagocítico asociado a virus, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de trasplante cardíaco, hemacromatosis, hemodiálisis,

síndrome urémico hemolítico/púrpura trombolítica trombocitopénica, hemorragia, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpos, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, gripe A, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveitis/neuritis óptica, atrofia muscular espinal juvenil, linfoma, mieloma, leucemia, ascitis maligna, tipos de cáncer hematopoyético, una condición diabética tal como diabetes mellitus insulino-dependiente, glaucoma, retinopatía diabética o microangiopatía, anemia falciforme, inflamación crónica, glomerulonefritis, rechazo de injerto, enfermedad de Lyme, enfermedad de von Hippel Lindau, pemfigoide, enfermedad de Paget, fibrosis, sarcoidosis, cirrosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma o edema subsiguiente a quemaduras, trauma, radiación, apoplejía, hipoxia, isquemia, síndrome de hiperestimulación ovárica, síndrome posterior a perfusión, síndrome luego de bomba, síndrome de cardiotomía post-MI, preeclampsia, menometrorragia, endometriosis, hipertensión pulmonar, hemangioma infantil, o infección por *Herpes simplex*, *Herpes Zoster*, virus de inmunodeficiencia en humanos, parapoxvirus, protozoarios o toxoplasmosis, parálisis supranuclear progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho, hipertensión renovascular, cardiomiopatía restrictiva, sarcoma, corea senil, demencia senil del tipo con cuerpos de Lewy, shock, aloinjerto de piel, síndrome de cambios en la piel, edema ocular o macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveitis, vitritis, miopía, fosetas del nervio óptico, desprendimiento crónico de retina, complicaciones posteriores al tratamiento con láser, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt, enfermedad de Eales, retinopatía, degeneración macular, restenosis, lesión por isquemia/reperfusión, apoplejía isquémica, oclusión vascular, enfermedad obstructiva de la carótida, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, diabetes mellitus, diabetes mellitus insulino-dependiente, enfermedades alérgicas, esclerodermia dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo en trasplante de órganos, médula ósea rechazo de trasplante, enfermedad inmune aguda o crónica asociada con trasplante de órganos, sarcoidosis, coagulación

intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis activa crónica, shock séptico, síndrome de shock tóxico, síndrome séptico, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades por parásitos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, apoplejía, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, malignidades, enfermedad de Addison, enfermedad de Addison idiopática, esporádica, deficiencia poliglandular de tipo I y deficiencia poliglandular de tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de angustia respiratoria en adultos, alopecía, alopecía areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía psoriática, artropatía de la colitis ulcerativa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonella, enfermedad ateromatosa/arterioesclerosis, alergia atópica, enfermedad ampollosa autoinmune, pémfigo vulgar, pémfigo foliáceo, pemfigoide, enfermedad lineal por IgA, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica Coombs positiva, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, encefalitis miálgica/Enfermedad de Royal Free, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de células gigantes, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, Enfermedad de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, Enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, arritmias del haz de His, infección por VIH/neuropatía por VIH, inmunodeficiencia común variada, hipogammaglobulinemia variable común, cardiomiopatía dilatada, infertilidad femenina, falla de ovarios, falla de ovarios prematura, enfermedad de pulmón fibrótico, cicatrización de heridas crónicas, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial asociada con enfermedades del tejido conectivo, mixto enfermedad del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada con lupus sistémico eritematoso, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar

asociada con enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, hemosiderosis enfermedad pulmonar asociada, enfermedad pulmonar intersticial inducida por drogas, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterante, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune de tipo-1 (hepatitis autoinmune clásica o lupoide), hepatitis autoinmune de tipo-2 (hepatitis con anticuerpos anti-LKM), hipoglucemia mediada por procesos autoinmunes, resistencia a la insulina de tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad inmune aguda asociada con trasplante de órganos, enfermedad inmune crónica asociada con trasplante de órganos, osteoartritis, colangitis esclerosante primaria, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, leucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal relacionada con NOS [óxido nítrico sintasa], glomerulonefritis, vasulitis microscópica de los riñones, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso discoide, infertilidad masculina idiopática o relacionada con NOS [óxido nítrico sintasa], autoinmunidad del esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, agudo dolor, crónica dolor, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de la poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, enfermedad/arteritis de Takayasu, trombocitopenia autoinmune, toxicidad, trasplantes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidal debido a degeneración macular relacionada con la edad, hemangiomas infantiles, ascitis, efusiones, exudados, edema macular, edema cerebral, lesión pulmonar aguda, síndrome de angustia respiratoria en adultos, trastornos proliferativos, restenosis, trastornos fibróticos, cirrosis hepática, ateroesclerosis, célula mesangial trastornos proliferativos, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, trombótico microangiopatía síndromes, glomerulopatías, angiogénesis en miocardio, colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis isquémica de las extremidades, lesión por isquemia/reperfusión, enfermedades relacionadas con la úlcera péptica por *Helicobacter*, trastornos angiogénicos inducidos viralmente, preeclampsia,

menometrorragia, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, trastornos hiperproliferativos, hiperplasia de tiroides, enfermedad de Grave, quistes, hipervascularidad del estroma ovárico característica del síndrome de ovarios poliquístico, síndrome de Stein-Leventhal, o riñón poliquístico.

En otra forma de realización, la invención provee un método de acuerdo con la anterior forma de realización donde la enfermedad o condición es osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriática, enfermedad articular degenerativa o lupus sistémico eritematoso.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Muchas enfermedades autoinmunes y enfermedades asociadas con inflamación crónica, así como agudo respuestas, se han relacionado con una producción o actividad excesiva o no regulada de una o más citoquinas.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima MMP-13 tales como las osteoartritis, así como otras enfermedades relacionadas, tales como Artritis reumatoide, Artritis juvenil, Artritis psoriática, Artritis gotosa, Enfermedad articular degenerativa y Lupus sistémico eritematoso.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, como por ejemplo infarto de miocardio agudo, síndrome coronario agudo, falla cardíaca crónica, infarto de miocardio, ateroesclerosis, miocarditis viral, rechazo de aloinjerto cardíaco, y asociada a disfunción cardíaca por sepsis. Además, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central tales como meningitis meningocócica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de una condición ocular, a cáncer, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, tumores sólido, a sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, a rabdomiosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, reacciones de hipersensibilidad, trastornos

de movimiento hiperquinético, neumonitis por hipersensibilidad, hipertensión, trastornos de movimiento hipoquinético, aneurismas aórtico y periférico, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, disección aórtica, hipertensión arterial, arterioesclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, degeneraciones espinocerebelares, miositis por estreptococos, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, FAB de células T o ALL, telangiectasia, tromboangitis obliterante, trasplantes, trauma/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemofagocítico asociado a virus, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de trasplante cardíaco, hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombolítica trombocitopénica, hemorragia, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpos, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, gripe A, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveitis/neuritis óptica, atrofia muscular espinal juvenil, linfoma, mieloma, leucemia, ascitis maligna, tipos de cáncer hematopoyético, una condición diabética tal como diabetes mellitus insulino-dependiente, glaucoma, retinopatía diabética o microangiopatía, anemia falciforme, inflamación crónica, glomerulonefritis, rechazo de injerto, enfermedad de Lyme, enfermedad de von Hippel Lindau, pemfigoide, enfermedad de Paget, fibrosis, sarcoidosis, cirrosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma o edema subsiguiente a quemaduras, trauma, radiación, apoplejía, hipoxia, isquemia, síndrome de hiperestimulación ovárica, síndrome posterior a perfusión, síndrome luego de bomba, síndrome de cardiotomía post-MI, preeclampsia, menometrorragia, endometriosis, hipertensión pulmonar, hemangioma infantil, o infección por *Herpes simplex*, *Herpes Zoster*, virus de inmunodeficiencia en humanos, parapoxvirus, protozoarios o

toxoplasmosis, parálisis supranuclear progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho, hipertensión renovascular, cardiomiopatía restrictiva, sarcoma, corea senil, demencia senil del tipo con cuerpos de Lewy, shock, aloinjerto de piel, síndrome de cambios en la piel, edema ocular o macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveitis, vitritis, miopía, fosetas del nervio óptico, desprendimiento crónico de retina, complicaciones posteriores al tratamiento con láser, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt, enfermedad de Eales, retinopatía, degeneración macular, restenosis, lesión por isquemia/reperfusión, apoplejía isquémica, oclusión vascular, enfermedad obstructiva de la carótida, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, diabetes mellitus, diabetes mellitus insulino-dependiente, enfermedades alérgicas, esclerodermia dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo en trasplante de órganos (que incluye, pero de manera no taxativa rechazo de médula ósea y órganos sólidos), enfermedad inmune aguda o crónica asociada con trasplante de órganos, sarcoidosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis activa crónica, shock séptico, síndrome de shock tóxico, síndrome séptico, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades por parásitos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, apoplejía, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, malignidades, enfermedad de Addison, enfermedad de Addison idiopática, esporádica, deficiencia poliglandular de tipo I y deficiencia poliglandular de tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de angustia respiratoria en adultos (aguda), alopecía, alopecía areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía psoriática, artropatía de la colitis ulcerativa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonella, enfermedad ateromatosa/arterioesclerosis, alergia atópica, enfermedad ampollosa autoinmune, pémfigo vulgar, pémfigo foliáceo, pemfigoide, enfermedad lineal por IgA, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica Coombs positiva, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, trastornos vasculares

periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, encefalitis miálgica/Enfermedad de Royal Free, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de células gigantes, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, enfermedad de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, arritmias del haz de His, infección por VIH/neuropatía por VIH, inmunodeficiencia común variada (hipogammaglobulinemia variable común), cardiomiopatía dilatada, infertilidad femenina, falla de ovarios, falla de ovarios prematura, enfermedad de pulmón fibrótico, cicatrización de heridas crónicas, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial asociada con enfermedades del tejido conectivo, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada con lupus sistémico eritematoso, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por drogas, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterante, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune de tipo-1 (hepatitis autoinmune clásica o lupoide), hepatitis autoinmune de tipo-2 (hepatitis con anticuerpos anti-LKM), hipoglucemia mediada por procesos autoinmunes, resistencia a la insulina de tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad inmune aguda asociada con trasplante de órganos, enfermedad inmune crónica asociada con trasplante de órganos, osteoartritis, colangitis esclerosante primaria, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, leucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal relacionada con NOS [óxido nítrico sintasa], glomerulonefritis, vasulitis microscópica de los riñones, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso discoide, infertilidad masculina idiopática o relacionada con NOS [óxido

nítrico sintasa], autoinmunidad del esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, dolor agudo y crónico (diferentes forms de dolor), síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de la poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, enfermedad/arteritis de Takayasu, trombocitopenia autoinmune, toxicidad, trasplantes, y enfermedades relacionadas con vascularización inapropiada, por ejemplo retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidal debido a degeneración macular relacionada con la edad, y hemangiomas infantiles en seres humanos. Además, dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos tales como, edema, ascitis, efusiones, y exudados, que incluyen por ejemplo edema macular, edema cerebral, lesión pulmonar aguda, síndrome de angustia respiratoria en adultos (ARDS), trastornos proliferativos tales como restenosis, trastornos fibróticos tales como cirrosis hepática y ateroesclerosis, trastornos proliferativos de las células mesangiales tales como nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, y glomerulopatías, angiogénesis de miocardio, colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis isquémica de las extremidades, isquemia/lesión por reperfusión, enfermedades de úlcera péptica relacionadas con Helicobacter, trastornos angiogénicos inducidos viralmente, preeclampsia, menometrorragia, fiebre por arañazos de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como aquellas que se asocian con retinopatía diabética, retinopatía en prematuros o degeneración macular relacionada con la edad. Además, dichos compuestos se pueden utilizar como agentes activos contra trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia de tiroides (especialmente enfermedad de Grave), y quistes (tales como hipervascularidad del estroma de ovario característico del síndrome de ovarios poliquísticos (síndrome Stein-Leventhal) y enfermedad del riñón poliquístico porque para su desarrollo y/o metástasis dichas enfermedades requieren una proliferación de las células de los vasos sanguíneos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar solos o en combinación con un agente adicional, por ejemplo, un agente terapéutico, donde alguien con experiencia

puede seleccionar dicho agente adicional según el propósito que se le desea dar. Por ejemplo, el agente adicional puede ser un agente terapéutico reconocido en la técnica como útil para tratar la enfermedad o condición que se está tratando con el compuesto de la presente invención. El agente adicional también puede ser un agente que confiere un atributo benéfico a la composición terapéutica por ejemplo, un agente que afecta la viscosidad de la composición.

También se debería comprender que las combinaciones que se van a incluir en la presente invención son aquellas combinaciones útiles para el propósito que se le desea dar. Los agentes que se establecen más adelante se dan con propósitos de ilustración y no con intención de ser taxativos. Las combinaciones, que forman parte de la presente invención, pueden ser los compuestos de la presente invención y por lo menos un agente adicional que se selecciona entre los que se enumeran más adelante. La combinación también puede incluir más de un agente adicional, por ejemplo, dos o tres agentes adicionales si la combinación es tal que la composición que se forma puede llevar a cabo la función que se le ha destinado.

Las combinaciones preferidas son droga(s) antiinflamatoria(s) no esteroide(s) que también se denominan NSAID que incluyen drogas como el ibuprofeno. Otras combinaciones preferidas comprenden corticoesteroides, incluyendo prednisolona. Los efectos colaterales bien conocidos del uso de los esteroides pueden reducirse o incluso eliminarse limitando la dosis de esteroides requerida cuando se tratan pacientes en combinación con los compuestos de esta invención. Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para artritis reumatoide con los cuales se pueden combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: droga(s) antiinflamatoria(s) supresor(as) de citoquina (CSAIDs); anticuerpos para otras citoquinas o factores de crecimiento humanos o antagonistas de éstos, por ejemplo, TNF, LT, I IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Los compuestos de la invención se pueden combinar con anticuerpos para moléculas de superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7,1), CD86 (B7,2), CD90, CTLA o sus ligandos

que incluyen CD154 (gp39 o CD40L).

Las combinaciones preferidas de agentes terapéuticos pueden interferir en diferentes puntos en la cascada autoinmune y subsiguiente proceso inflamatorio; los ejemplos preferidos incluyen antagonistas de TNF como anticuerpos TNF quiméricos, humanizados o humanos, D2E7 (Patente de los EEUU 6090382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), SIMPONI™ (golimumab), CIMZIA™, ACTEMRA™**,** CDP 571, y receptores solubles de TNF p55 o p75, derivados de los mismos, (p75TNFR1gG (ENBREL™) o p55TNFR1gG (Lenercept), y también inhibidores de la enzima convertidora de TNFα (TACE); de manera similar, los inhibidores de IL-1 (Inhibidores de la enzima convertidora de Interleuquina-1, IL-1RA etc.) pueden ser efectivos por la misma razón. Otras combinaciones preferidas incluyen interleuquina 11. Aun otras combinaciones preferidas abarcan los otros participantes clave de la respuesta autoinmune, que pueden actuar de manera paralela a la función de IL-18, de manera dependiente de dicha función o en concierto con ella; en especial, se prefieren los antagonistas de IL-12, incluyendo los anticuerpos contra IL-12, los receptores solubles de IL-12 o las proteínas de unión a IL-12 solubles. Se ha demostrado que IL-12 e IL-18 tienen funciones superpuestas pero diferentes, y una combinación de antagonistas de ambos será muy eficaz. Aun otra combinación preferida es una de inhibidores no agotadores anti-CD4. Aun otras combinaciones preferidas incluyen antagonistas de la vía coestimulatoria de CD80 (B7.1) o de CD86 (B7.2), incluyendo anticuerpos, receptores solubles o ligandos antagonistas.

Un compuesto de la fórmula (I) de la invención también se puede combinar con agentes, como por ejemplo metotrexato, 6-mercaptopurina**,** azatioprina, sulfasalazina, mesalazina, olsalazina, cloroquinina/hidroxicloroquina, penicilamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, colchicina, corticoesteroides (orales, inhalados y por inyección local), agonistas de los beta-2 adrenorreceptores (salbutamol, terbutalina, salmeterol), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromil, ketotifeno, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, NDICHAS, por ejemplo, ibuprofeno, corticoesteroides tales como la prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos,

inhibidores del complemento, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNFα o IL-1 (por ejemplo, NIK, IKK, p38 o inhibidores de MAP quinasas), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de ADAMTS-4/5, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores solubles de citoquina y derivados de los mismos (por ejemplo receptores solubles de TNF p55 o p75 y los derivados p75TNFRIgG (Enbrel^{TM} y p55TNFRIgG (Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGFâ), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxicloroquina, rofecoxib, etanercept, infliximab, naproxeno, valdecoxib, taneazumab, fulranumab, REGN475, ABT-110, medi-578, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomalato sódico de oro, aspirina, triancinolona acetonida, propoxifeno napsilato/apap, folato, nabumetona, diclofenac, piroxicam, etodolac, diclofenac sódico, oxaprozin, oxicodona HCl, hidrocodona bitartrato/apap, diclofenac sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, tramadol HCl, salsalato, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofeno, alendronato sódico, prednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, glucosamina sulf/condroitin, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofeno, olopatadina HCl, misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-12, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, agonistas de S1P1 (tal como Fingolimod) agonistas de S1P1 (tales como FTY720), agentes anti-NGF (factor de crecimiento nervioso) y Mesopram. Las combinaciones preferidas incluyen metotrexato o leflunomide y en casos de artritis reumatoide moderada o grave, ciclosporina y anticuerpos anti-TNF según se mencionaron antes.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para el síndrome de intestino irritable con los cuales se pueden combinar un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: budenoside; factor de desarrollo epidérmico; corticoesteroides; ciclosporina, sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de lipooxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes;

inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-1â; anticuerpos monoclonales anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos piridinil-imidazol; anticuerpos para otras citoquinas o factores de crecimiento humanos o antagonistas de los mismos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF; moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos; metotrexato; ciclosporina; FK506; rapamicina; micofenolato mofetilo; leflunomide; NSAIDs, por ejemplo, ibuprofeno; corticoesteroides tales como prednisolona; inhibidores de fosfodiesterasa; agonistas de adenosina; agentes antitrombóticos; inhibidores complementarios; agentes adrenérgicos; agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNFα o IL-1 (por ejemplo, NIK, IKK, o inhibidores de MAP quinasas); inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β; inhibidores de la enzima convertidora de TNFα; inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de quinasa; inhibidores de ADAMTS-4/5; sulfasalazina; azatioprina; 6-mercaptopurinas; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; receptores solubles de citoquina y derivados de los mismos (por ejemplo, receptores solubles de TNF p55 o p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGFβ). Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la enfermedad de Crohn con los cuales puede combinarse un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (Patente de los EEUU 6090382; HUMIRA^{TM}), CA2 (REMICADE^{TM}), CDP 571, construcciones de TNFR-Ig, inhibidores de p75TNFRIgG (ENBREL^{TM}) y p55TNFRIgG (LENERCEPT^{TM}), e inhibidores de PDE4. Un compuesto de fórmula (I) se puede combinar con corticoesteroides, por ejemplo, budenoside y dexametasona; sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico; olsalazina; y agentes que interfieren con la síntesis o la acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β e IL-1ra; inhibidores de la señalización por células T, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa; 6-mercaptopurina; IL-11; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; infliximab; succinato de metilprednisolona sódica;

difenoxilato/sulfato de atropina; clorhidrato de loperamida; metotrexato; omeprazol; folato; ciprofloxacina/dextrosa-agua; bitartrato de hidrocodona/apap; clorhidrato de tetraciclina; fluocinonida; metronidazol; timerosal/ácido bórico; colestiramina/sacarosa; clorhidrato de ciprofloxacina; sulfato de hiosciamina; clorhidrato de meperidina; clorhidrato de midazolam; oxicodona HCl/acetaminofeno; clorhidrato de prometazina; fosfato de sodio; sulfametoxazol/trimetoprim; celecoxib; policarbofil; napsilato de propoxifeno; hidrocortisona; multivitaminas; balsalazida disódica; fosfato de codeína /apap; colesevelam HCl; cianocobalamina; ácido fólico; levofloxacina; metilprednisolona; natalizumab e interferón-gamma.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para esclerosis múltiple con los cuales se pueden combinar un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: corticoesteroides; prednisolona; metilprednisolona; azatioprina; ciclofosfamida; ciclosporina; metotrexato; 4-aminopiridina; tizanidina; interferón-β1a (Avonex®; Biogen); interferón-β1b (Betaseron®; Chiron/Berlex); interferón α-n3) (interferón Sciences/Fujimoto), interferón-α (Alfa Wassermann/J&J), interferón β1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), PEG-Interferón α 2b (Enzon/Schering-Plough), Copolímero 1 (Cop-1; Copaxone®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc).; oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; cladribine; anticuerpos para otras citoquinas o factores de crecimiento humanos o antagonistas de los mismos y sus receptores, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Un compuesto de fórmula (I) puede combinarse con anticuerpos contra moléculas de la superficie celular, tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 o sus ligandos. Un compuesto de la fórmula (I) también puede combinarse con agentes tales como el metotrexato, la ciclosporina, FK506, la rapamicina, el micofenolato de mofetil, la leflunomida, un agonista de S1P1, los NSAID, por ejemplo, el ibuprofeno, los corticoesteroides, tales como la prednisolona, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los agonistas de la adensosina, los agentes antitrombóticos, los inhibidores del complemento, los agentes adrenérgicos, los agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias, tales como TNFα o IL-1 (por ejemplo,

inhibidores de las quinasas NIK, IKK, p38 o MAP), los inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de TACE, los inhibidores de la señalización de las células T, tales como los inhibidores de quinasas, los inhibidores de ADAMTS-4/5, la sulfasalazina, la azatioprina, las 6-mercaptopurinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los receptores de citoquinas solubles, y sus derivados (por ejemplo, receptores de TNF p55 o p75 solubles, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), y las citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-13 y TGFβ).

Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para esclerosis múltiple con los que se pueden combinar un compuesto de la fórmula (I) para incluir interferón-β, son por ejemplo, IFNβ1a y IFNβ1b; copaxone, corticoesteroides, inhibidores de caspasa, por ejemplo inhibidores de caspasa-1, inhibidores de IL-1, inhibidores de TNF, y anticuerpos para los ligandos CD40 y CD80.

Un compuesto de la fórmula (I) también se puede combinar con agentes, como por ejemplo alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliproden, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinnabidol, a-inmunoquina NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, antagonistas del receptor de quimioquinas, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada en liposomas), THC.CBD (agonista de cannabinoides), MBP-8298, mesopram (inhibidor de PDE4), MNA-715, receptor del anticuerpo anti-IL-6, neurovax, pirfenidona allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4 (por ejemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas de interferón gamma y agonistas de IL-4.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para espondilitis anquilosante con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: ibuprofeno, diclofenac, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenac, celecoxib, rofecoxib, sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona, y anticuerpos anti-TNF, D2E7 (Patente U.S. 6.090.382; HUMIRA^{TM}), CA2 (REMICADE^{TM}), CDP 571, construcciones TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (ENBREL^{TM}) y p55TNFRIgG (LENERCEPT^{TM}).

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para asma con los cuales se pueden combinar un compuesto de la fórmula (I) incluyen los siguientes: albuterol, salmeterol fluticasona, montelukast sodio, propionato de fluticasona, budesonida, prednisona, xinafoato de salmeterol, clorhidrato de levalbuterol, sulfato de albuterol/ipratropio, prednisolona fosfato sodio, triamcinolona acetonida, dipropionato de beclometasona, bromuro de ipratropio, azitromicina, acetato de pirbuterol, prednisolona, teofilina anhidra, metilprednisolona succinato sodio, claritromicina, zafirlukast, fumarato de formoterol, vacuna del virus de la influenza, amoxicilina trihidrato, funisolida, inyección por alergia, cromolin sodio, clorhidrato de fexofenadina, funisolida/mentol, amoxicilina/clavulanato, levofloxacina, dispositivo asistente de inhaladores, guaifenesina, dexametasona fosfato sodio, clorhidrato de moxifloxacina, doxiciclina hidrato, guaifenesina/d-metorfan, p-efedrina/cod/clorfenir, gatifloxacina, clorhidrato de cetirizina, furoato de mometasona, xinafoato de salmeterol, benzonatato, cefalexina, pe/hidrocodona/clorfenir, clorhidrato de cetirizina/pseudoefedrina, fenilefrina/cod/prometazina, codeína/prometazina, cefprozil, dexametasona, guaifenesina/pseudoefedrina, clorfeniramina/hidrocodona, nedocromil sodio, sulfato de terbutalina, epinefrina, metilprednisolona, anticuerpo anti-IL-13 y sulfato de metaproterenol.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para COPD con los cuales se pueden combinar un compuesto de la fórmula (I) incluyen los siguientes: sulfato de albuterol/ipratropio, bromuro de ipratropio, salmeterol/fluticasona, albuterol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, prednisona, teofilina anhidra, metilprednisolona succinato sodio, montelukast sodio, budesonida, fumarato de formoterol, triamcinolona acetonida, levofloxacina, guaifenesina, azitromicina, dipropionato de beclometasona, clorhidrato de levalbuterol, flunisolide, ceftriaxona sódica, amoxicilina trihidrato, gatifloxacina, zafirlukast, amoxicilina/clavulanato, flunisolide/mentol, clorfeniramina/hidrocodona, sulfato de metaproterenol, metilprednisolona, furoato de mometasona, p-efedrina/cod/clorfenir, acetato de pirbuterol, p-efedrina/loratadina, sulfato de terbutalina, bromuro de tiotropio, (R,R)-formoterol, TgAAT, cilomilast y rofumilast.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para HCV con los cuales se pueden combinar un compuesto de la fórmula (I) incluyen los siguientes: interferón-α-2a, interferón-α-2b, interferón-α con1, interferón-α-n1, interferón-α-2a tratado con PEG, interferón-α-2b tratado con PEG, ribavirina, PEG-Interferón alfa-2b + ribavirina, ácido ursodesoxicólico, ácido glicirrícico, timalfasina, Maxamina, VX-497 y cualquier compuesto que se utilice para tratar HCV con intervención con los siguientes objetivos: polimerasa del HCV, proteasa del HCV, helicasa del HCV, e IRES del HCV (sitio de entrada interna del ribosoma).

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para fibrosis pulmonar idiopática con los cuales se pueden combinar un compuesto de la fórmula (I) incluyen los siguientes: prednisona, azatioprina, albuterol, colchicina, sulfato de albuterol, digoxina, interferón gamma, succinato sódico de metilprednisolona, lorazepam, furosemide, lisinopril, nitroglicerina, espironolactona, ciclofosfamida, bromuro de ipratropio, actinomicina d, alteplasa, propionato de fluticasona, levofloxacina, sulfato de metaproterenol, sulfato de morfina, oxicodona HCl, cloruro de potasio, triamcinolona, acetonida, tacrolimus anhidro, calcio, interferón alfa, metotrexato, micofenolato, mofetil e interferón gamma 1b.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para infarto de miocardio con los cuales se puede combinar un compuesto de la fórmula (I) incluyen los siguientes: aspirina, nitroglicerina, tartrato de metoprolol, enoxaparin sódico, heparina sódica, bisulfato de clopidogrel, carvedilol, atenolol, sulfato de morfina, succinato de metoprolol, warfarina sódica, lisinoprilo, mononitrato de isosorbide, digoxina, furosemida, simvastatina, ramipril, tenecteplasa, maleato de enalapril, torsemida, retavase, losartan potásico, quinapril HCl/mag carb, bumetanida, alteplase, enalaprilat, clorhidrato de amiodarona, tirofiban HCl m-hidrato, clorhidrato de diltiazem, captoprilo, irbesartan, valsartan, clorhidrato de propranolol, fosinopril sódico, clorhidrato de lidocaína, eptifibatida, cefazolin sódico, sulfato de atropina, ácido aminocaproico, espironolactona, interferón, clorhidrato de sotalol, cloruro de potasio, docusato sódico, dobutamina HCl, alprazolam, pravastatina sódica, atorvastatina cálcica, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de meperidina, dinitrato de

isosorbide, epinefrina, clorhidrato de dopamina, bivalirudina, rosuvastatina, ezetimibe/simvastatina, avasimibe, y cariporide.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para psoriasis con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: calcipotrieno, propionato de clobetasol, triancinolona acetonida, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonide, betametasona diprop aumentada, fluocinolona acetonida, acitretin, shampú de alquitrán, valerato de betametasona, mometasona furoato, ketoconazol, pramoxine/fluocinolona, valerato de hidrocortisona, flurandrenolide, urea, betametasona, clobetasol propionato/emoll, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, fórmula humectante, ácido fólico, desonide, pimecrolimus, alquitrán de carbón, diacetato de diflorasona, etanorcept folato, ácido láctico, metoxsalen, hc/bismuto subgal/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, pantalla solar, halcinonide, ácido salicílico, antralina, pivalato de clocortolona, extracto de carbón mineral, alquitrán de carbón/ácido salicílico, alquitrán de carbón/ácido salicílico/azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonide/emoliente, aceite mineral/aceite de castor/na lact, aceite mineral/aceite de maní, petróleo/miristato de isopropilo, psoralen, ácido salicílico, jabón/tribromsalan, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infliximab, ciclosporina, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazina, ABT-874 y ustekinamab.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para artritis psoriática con los cuales se puede combinar un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: metotrexato, etanorcept, rofecoxib, celecoxib, ácido fólico, sulfasalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxicloroquina, prednisona, sulindac, betametasona diprop aumentada, infliximab, metotrexato, folato, triancinolona acetonida, diclofenac, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenac sódico, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetín sódico, calcipotrieno, ciclosporina, diclofenac sódico/misoprostol, fluocinonide, sulfato de glucosamina, tiomalato sódico de oro, hidrocodona bitartrato/apap, ibuprofeno, risedronato sódico, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib, alefacept, D2E7 (Patente de los EEUU Nro. 6090382; HUMIRA$^{TM)}$ y efalizumab.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para restenosis con los cuales se puede combinar un compuesto de la fórmula (I) incluyen los siguientes: sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, ABT-578y acetaminofeno.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para ciática con los cuales se puede combinar un compuesto de la fórmula (I) incluyen los siguientes: hidrocodona bitartrato/apap, rofecoxib, ciclobenzaprina HCl, metilprednisolona, naproxeno, ibuprofeno, oxicodona HCl/acetaminofeno, celecoxib, valdecoxib, acetato de metilprednisolona, prednisona, fosfato de codeína/apap, tramadol HCl/acetaminofeno, metaxalona, meloxicam, metocarbamol, clorhidrato de lidocaína, diclofenac sódico, gabapentina, dexametasona, carisoprodol, ketorolac trometamina, indometacina, acetaminofeno, diazepam, nabumetona, oxicodona HCl, tizanidina HCl, diclofenac sódico/misoprostol, propoxifeno napsilato/apap, asa/oxicod/oxicodona ter, ibuprofeno/hidrocodona bit, tramadol HCl, etodolac, propoxifeno HCl, amitriptilina HCl, carisoprodol/codeína fos/asa, sulfato de morfina, multivitaminas, naproxeno sódico, citrato de orfenadrina, y temazepam.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para SLE (Lupus) con los cuales se pueden combinar un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes: NSAID, por ejemplo, diclofenac, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX_2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; drogas anti-malaria, por ejemplo, hidroxicloroquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budenosida, dexametasona; citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, metotrexato; inhibidores de PDE4 o un inhibidor de la síntesis de purinas, por ejemplo, Cellcept®. Un compuesto de la fórmula (I) también se puede combinar con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran® y agentes que interfieren con la síntesis, producción o acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasa como inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β y IL-1ra. Un compuesto de fórmula (I) también puede usarse con inhibidores de la señalización de las células T, por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa, o con moléculas dirigidas a la activación de las células T, por ejemplo, CTLA-4-IgG o anticuerpos de la familia anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1. Un compuesto de fórmula (I) puede combinarse

con IL-11 o anticuerpos anti-citoquinas, por ejemplo, fonotolizumab (un anticuerpo anti-IFNg), o anticuerpos anti-receptores, por ejemplo, anticuerpos contra el receptor de IL-6 y anticuerpos contra las moléculas de la superficie de las células B. Un compuesto de fórmula I también puede usarse con LJP 394 (abetimus), agentes que agotan o inactivan las células B, por ejemplo, Rituximab (un anticuerpo anti-CD20), lymphostat-B (un anticuerpo anti-BIyS), antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (Patente de los EEUU Nº 6090382; HUMIRA^{TM}), CA2 (REMICADE^{TM}), CDP 571, construcciones de TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (ENBREL^{TM}) y p55TNFRIgG (LENERCEPT^{TM}).

En la presente invención, se aplican las siguientes definiciones:

Una “cantidad efectiva para uso terapéutico” es una cantidad de un compuesto de fórmula (I) o una combinación de dos o más de dichos compuestos, which inhibe, total o parcialmente, el progreso de la condición o alivia, por lo menos parcialmente, uno o más síntomas de la condición. Una cantidad eficaz para el uso terapéutico también puede ser una cantidad que es eficaz para la profilaxis. La cantidad que sea eficaz para el uso terapéutico dependerá del tamaño y género del paciente, de la condición que se va a tratar, de la gravedad de la condición y del resultado que se busca. Para un determinado paciente, la cantidad eficaz para el uso terapéutico se puede determinar usando métodos que conocen aquellos con experiencia en la técnica.

“Sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que se obtienen por reacción con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico o ácidos orgánicos tales como ácido sulfónico, ácido carboxílico, ácido fosfórico orgánico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido tartárico (por ejemplo, ácido (+) o (-)-tartárico o mezclas de los mismos), aminoácidos (por ejemplo, (+) o (-)-aminoácidos o mezclas de los mismos), etcétera. Dichas sales se pueden preparar usando métodos que conocen aquellos con experiencia en la técnica.

Ciertos compuestos de fórmula (I) que tienen sustituyentes de carácter ácido

pueden existir como sales con bases farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye dichas sales. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de lisina, sales de TRIS, sales de meglumina y sales de arginina. Dichas sales se pueden preparar usando métodos que conocen aquellos con experiencia en la técnica.

Ciertos compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina y la presente invención incluye a cada forma cristalina y a las mezclas de las mismas.

Determinados compuestos de fórmula (I) y sus sales también pueden existir en la forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye a cada solvato y a las mezclas de los mismos.

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros quirales, y existir en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantiómericas y la presente invención incluye a ambos enantiómeros y a las mezclas de enantiómeros, como por ejemplo mezclas racémicas. Los enantiómeros se pueden resolver usando métodos que conocen aquellos con experiencia en la técnica, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados o complejos diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o de líquidos; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para enantiómeros, por ejemplo, esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o de líquidos en un ambiente quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral por ejemplo, sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un solvente quiral. Se apreciará que donde el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere un paso adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, se pueden sintetizar enantiómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o solventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante una transformación asimétrica.

Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene más de un centro quiral, este puede existir en formas diastereoisoméricas. Los compuestos diastereoisoméricos se pueden separar usando métodos que conocen aquellos con experiencia en la técnica, por ejemplo, cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales se pueden separar de acuerdo a lo descrito anteriormente. La presente invención incluye a cada diastereoisómero de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos.

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes formas tautoméricas o como diferentes isómeros geométricos, y la presente invención incluye cada tautómero y/o isómero geométrico de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos.

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a una rotación restringida alrededor de una unión simple asimétrica, por ejemplo, debido al impedimento estérico o tensión en el anillo, puede permitir la separación de los diferentes confórmeros. La presente invención incluye cada isómero conformacional de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos.

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma zwitteriónica y la presente invención incluye cada forma zwitteriónica de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de las mismas.

Según se usa aquí el término “prodroga” se refiere a un agente que se convierte *in vivo* en la droga de origen mediante algún proceso químico fisiológico (por ejemplo, al llevar una prodroga al pH fisiológico se convierte a la forma droga deseada). Las pro-drogas frecuentemente son útiles porque, en algunas situaciones, las mismas pueden ser más fáciles de administrar que la droga parental. Por ejemplo, las mismas pueden ser biodisponibles por administración oral mientras que la droga de origen no lo es. La prodroga también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacológicas con respecto a la droga parental. Un ejemplo, a modo de ejemplo ilustrativo, de una prodroga podría ser un compuesto de la presente invención donde se administra como un éster (la “prodroga”) para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde

la solubilidad en agua no es beneficiosa, pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico una vez llega al interior de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa.

Las prodrogas tienen numerosas propiedades útiles. Por ejemplo, una prodroga puede ser más soluble en agua que la droga definitiva, facilitando de esa manera la administración intravenosa de la droga. Una prodroga también puede tener un mayor nivel de biodisponibilidad oral que la droga definitiva. Después de la administración, la prodroga se divide enzimática o químicamente para administrar la droga definitiva en la sangre o tejido.

Las prodrogas indicativas liberan al clivarse el correspondiente ácido libre, y los residuos formadores de ésteres hidrolizables de los compuestos de la presente invención incluyen, pero de manera no taxativa, a los sustituyentes ácidos carboxílicos donde el hidrógeno libre ha sido reemplazado por $(C_1$-$C_4)$alquilo, $(C_1$-$C_{12})$alcanoiloximetilo, $(C_4$-$C_9)$1-(alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo con entre 5 y 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo con entre 3 y 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo con entre 4 y 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo con entre 5 y 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo con entre 3 y 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo con entre 4 y 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-$(C_1$-$C_2)$alquilamino$(C_2$-$C_3)$alquilo (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-$(C_1$-$C_2)$alquilo, N,N-di$(C_1$-$C_2)$-alquilcarbamoil-$(C_1$-$C_2)$alquilo y piperidino-, pirrolidino- o morfolino$(C_2$-$C_3)$alquilo.

Otras prodrogas indicativas liberan un alcohol de fórmula (I) donde el hidrógeno libre del sustituyente hidroxilo ha sido reemplazado por $(C_1$-$C_6)$alcanoiloximetilo, 1-$((C_1$-$C_6)$alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-$((C_1$-$C_6)$alcanoiloxi) etilo, $(C_1$-$C_{12})$alcoxicarboniloximetilo, N-$(C_1$-$C_6)$alcoxicarbonilamino metilo, succinoílo, $(C_1$-$C_6)$alcanoílo, α-amino$(C_1$-$C_4)$alcanoílo, arilacetilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde dichas unidades α-aminoacilo son independientemente cualquiera de los L-amino ácidos de origen natural que se encuentran en las proteínas, $P(O)(OH)_2$, -$P(O)(O(C_1$-$C_6)$alquilo$)_2$ o glicosilo (el radical que se obtiene como resultado del

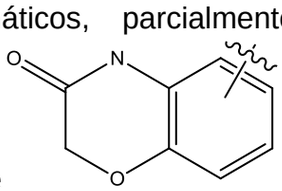
desprendimiento del hidroxilo del hemiacetal de un carbohidrato).

Otras prodrogas indicativas liberan una amina de fórmula (I) donde el hidrógeno libre del grupo amina ha sido reemplazado por –C(O)alquilo, -C(O)O-alquilo, N-fosfonoxialquilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente puede estar sustituido, por ejemplo, con halógeno e hidroxilo.

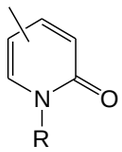
El término “heterocíclico”, “heterociclilo” o “heterociclileno”, según se usa aquí, incluye sistemas de anillos no aromáticos, que incluyen, pero de manera no taxativa, anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos, que pueden estar completamente saturados o que pueden contener una o más unidades de insaturación. (Para evitar de dudas, el grado de insaturación no da como resultado un sistema de anillo aromático) y tienen entre 5 y 12 átomos que incluyen por lo menos un heteroátomo, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno, o azufre. Con el propósito de dar ejemplos, que no se debe entender como limitativos del alcance de la presente invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: azepinilo, azetidinilo, 1,4-dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, quinucludinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroindolilo, tiomorfolinilo y tropanilo.

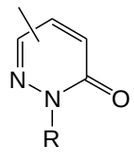
El término “sistemas de anillos que son aromáticos, parcialmente aromáticos o no son aromáticos con uno o más sistemas de anillos fusionados” se refiere a los sistemas de anillos de los cuales algunos ejemplos no limitantes de unidades, incluyen 4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, piridazinonilo, piridonilo, pirazinonilo y pirimidinonilo.

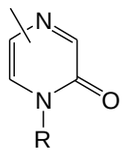
El término “sistema de anillos fusionados” se refiere a una conexión mediante dos átomos adyacentes en un sistema de anillos “fusionado” para formar un sistema de anillos cíclico.

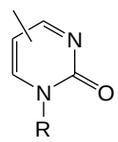
En una forma de realización en particular, los sistemas de anillos que son aromáticos, parcialmente aromáticos o no aromáticos se pueden seleccionar entre 

, que se denomina 4*H*-benzo [1,4]oxazin-3-ona;



, que se denomina piridonilo; 

, que se denomina piridazinonilo; 

, que se denomina pirazinonilo; y 

que se denomina pirimidinonilo. El significado de los términos “no aromático”, “parcialmente aromático” y “no-aromático” son bien comprendidos por las personas con una experiencia normal en el arte. Por ejemplo cuando un sistema de anillos se denomina aromático, sus electrones π del anillo deben cumplir con el requerimiento de poseer carácter aromático. En el caso donde un sistema de anillos sea parcialmente aromático, esto significa que uno de los anillos cíclicos es aromático y que el anillo con el cual este está fusionado no es aromático. Los sistemas de anillos no aromáticos no satisfacen la definición del carácter aromático conocida por las personas con una experiencia normal en el arte.

El término “heteroarilo” o “heteroarileno”, según se usa aquí, incluye sistemas de anillos aromáticos, que incluyen, pero de manera no taxativa, anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, y tiene entre 5 y 12 átomos que incluyen por lo menos un heteroátomo, como por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, o azufre. Con el propósito de dar ejemplos, que no se debe entender como limitativos del alcance de la presente invención: azaindolilo, benzo(*b*)tienilo, benzimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, benzo[1,3]benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopentapirimidinilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, octahidro-pirrolopirrolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, 5,8-dihidro-6*H*-pirano[3,4-*d*]piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirido[4,3-*d*]pirimidinilo, pirido[3,4-*d*]pirimidinilo, pirimidinilo, pirimido[4,5-*d*]pirimidinilo, pirrolilo, pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, tiofenilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, [1,3,5]triazinilo, 4*H*-5-oxa-2,3,9b-

triazaciclopenta[a]naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazinilo, y 5,6,7,8-tetrahidro-triazolo[1,2,4]pirazinilo.

Según se usa aquí, “alquilo” y “alquileno” incluye a los hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que están completamente saturados. Para propósitos de ejemplificación, que no se deben entender como limitantes del alcance de la presente invención, los ejemplos de alquilos son: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo e isómeros de los mismos.

Según se usa aquí, “alquenilo”, “alquenileno”, “alquinileno” y “alquinilo” significan unidades hidrocarburo que contienen entre dos y ocho átomos de carbono e incluyen a los hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contiene una o más unidades de insaturación, una o más uniones dobles para alquenilo y una o más uniones triples para alquinilo. Para propósitos de ejemplificación, que no se deben entender como limitantes del alcance de la presente invención, los ejemplos de alquenilo son etenilo, propenilo y butenilo, y los ejemplos de alquinilo son etinilo, propinilo y butinilo.

Según se usa aquí, los grupos “arilo” o “arileno” incluyen sistemas de anillos carbocíclicos aromáticos (por ejemplo Fenilo) y sistemas de anillos aromáticos policíclicos fusionados. Para propósitos de ejemplificación, que no se deben entender como limitantes del alcance de la presente invención, los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

Según se usa aquí, “cicloalquilo” o “cicloalquileno” significa hidrocarburos C_3-C_{12} monocíclicos o multicíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos, etc.) que están completamente saturados o tienen una o más uniones insaturadas pero no son suficientes para formar un grupo aromático. Para propósitos de ejemplificación, que no se deben entender como limitantes del alcance de la presente invención, los ejemplos de un grupo cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

Según se usa aquí, se dice que muchas unidades (es decir alquilo, alquileno, cicloalquilo, cicloalquileno, arilo, arileno, heteroarilo, heteroarileno, heterociclilo o heterociclileno) o sustituyentes están ya sea “sustituidas” u “opcionalmente sustituidas”.

Cuando una unidad está modificada por uno de dichos términos, a no ser que se especifique otra cosa, esto denota que cualquier porción de la unidad que aquellos versados en la técnica saben que está disponible para sustitución puede estar sustituida, incluyendo uno o más sustituyentes, donde si hay más de un sustituyente entonces cada sustituyente se puede seleccionar en forma independiente. Dichos medios de sustitución son bien conocidos en la técnica y/o se explican en la presente memoria descriptiva. Con el propósito de dar ejemplos, que no se debe entender como limitativos del alcance de la presente invención, los siguientes son ejemplos de grupos sustituyentes: deuterio, grupos (C_1-C_8)alquilo opcionalmente sustituido, grupos (C_2-C_8) alquenilo opcionalmente sustituidos, grupos (C_2-C_8) alquinilo opcionalmente sustituidos, grupos (C_3-C_{10})cicloalquilo opcionalmente sustituidos, grupos (C_1-C_8) alcoxi opcionalmente sustituidos, halógenos (F, Cl, Br o I), grupos (C_1-C_8) alquilo halogenados opcionalmente sustituidos (por ejemplo pero de manera no taxativa $–CF_3$), grupos heterociclilos opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos, -OH, -SH, - -(C_1-C_8) alcoxi opcionalmente sustituidos, -(C_1-C_8) tio alcoxi opcionalmente sustituidos, grupos -NH(C_1-C_8)alquilo opcionalmente sustituidos, grupos -N((C_1-C_8)alquilo)$_2$, $-NH_2$, -NH-(C_3-C_6) cicloalquilo, -NH-(C_1-C_6)alquil-heterociclo opcionalmente sustituido, -NH-heterociclo, grupos -C(O)-(C_1-C_8)alquilo opcionalmente sustituidos, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_1-C_8)-alquilo opcionalmente sustituido, -C(O)N((C_1-C_8)alquilo)$_2$, -C(O)NH-O-(C_1-C_8)alquilo, -C(O)N(C_1-C_8)alquil-O-(C_1-C_8)alquilo, -C(O)NH-heteroarilo opcionalmente sustituido, grupos -C(O)H, -C(O)-(C_1-C_8)alquilo, grupos -C(O)-(C_3-C_{10}) cicloalquilo opcionalmente sustituidos, -C(O)OH, grupos -C(O)O(C_1-C_8)alquilo, -NHC(O)H, grupos -NHC(O)(C_1-C_8) alquilo opcionalmente sustituido, -NHC(O)(C_3-C_8) cicloalquilo opcionalmente sustituido, -N((C_1-C_8)alquil)C(O)H, grupos -N((C_1-C_8)alquil)C(O)(C_1-C_8) alquilo opcionalmente sustituidos, $-NHC(O)NH_2$, grupos -NHC(O)NH-(C_1-C_8)alquilo opcionalmente sustituido, grupos -N((C_1-C_8)alquil)C(O)NH_2, -NHC(O)N- ((C_1-C_8)alquilo)$_2$ opcionalmente sustituido grupos, -N((C_1-C_8)alquil)C(O)N((C_1-C_8)alquilo)$_2$, -N((C_1-C_8)alquil)C(O)NH((C_1-C_8)alquilo), -NHS(O)$_2$-(C_1-C_8) alquilo opcionalmente sustituido, -NHS(O)$_2NH_2$, -NHS(O)$_2$NH(C_1-C_6)alquilo, -NHS(O)$_2$N(C_1-C_6)alquilo)$_2$, -CN, $-NO_2$, -O-C(O)-(C_1-C_8)alquilo, -O-S(O)$_2$-heteroarilo, -O-S(O)$_2$-arilo,

grupos -S(C_1-C_8)alquilo, grupos -S(O)(C_1-C_8)alquilo, grupos -S(O)$_2$(C_1-C_8)alquilo, grupos -S(O)$_2$(C_3-C_{10})cicloalquilo, grupos -S(O)$_2$N((C_1-C_8)alquilo)$_2$, grupos -S(O)$_2$NH(C_1-C_8)alquilo, grupos -S(O)$_2$NH(C_3-C_8)cicloalquilo, grupos -S(O)$_2$NH$_2$, grupos -S(O)$_2$- heteroarilo opcionalmente sustituido, grupos -S(O)$_2$- heterociclilo opcionalmente sustituido, grupos -NHS(O)$_2$(C_1-C_8)alquilo, grupos -N((C_1-C_8)alquil)S(O)$_2$(C_1-C_8)alquilo, grupos -(C_1-C_8)alquil-O-(C_1-C_8)alquilo, grupos -O-(C_1-C_8)alquil-O-(C_1-C_8)alquilo, -NHOH, grupos -NHO(C_1-C_8)alquilo, grupos -O- (C_1-C_8)alquilo halogenado (por ejemplo pero de manera no taxativa -OCF$_3$), oxo, grupos -S(O)$_2$-(C_1-C_8)alquilo halogenado (por ejemplo pero de manera no taxativa –S(O)$_2$CF$_3$), grupos -S-(C_1-C_8)alquilo halogenado (por ejemplo pero de manera no taxativa –SCF$_3$), -(C_1-C_6)alquil- heterociclo opcionalmente sustituido (por ejemplo pero de manera no taxativa azetidina, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiomorfolina, o pirano), -(C_1-C_6)alquil-heteroaril (por ejemplo pero de manera no taxativa tetrazol, imidazol, furano, pirazina o pirazol), - fenilo opcionalmente sustituido, grupos -NHC(O)O-(C_1-C_6)alquilo, grupos -N((C_1-C_6)alquil)C(O)O-(C_1-C_6)alquilo, grupos -C(=NH)-(C_1-C_6)alquilo, grupos -C(=NOH)-(C_1-C_6)alquilo, o grupos -C(=N-O-(C_1-C_6)alquil)-(C_1-C_6)alquilo.

Se pueden administrar uno o más compuestos de esta invención a un paciente humano por sí mismos o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con vehículos o excipiente(s) apropiados para el uso biológico en dosis para tratar o aliviar una enfermedad o condición de las enumeradas en la presente. Las mezclas de dichos compuestos también se pueden administrar al paciente como una simple mezcla o en composiciones farmacéuticas formuladas apropiadamente. Una dosis eficaz para el uso terapéutico se refiere a aquella cantidad del compuesto o compuestos que es suficiente para dar como resultado la prevención o atenuación de una enfermedad o condición de las descritas en la presente. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud se pueden encontrar en referencias bien conocidas para alguien con una experiencia normal en la técnica, como por ejemplo, “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Por ejemplo, las rutas de administración apropiadas pueden incluir administración

oral, por gotas oftálmicas, administración rectal, transmucosa, tópica, o intestinal; administración parenteral, inclusive inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales, o intraoculares.

Como alternativa, se puede administrar el compuesto en forma local en vez de sistémica, por ejemplo, inyectando el compuesto directamente al interior de un sitio edematoso, frecuentemente en un depósito o como una formulación de liberación sostenida.

Además, la droga se puede administrar en un sistema de administración de droga dirigido a un objetivo, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico para células del endotelio.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de una manera conocida por sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulado, atrapado o liofilización.

De esa manera, las composiciones farmacéuticas para utilizar de acuerdo con la presente invención se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos aceptables para el uso fisiológico que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el tratamiento de los compuestos activos para dar preparados que se pueden utilizar para el uso farmacéutico. Una formulación correcta depende de la ruta de administración que se seleccione.

Para inyección, los agentes de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferiblemente en soluciones amortiguadoras de pH compatibles para el uso fisiológico tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o solución salina fisiológica amortiguadora de pH. Para administración transmucosa, en la formulación se utilizan penetrantes apropiados para la barrera que se va a permear. En general, dichos penetrantes son conocidos en la técnica.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos aceptables para el uso farmacéutico

bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten formular los compuestos de la invención como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, suspensiones espesas, etcétera, para la ingestión oral por parte de un paciente que se va a tratar. Los preparados farmacéuticos para el uso oral se pueden obtener combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla que se obtiene como resultado, y tratando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares apropiados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes apropiados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparados de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, como por ejemplo, polivinil pirrolidona reticulada, ágar, o ácido algínico o una sal de los mismos tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se suministran con recubrimientos apropiados. Para este propósito, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes orgánicos apropiados o mezclas de solventes. A los recubrimientos de tabletas o grageas se les pueden agregar tinturas o pigmentos para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas a presión [*push-fit*] elaboradas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas elaboradas con gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de empuje pueden contener los ingredientes activos en mezcla con un relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos apropiados, como por ejemplo, aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar

estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral deberían presentarse en dosificaciones apropiadas para dicha administración.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de la manera convencional.

Para la administración por inhalación, los compuestos para utilizar de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en una forma de presentación de aerosol que se rocía desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente apropiado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluoro-metano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso del aerosol presurizado la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina, para utilizar en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo apropiada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos se pueden formular para administración parenteral por inyección, por ejemplo, inyección de un bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de unidades de dosificación, por ejemplo, en ampollas o en envases multi-dosis, con el agregado de un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos al aceite o acuosos, y pueden contener agentes de la formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones al aceite apropiadas para inyección. Los solventes o vehículos lipofílicos apropiados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácido graso, como por ejemplo oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes apropiados o agentes que aumenten la

solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de usar.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones para vía rectal tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también se pueden formular como preparado para depósito. Dichas formulaciones de larga duración se pueden administrar por implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular o por inyección intramuscular). Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos apropiados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados apenas solubles, por ejemplo, como una sal apenas soluble.

Un ejemplo de un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrofóbicos de la invención es un sistema de cosolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. El sistema de cosolvente puede ser el sistema de co-solvente VPD. VPD es una solución de 3% en peso en volumen de alcohol bencílico, 8% en peso en volumen del tensioactivo no polar Polisorbate 80, y 65% en peso en volumen de polietilenglicol 300, llevada a volumen en etanol absoluto. El sistema de co-solvente VPD (VPD:5W) consiste en VPD diluido 1:1 con una solución al 5% de dextrosa en agua. Este sistema de co-solvente disuelve bien a los compuestos hidrofóbicos, y en sí mismo produce una baja toxicidad en la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema de cosolvente se pueden variar considerablemente sin inutilizar sus características de solubilidad y toxicidad. Además, se puede variar la identidad de los componentes del cosolvente: Además, la identidad de los componentes del co-solvente puede variar: por ejemplo, en vez de Polisorbate 80 se pueden utilizar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad; el tamaño de la fracción de

polietilenglicol se puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar el polietilenglicol, por ejemplo Polivinil pirrolidona; y se pueden usar otros azúcares o polisacáridos para sustituir la dextrosa.

Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrofóbicos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos para administración o vehículos para drogas hidrofóbicas. También se pueden emplear ciertos solventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque usualmente al costo de una mayor toxicidad. Además, los compuestos se pueden suministrar usando un sistema de liberación sostenida, como por ejemplo, matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y aquellos con experiencia en la técnica los conocen bien. Dependiendo de su naturaleza química las cápsulas de liberación sostenida pueden liberar los compuestos durante entre unas pocas horas hasta más de varios días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes en fase sólida o gel apropiados. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

Muchos de los compuestos de la invención se pueden proporcionar como sales con contraiones compatibles para el uso farmacéutico. Las sales compatibles para el uso farmacéutico se pueden formar con muchos ácidos, que incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, los ácidos clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos u otros solventes protónico que estén en las correspondientes formas de base libre.

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para utilizar en la presente invención incluyen composiciones que contienen los ingredientes activos en una cantidad eficaz para

conseguir el propósito que se les desea dar. Más específicamente, una cantidad eficaz para el uso terapéutico significa una cantidad eficaz para impedir el desarrollo de síntomas en el sujeto que se está tratando o para aliviar los síntomas existentes. La determinación de las cantidades efectivas se encuentra bien dentro de la capacidad de aquellos con experiencia en la técnica.

Para cualquier compuesto de los que se utilizan en un método de la presente invención, la dosis eficaz para el uso terapéutico se puede estimar inicialmente a partir de ensayos celulares. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos celulares y animales para conseguir un rango de concentración en circulación que incluye la IC_{50} según se determinó en ensayos celulares (es decir, la concentración del compuesto prueba que consigue la mitad de la máxima inhibición de la actividad de una determinada proteína quinasa). En algunos casos es apropiado determinar la IC_{50} en presencia de entre 3 y 5% de albúmina en suero porque una determinación de ese tipo se aproxima a los efectos ligantes sobre el compuesto de la proteína del plasma. Dicha información se puede utilizar para determinar más exactamente las dosis útiles en humanos. Además, el compuesto más preferido para la administración sistémica inhibe efectivamente la señalización por proteína quinasa en células intactas a niveles en plasma a los que se puede llegar de manera segura.

Una dosis eficaz para el uso terapéutico se refiere a aquella cantidad del compuesto que da como resultado el alivio de los síntomas en un paciente. La toxicidad y eficacia terapéutica de dichos compuestos se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la máxima dosis tolerada (MTD) y la ED_{50} (dosis eficaz para una respuesta del 50% de la máxima). La proporción de dosis entre los efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y se puede expresar como la proporción entre MTD y ED_{50}. Se prefieren los compuestos que muestran altos índices terapéuticos. Los datos que se obtienen de dichos ensayos sobre cultivos de células y estudios sobre animales se pueden utilizar para formular un rango de dosificación para utilizar en humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un rango de concentraciones en

circulación que incluyen la ED_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación que se emplee y de la ruta de administración que se utilice. El médico individual puede elegir una formulación exacta, ruta de administración y dosificación en vista de la condición del paciente (véase, por ejemplo, Fingl, et al., 1975 En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Cap. 1 p. 1). En el tratamiento de crisis, para obtener una respuesta rápida puede ser necesaria la administración de un bolo agudo o una infusión que se aproxima a la MTD.

La cantidad y el intervalo de la dosificación se pueden ajustar individualmente para proveer niveles en plasma de la unidad activa que son suficientes para mantener los efectos moduladores de la quinasa, o mínima concentración efectiva (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero se puede estimar a partir de datos *in vitro*; por ejemplo, puede ser la concentración necesaria para conseguir una inhibición de entre el 50 y 90% de la proteína quinasa usando los ensayos que se describen aquí. Las dosificaciones necesarias para conseguir la MEC dependerán de las características individuales y de la ruta de administración. Sin embargo, se pueden utilizar ensayos con HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones en plasma.

Los intervalos entre dosificaciones también se pueden determinar usando el valor MEC. Los compuestos se deberían administrar usando un régimen que mantenga a los niveles en plasma sobre la MEC durante el 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30 y 90% y más preferiblemente entre 50 y 90% hasta conseguir el alivio deseado de los síntomas. En los casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz de la droga puede no estar relacionada con la concentración en plasma.

La cantidad de composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto bajo tratamiento, del peso del sujeto, de la severidad de la dolencia, de la manera de administración y del buen juicio del profesional que la prescribe.

Si se desea, las composiciones se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de unidades de dosificación que contienen el ingrediente activo. Por ejemplo, el envase puede comprender una lámina de metal o plástico, como por ejemplo, un envase de tipo blister. El envase o dispositivo

dispensador puede estar acompañado de instrucciones para la administración. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formuladas en un vehículo farmacéutico compatible también se pueden preparar, poner en un recipiente apropiado, y rotular para el tratamiento de una condición indicada.

En algunas formulaciones, puede ser beneficioso usar los compuestos de la presente invención en la forma de partículas de muy pequeño tamaño, por ejemplo, como las que se obtienen por molienda de alta energía con fluidos.

El uso de compuestos de la presente invención en la fabricación de composiciones farmacéuticas se ilustra mediante la siguiente descripción. En esta descripción el término “compuesto activo” denota cualquier compuesto de la invención pero en particular cualquier compuesto que es el producto final de uno de los Ejemplos siguientes.

a) Cápsulas

En la preparación de cápsulas, se pueden disgregar y mezclar 10 partes en peso de compuesto activo y 240 partes en peso de lactosa. La mezcla se puede usar para rellenar cápsulas de gelatina dura, cada una de cuyas cápsulas contiene una dosis unitaria o parte de una dosis unitaria del compuesto activo.

b) Tabletas

Se pueden preparar tabletas, por ejemplo, a partir de los siguientes ingredientes:

	Partes en peso
Compuesto activo	10
Lactosa	190
Almidón de maíz	22
Polivinilpirrolidona	10
Estearato de magnesio	3

El compuesto activo, la lactosa y parte del almidón se pueden disgregar, mezclar y la mezcla resultante se puede granular con una solución de la polivinilpirrolidona en etanol. El granulado seco se puede mezclar con el estearato de magnesio y el resto del almidón. Luego se comprime la mezcla en una máquina de hacer tabletas para dar tabletas, cada una de las cuales contiene una dosis unitaria o una parte de una dosis unitaria del

compuesto activo.

c) Tabletas con recubrimiento entérico

Las tabletas se pueden preparar usando el método descrito en (b) anteriormente. Las tabletas se pueden dotar de un recubrimiento entérico de una manera convencional usando una solución de acetato ftalato de celulosa al 20% y ftalato de dietilo al 3% en etanol:diclorometano (1:1).

d) Supositorios

En la preparación de supositorios, por ejemplo, se pueden incorporar 100 partes en peso de compuesto activo en 1300 partes en peso de base de triglicéridos para supositorios y a la mezcla se le puede dar forma de supositorios que contienen cada uno una cantidad eficaz para el uso terapéutico del ingrediente activo.

Si se desea, en las composiciones de la presente invención el compuesto activo se puede asociar con otros ingredientes compatibles con actividad farmacológica. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otro agente terapéutico que se sepa que sirve para tratar una enfermedad o condición de las enumeradas en la presente. Por ejemplo, con uno o más agentes farmacéuticos adicionales que inhiben o impiden la producción de VEGF o angiopoyetinas, atenúan las respuestas intracelulares a VEGF o angiopoyetinas, bloquean la transducción de la señal intracelular, inhiben la hiperpermeabilidad vascular, reducen la inflamación, o inhiben o impiden la formación de edema o neovascularización. Los compuestos de la invención se pueden administrar antes de, a continuación o de manera simultánea con el agente farmacéutico adicional, cualquiera sea la vía de administración apropiada. Los agentes farmacéuticos adicionales incluyen, de manera no taxativa, esteroides anti-edémicos, NSAIDS, inhibidores de ras, agentes anti-TNF, agentes anti-IL1, antihistaminas, antagonistas del PAF, inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2, inhibidores de NO sintasa, inhibidores de Akt/PTB, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de quinasa PI3, inhibidores de calcineurina e inmunosupresores. Los compuestos de la invención y los agentes farmacéuticos adicionales actúan ya sea de manera aditiva o sinérgica. Los compuestos de la invención y los agentes farmacéuticos adicionales actúan o bien en

forma aditiva o en forma sinérgica. Por lo tanto, la administración de una combinación de sustancias con dichas características que inhiben la angiogénesis, hiperpermeabilidad vascular y/o inhiben la formación de edema puede proveer mayor alivio de los efectos perjudiciales de un trastorno hiperproliferativo, angiogénesis, hiperpermeabilidad vascular o edema que la administración de cualquier sustancia sola. En el alcance de la presente invención se incluyen el tratamiento de trastornos malignos, las combinaciones con quimioterapia antiproliferativa o citotóxica o radiación.

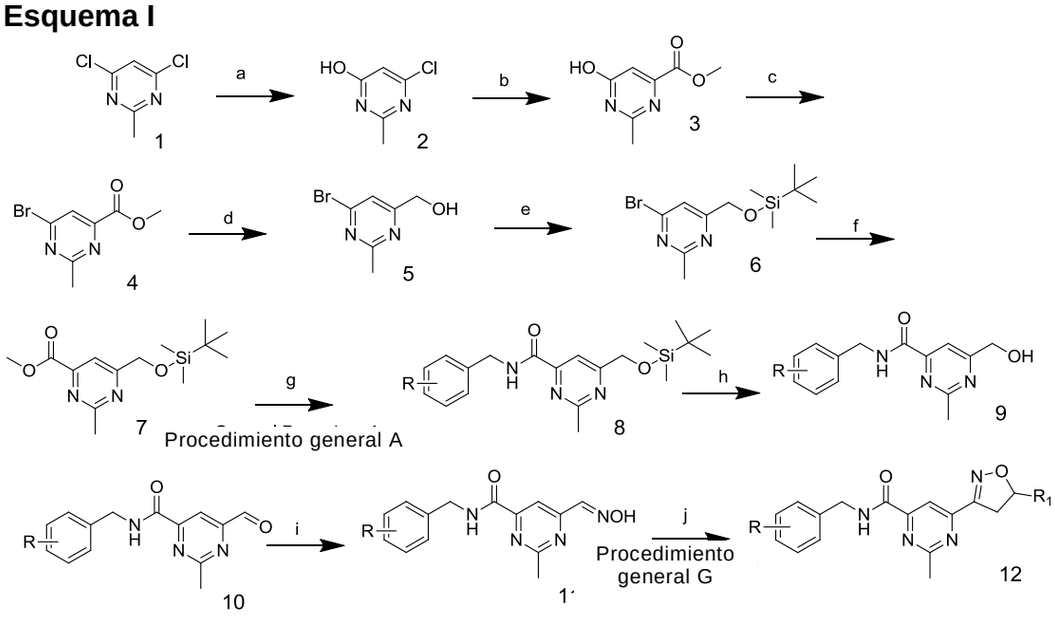
La presente invención también comprende el uso de un compuesto de fórmula (I) como un medicamento.

Los siguientes ejemplos se dan solo para propósitos ilustrativos y no se deben entender como limitantes del alcance de la presente invención.

Esquemas generales de síntesis

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando las transformaciones de síntesis que se ilustran en el Esquema I

Esquema I



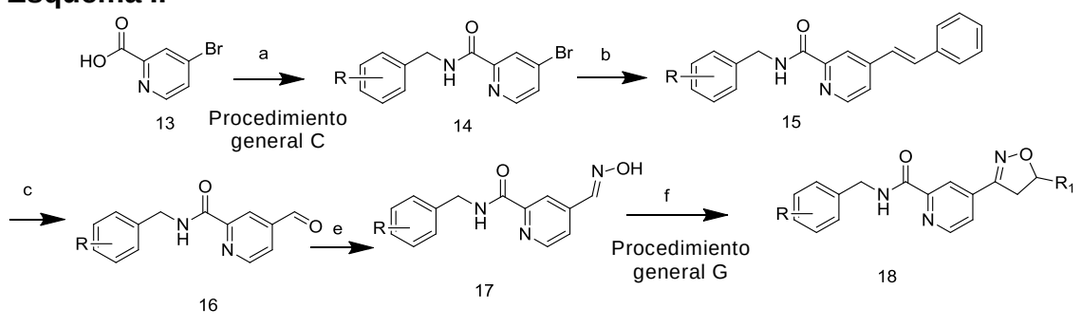
Los compuestos de la invención se pueden preparar usando las transformaciones de síntesis que se ilustran en el Esquema I. Las materias primas se pueden obtener comercialmente, se pueden preparar por los procedimientos que se describen aquí, por procedimientos que figuran en la literatura, o por procedimientos que pueden ser bien conocidos por aquellos con experiencia en el arte de la química orgánica. En el paso **a**, se

hace reaccionar 4,6-dicloro-2-metilpirimidina que se puede obtener comercialmente con H_2SO_4 13M usando condiciones tales como las que se describen en la Preparación #**1** para dar 6-cloro-2-metilpirimidin-4-ol que luego se somete a carbonilación usando CO gaseoso en presencia de un catalizador a base de paladio (Preparación #**2**) o por métodos conocidos por aquellos con experiencia en el arte (por ejemplo, *Indian Journal of Chemistry* ***2009,*** *48(B), 858-864*) para dar el 6-hidroxi-2-metilpirimidina-4-carboxilato de metilo. En el paso **c**, la reacción del 6-hidroxi-2-metilpirimidina-4-carboxilato de metilo con un agente halogenante tal como oxibromuro de fósforo usando condiciones tales como las que se describen en la Preparación #**3** da el 6-bromo-2-metilpirimidina-4-carboxilato de metilo. En el paso **d**, el éster metílico se reduce con reactivos hidruros de metal tales como borohidruro de sodio usando las condiciones descritas en la Preparación #**4** para dar (6-bromo-2-metilpirimidin-4-il) metanol. En el paso **e**, el alcohol primario se protege como su éter TBDMS para dar 4-bromo-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-metilpirimidina usando las condiciones descritas en la Preparación #**5** o por métodos conocidos por aquellos con experiencia en el arte (por ejemplo Larock, R.C "Comprehensive Organic Transformations: A guide to functional group preparations, Segunda Edición", 1999, Wiley-VCH o Green, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición", 1999, Wiley-Interscience). En el paso **f**, se introduce un grupo carbometoxi por carbonilación usando condiciones tales como las que se describen en la Preparación #**6** o por métodos conocidos por aquellos con experiencia en el arte (por ejemplo, *Indian Journal of Chemistry* ***2009,*** *48(B), 858.*

En el paso **g**, se realiza un desplazamiento nucleofílico del éster con bencil aminas sustituidas usando las condiciones descritas en el Procedimiento General para dar **8**. La desprotección del grupo TBDMS en el compuesto **8** para dar **9** se lleva a cabo usando condiciones descritas en la Preparación #**7** o por métodos conocidos por aquellos con experiencia en el arte (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. a los cuales se hizo referencia anteriormente). El alcohol primario en el compuesto **9** se oxida para dar **10** usando el peryodinano de Dess-Martin o como alternativa por métodos conocidos por aquellos con experiencia en el arte (por ejemplo, Alan H. Haines

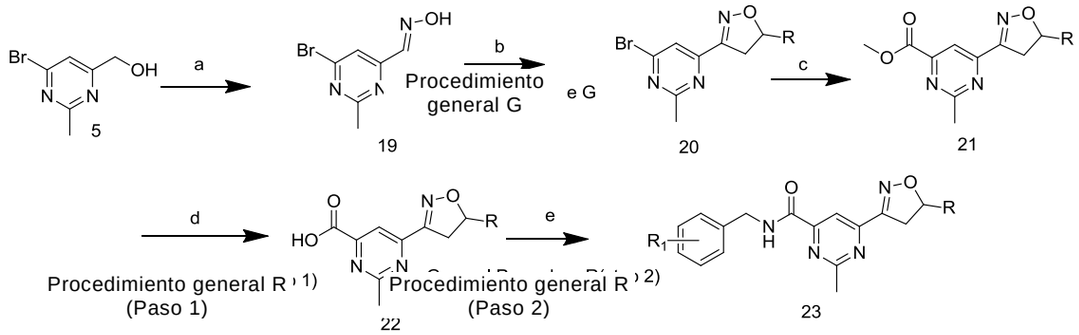
"Methods of the Oxidation of Organic Compounds, 1988, Academic Press). En el paso **i**, el Compuesto **10** se trata con clorhidrato de hidroxil amina en presencia de un base inorgánica tal como acetato de sodio en solventes próticos tales como EtOH para dar **11** (Preparación #9). Una reacción de cicloadición oxidativa entre el compuesto **11** y diversas olefinas (tales como heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, alquil-heterociclil olefinas) usando el Procedimiento General **G** dio los compuestos de la presente invención **12**. Los enantiómeros/diasterómeros puros de la presente invención se separan usando métodos preparativos analíticos apropiados como la HPLC preparativa Quiral o HPLC/cromatografía preparativa en fase inversa / fase normal.

Esquema II



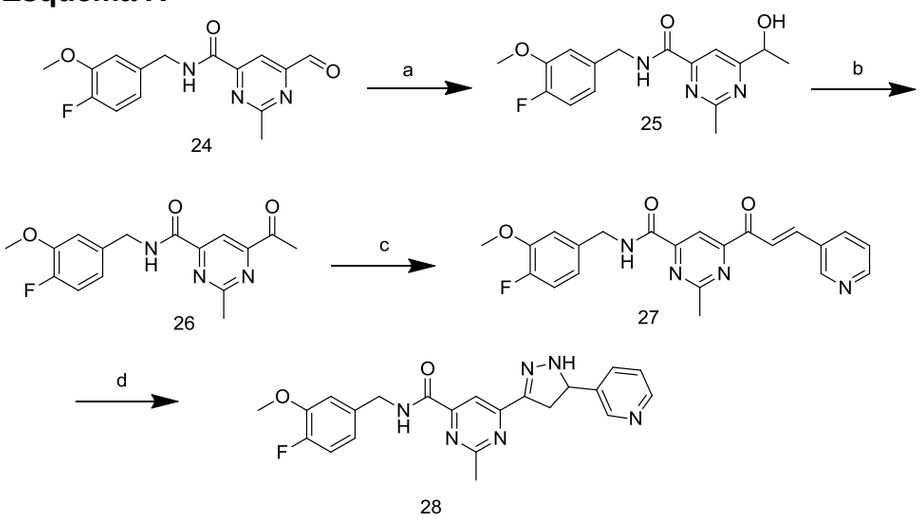
Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar usando las transformaciones de síntesis que se ilustran en el Esquema **II**. En el paso **a,** el ácido 4-bromopicolínico que se puede obtener comercialmente se hace reaccionar con aminas apropiadas en presencia de HATU usando condiciones tales como las que se describen en el Procedimiento General **C** para dar **14**. Los Compuestos **15** y **16** se sintetizan usando condiciones tales como las que se describen en el Procedimiento General **D**. En el paso **e**, el Compuesto **16** se trata con clorhidrato de hidroxil amina en presencia de una base inorgánica tal como acetato de sodio en solventes próticos tales como EtOH para dar **17** (Preparación #10). Una reacción de cicloadición oxidativa entre el compuesto **17** y diversas olefinas (tales como heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, alquil-heterociclil olefinas) usando el Procedimiento General **G** da los compuestos de la presente invención **18.**

Esquema III



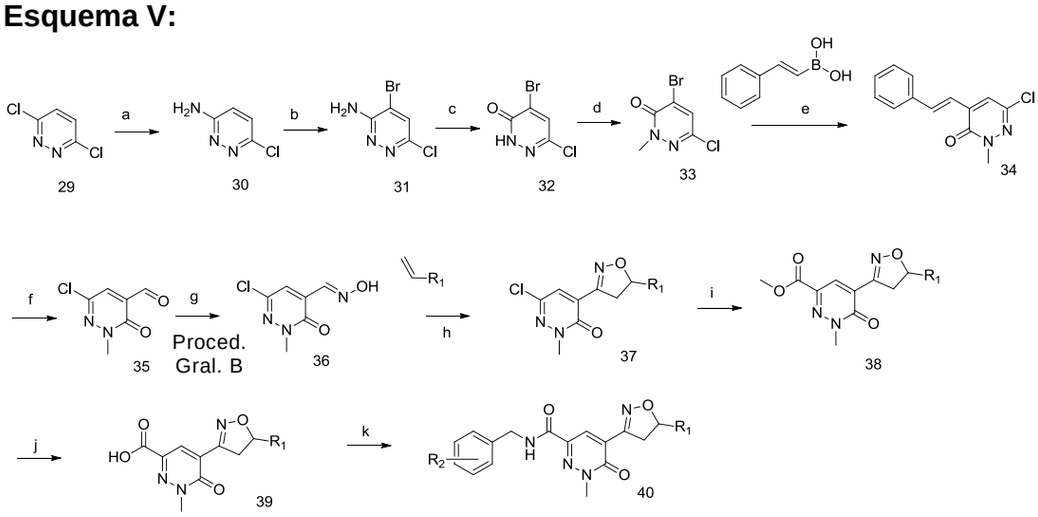
Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar usando las transformaciones de síntesis que se ilustran en el Esquema **III**. En el paso **a**, el compuesto **5**, que es un alcohol primario, se oxida usando el peryodinano de Dess-Martin seguido de una formación de oximas usando el Procedimiento General **B** para dar el compuesto **19**. La reacción de cicloadición oxidativa entre el compuesto **19** y diversas olefinas (tales como arilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, alquil-heterociclil olefinas) usando el Procedimiento General **G** da el compuesto **20** que luego se somete a carbonilación usando CO gaseoso en presencia de un catalizador a base de paladio (Preparación # **21** o por métodos conocidos por aquellos con experiencia en el arte (por ejemplo, *Indian Journal of Chemistry* ***2009,*** *48(B), 858-864*) para dar el compuesto **21**. La hidrólisis del éster usando condiciones tales como las que se describen en el Procedimiento General **R** (paso 1) da **22**. La reacción de la amida entre el compuesto **29** y diversos aril y heteroaril bencil aminas sustituidas usando el Procedimiento General **R** (Paso 2) da los compuestos de la presente invención **23.**

Esquema IV



Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar usando las transformaciones de síntesis que se ilustran en el Esquema **IV**. En el paso **a**, el compuesto **24** se hace reaccionar con bromuro de metil magnesio para dar **25** que se continúa oxidando con peryodinano de Dess-Martin para dar el compuesto **26**. Una condensación aldólica usando aril aldehído con el compuesto **26** da **27** que por ciclización con hidrato de hidrazina dio los compuestos de la presente invención **28**

Esquema V:



Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar usando las transformaciones de síntesis que se ilustran en el Esquema **V**. En el paso **a**, se somete a la 3,6-dicloropiradizina que se puede obtener comercialmente a una aminación usando las condiciones que se describen en la preparación # **25** para dar el compuesto **30** que se continúa bromando con Bromo usando las condiciones que se describen en la Preparación #**26** para dar **31**. Además, el compuesto **31** se somete a diazotización seguida de hidrólisis usando las condiciones que se describen en la Preparación #**27** para dar **32**, que se somete además a una N-alquilación usando yoduro de metilo en las condiciones que se describen en la Preparación #**28** para dar el compuesto **33**. La reacción de Suzuki entre el compuesto **33** y ácido estirilborónico en presencia de un catalizador de paladio usando las condiciones que se describen en la Preparación #**29** dio el compuesto **34**, que se sometió a un clivaje oxidativo usando $OsO_4/NaIO_4$ en las condiciones que se describen en la Preparación #**30** para dar el compuesto **35**. En el paso **g**, el Compuesto **35** se trata con clorhidrato de hidroxil amina en presencia de una base inorgánica tal como acetato de

sodio en solventes próticos tales como EtOH usando las condiciones que se describen en el Procedimiento General **B** para dar **36** que se somete además a una reacción de cicloadición oxidativa con diversas olefinas (tales como heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, alquil-heterociclil olefinas) usando el Procedimiento General **G** para dar **37**. El Compuesto **37** se somete a carbonilación usando CO gaseoso en presencia de un catalizador a base de paladio (Preparación #**33**) o por métodos conocidos por aquellos con experiencia en el arte (por ejemplo, *Indian Journal of Chemistry* ***2009,*** *48(B), 858-864*) para dar el compuesto **38** que se somete además a una hidrólisis en medio básico usando las condiciones descritas en la Preparación #**34** para dar el compuesto **39**. La reacción de amidación entre el compuesto **39** y diversas bencil aminas usando las condiciones que se describen en el Procedimiento General **R** dio los compuestos de la presente invención.

LISTA DE PROCEDIMIENTOS GENERALES

Procedimiento General A: Preparación de amidas por el desplazamiento nucleofílico de éster con bencil aminas sustituidas

Procedimiento General B: Formación de oximas

Procedimiento General C: Formación de amidas

Procedimiento General D: Formación de aldehídos

Procedimiento General E: Olefinación de Wittig

Procedimiento General F: Síntesis de olefinas a partir de halógenos

Procedimiento General G: formación de isoxazolinas

Procedimiento General H: Desprotección de O-tosilato

Procedimiento General I: Formación de derivados nitrilo a partir de los derivados O-tosilato**:**

Procedimiento General J: desplazamiento nucleofílico de O-tosilato con una amina

Procedimiento General K: Clivaje en medio ácido de una amina protegida con Boc

Procedimiento General L: Formación de acetil amida a partir de una amina

Procedimiento General M: Formación de una sulfonamida a partir de una amina

Procedimiento General N: Formación de hidroxil acetil amida a partir de una

amina

Procedimiento General O: Formación de sulfona a partir de un derivado O-tosilato

Procedimiento General P: Formación de un ácido a partir de un alcohol

Procedimiento General Q: Formación de un éster a partir de ácido carboxílico

Procedimiento General R: Preparación de amidas a partir de ésteres metílicos

Procedimiento General S: Preparación de alcoholes terrciarios a partir de éster metílico usando bromuro de metil magnesio

Procedimiento General T: Preparación de tetrazoles a partir de derivados nitrilo

Procedimiento General U: Formación de una urea a partir de una amina y un cloruro de carbamoílo

Procedimiento General V: Formación de una urea a partir de una amina e isocianato

Procedimiento General W: Formación de una amida a partir de un anhidruro mixto carboxílico-carbónico y una amina

Procedimiento General X: Preparación de amidas por desplazamiento nucleofílico de éster con amina

Procedimiento General Y: Formación de una amida a partir de un éster activo

Procedimiento General Z: Formación de una urea a partir de una amina con trifosgeno

Procedimiento General AA: Formación de una urea a partir de una amina con cloroformiato de 4-nitrofenilo

Procedimiento General AB: Formación de 1,2,4-oxadiazol a partir de ésteres arílicos

Procedimiento General AC: Formación de *N*-metil urea

Procedimiento General AD: Ciclización de un aldehído con un reactivo TOSMIC para dar un oxazol

Procedimiento General AE: Protección con Boc de amina con dicarbonato de di-*tert*-butilo

Procedimiento General AF: Formación de una conexión éter

Procedimiento General AG: Formación de una amina protegida con Boc a partir de un derivado nitrilo

Los siguientes ejemplos se han ordenado de acuerdo con el Procedimiento General final que se utilizó en su preparación. Las rutas de síntesis para obtener los intermediarios novedosos se detallan como listas consecutivas del Procedimiento General (códigos de letras) entre paréntesis luego de su nombre con reactivos adicional o con los reactivos que sean apropiados.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACN	acetonitrilo
BuLi	*n*-butil litio
CO	monóxido de carbono
d	doblete
DBU	1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno
dd	doblete de dobletes
DCM	Diclorometano (cloruro de metileno)
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DMAP	Dimetilamino piridina
DMA	Dimetilacetamida
EDCI.HCl	clorhidrato de 1–(3–dimetilaminopropil)-3–etilcarbodiimida
equiv.	equivalente(s)
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
g	Gramo(s)
h	hora(s)
HATU	N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metilen]-N-metil-metanaminio
HOBT	Hidroxibenzotriazol

IPA	alcohol isopropílico
KOAc	Acetato de Potasio
KOBt	*t*-butóxido de potasio
m	multiplete
MeOH	alcohol metílico
MeMgBr	Bromuro de metil magnesio
m-CPBA	ácido meta cloro perbenzoico
min	minuto(s)
M	Molaridad
Mmol	milimol
N	Normalidad
NaH	hidruro de Sodio
$NaIO_4$	peryodato de sodio
OsO_4	tetraóxido de osmio
$Pd(OAc)_2$	acetato de Paladio (II)
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio
Rac	Racémico
Rt	Tiempo de retención
RT	Temperatura ambiente
s	singlete
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutil amonio
TBDMS-Cl	cloruro de *tert*-butil dimetil sililo
TEA	Trietil amina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa delgada
Temp	Temperatura (ºC)
TFAA	Anhidruro trifluoroacético

Ensayos

Ensayos de enzimas por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) de resolución temporal

Se generó una construcción del dominio catalítico (CD) de MMP13 recombinante humana que abarcaba a los residuos 20-274 (SWISS-PROT P45452) por métodos de síntesis de genes y expresión bacteriana. Los ensayos de actividad de MMP-13 se llevaron a cabo usando el CD de MMP-13 humana recombinante en una concentración 0,4 n*M* y el sustrato fluorogénico (QXL-520)-K-P-L-A~Nva-Dap(5-FAM)-A-R-NH2 (Anaspec cat # 60554-01, San Jose, CA) en una concentración 0,25 µM en solución amortiguadora de pH de ensayo que contenía Tris 50 µM, pH 7,5, $CaCl_2$ 10 mM, NaCl 150 mM, Brij 35 al 0,05%. El ensayo se basa en el clivaje de este sustrato por MMP-13, para dar como resultado la disminución de la FRET entre los pares donante - aceptor y el subsiguiente aumento de la fluorescencia. Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 384 cavidades (Greiner cat # 781076, Alemania) durante 60 min a la temperatura ambiente. Luego del período de incubación, la reacción se detuvo por agregado de 5 µL de EDTA 500 mM (concentración final 100 mM) (Rankem, Cat # E0120, India) se mezcló bien y se determinó la velocidad de hidrólisis del sustrato monitoreando el cambio de la fluorescencia ante las longitudes de onda de excitación y emisión de 485 nm y 535 nm respectivamente. La fluorescencia se midió en un lector de placas Victor V5 (Perkin Elmer, Turku, Finlandia). Los compuestos de prueba que se utilizaron para evaluar la potencia de inhibición de la actividad de MMP-13 se disolvieron en DMSO (la concentración final de DMSO en el ensayo fue del 5%). Los compuestos seleccionados también se probaron contra MMP13 de longitud completa (R&D Systems (Cat. No. 511-MM-010), Minneapolis, MN) en una concentración 2 nM usando el mismo sustrato fluorogénico que se mencionó anteriormente. La enzima se activó usando acetato *p*-aminofenilmercórico – APMA 1 mM (Cat # A-9563, Sigma, Alemania).

Se llevaron a cabo ensayos de selectividad para todas las otras MMPs y TACE usando el mismo sustrato de MMP para FRET (0,25 µM) y dominio catalítico de enzimas

humanas MMPs/TACE. La concentración y el número catálogo de las enzimas que se utilizaron en el ensayo fueron los siguientes: CD de MMP-2 (12,5 nM) (Cat. No. BML-SE237-0010), CD de MMP-3 (20 nM) (Cat. No. BML-SE109-0010), CD de MMP-7 (12,5 nM) (Cat. No. BML-SE181-0010), CD de MMP-8 (3,13 nM) (Cat. No. BML-SE255-0010), CD de MMP-9 (1,56 nM) (Cat. No. BML-SE244-0010), CD de MMP-12 (1,56 nM) (Cat. No. BML-SE138-0010), CD de MMP-14 (10 nM) (Cat. No. BML-SE259-0010) y TACE (25 nM) (Cat. No. PF133). Todos los CD de enzimas MMP se adquirieron de Enzo Life Sciences, Plymouth Meeting, PA y la enzima TACE se obtuvo de EMD Chemical, Gibbstown, NJ.

Los ensayos de selectividad para ADAMTS-4 y ADAMTS-5 se llevaron a cabo usando la amida TAMRA-G-R-D-V-Q-E~F-R-G-V-T-A-V-I-R-K(QSY7)-R-G-R como sustrato en concentraciones de 0,5 µM para ADAMTS-4 y 1 µM para ADAMTS-5. Las concentraciones de enzima para ADAMTS-4 y ADAMTS-5 fueron 4 y 25 nM respectivamente y se determinó la velocidad de hidrólisis del sustrato monitoreando el cambio de la fluorescencia ante las longitudes de onda de excitación y emisión de 544 nm y 590 nm. Para el ensayo se generaron ADAMTS-4 (residuos 1-579,SWISS-PROT O75173) y ADAMTS-5 (residuos 19-622, SWISS-PROT Q9UNA0) recombinantes humanos por métodos de síntesis de genes y expresión bacteriana.

Análisis de los datos: se calculó la inhibición porcentual de la actividad enzimática en presencia de compuestos de prueba usando la ecuación, porcentaje (%) de inhibición = 100 – [(Fi/Fc)*100] donde Fc es la fluorescencia correspondiente a la actividad enzimática inicial y Fi es la fluorescencia correspondiente a la actividad enzimática en presencia de inhibidor. Los valores IC_{50} se calcularon ajustando los datos de dosis-respuesta a una ecuación de ajuste de una curva sigmoidal usando el programa informático Graph Pad Orism (Versión 5, La Jolla, CA).

Degradación aguda del cartílago en ratas Lewis macho inducida por MMP-13 de longitud completa exógena

El compuesto de prueba se preparó en Tween 80 al 1% en hidroxipropil metil celulosa al 0,5 % con la concentración deseable para la dosificación (1, 3, 10, 30, 100 mg/kg). Un día antes del inicio del experimento, se afeitó el pelaje alrededor de la

articulación de la rodilla izquierda de ratas LEW/Han™Hsd macho (250-320g; Harlan Laboratories) a las que se les inyectó MMP-13 activada de longitud completa (FL) (preparada en la misma institución; 5 ó 10 µg en 100 µL/articulación) o 100 µL de PBS. A los animales se les dosificó vehículo o compuestos de prueba a 1-10 ml/kg de peso corpporal en el momento apropiado antes de la administración intraarticular de la proteína FL-MMP-13 en base al t–max de los compuestos. En el momento de las 0 horas, en grupo de control con vehículo, se inyectaron 100 µL de solución salina amortiguadora de pH al fosfato de Dulbecco filtrada 1X (Invitrogen Ref no. 14190) en el espacio de la articulación de la rodilla izquierda usando jeringas para insulina de ½ cc (BD Biosciences Nº de Catálogo. 328468) luego de anestesiar con isoflourano (Forane® Abbott Laboratories, EE.UU.). A los grupos de animales tratados con compuesto, se les inyectaron 100 µL de FL-MMP-13 activada. Dos horas luego de la exposición al PBS o FL-MMP13, los animales se sacrificaron con CO_2. Se recolectó sangre por punción cardíaca en heparina sódica o heparina de litio (100 IU/ml de NaCl al 0,9%) ampolletas para el análisis de concentración en plasma de la droga. El plasma se separó y almacenó a -20 ºC hasta el análisis de concentración de la droga. Luego de sacrificar los animales**,** se inyectaron 100 µL de solución salina amortiguadora de pH al fosfato de Dulbecco filtrada (1X) en el espacio de la articulación de la rodilla izquierda usando una jeringa para insulina de ½ cc. El fluido sinovial se aspiró y se recolectó en un tubo con EDTA rotulado previamente (BD Biosciences, Nº de Catálogo. 365974) y se mantuvo sobre hielo. Las muestras de fluido sinovial se decantaron por centrifugación durante 5 min con una fuerza centrífuga relativa de a 16,1 y se dividieron en alícuotas en placas de polipropileno de 96 cavidades de fondo redondo, selladas con un sello de aluminio. Las muestras se almacenaron a -20 ºC hasta el análisis. El fluido sinovial se analizó por Cartilaps® (CTX-II) (Immunodiagnostic Systems INC-Nordic Bioscience, serum preclinical Cartilaps® ELISA, Nº de Catálogo AC-08F1) siguiendo las instrucciones del fabricante. La concentración de droga en el fluido sinovial y en plasma se estimó por LCMS-MS usando un método validado. El límite inferior de detección es 1-5 ng/ml.

Los niveles en fluido sinovial que se obtuvieron por Cartilaps® (CTX-II) de las

ratas Lewis macho inyectadas con FL-MMP13 tratadas con vehículo o compuesto de prueba se restaron de los niveles en el fluido sinovial del grupo de control inyectado con PBS. El promedio de los niveles que se obtuvieron por CTX-II en grupo inyectado con FL-MMP-13 a los que se restó el de los inyyectados con PBS se considera como una respuesta del 100%. La media de los niveles por CTX-II a los que se restó los de PBS en los grupos tratados se utilizaron para calcular el % de inhibición. Los datos transformados logarítmicamente del % de inhibición de niveles por CTX-II a diversos niveles de dosificación junto con los correspondientes niveles de droga en plasma y en fluido sinovial se utilizaron para estimar la concentración ED_{50} usando ajuste a una curva de cuatro parámetros (programa informático GraphPad Prism 5).

Modelo de osteoartritis aguda en ratas de desgarro de menisco medial (MMT) en ratas Lewis macho

El compuesto de prueba se preparó en Tween 80 al 1% en hidroxipropil metil celulosa al 0,5 % con la concentración deseable para la dosificación (1, 3, 10, 30, 100 mg/kg). El mismo día de la cirugía (day 0), se anestesiaron las ratas LEW/Han™ Hsd macho en la cámara de anestesia usando un equipo para isoflurano (5%) con oxígeno. Los animales anestesiados se dispusieron en una mesa para cirugía con temperatura controlada. La piel sobre el aspecto medial de la articulación femoro-tibial derecha se afeitó para eliminar el pelo y se preparó para la cirugía empapando en alcohol al 70%, seguido de povidona-yodo y nuevamente empapando en alcohol al 70%. Los animales anestesiados se dispusieron de manera decúbito dorsal y se transfirieron a un cono para el hocico con una mezcla de 2-3% de isoflurano y oxígeno para mantener la anestesia durante la cirugía. La para derecha del animal se mantuvo en posición horizontal y flexionada sosteniendo la depresión de la articulación de la rodilla con la uña del dedo índice. Se realizaó una incisión horizontal de 1 cm de longitud bien cerca de la depresión de la articulación de la rodilla. La aponeurosis se limpió por disección roma con una tijera recta. Se localizó el ligamento colateral medial y se cortó con una hoja de escalpelo de manera tal que los dos extremos cortados se moviesen en direcciones opuestas (hacia arriba y abajo). Por disección roma, se expuso el menisco medial, que es un cuerpo

brillante, y se cortó a través de todo el espesor por su punto más estrecho para empujar el menisco cortado de vuelta a su lugar. La cavidad de la articulación se enjuagó con solución salina estéril y la incisión en la piel se suturó con sutura Vicryl de tamaño 3-0 (Etilon, Nº de Catálogo: NW2515). En los animales sometidos a una cirugía simulada [sham] se llevaron a cabo todos los procedimientos, excepto el desgarro de menisco medial. En el sitio de la cirugía se aplicó solución de yodo povidona. Diariamente se controló la integridad de la sutura de la piel, volviendo a suturar cuando fuese necesario. Todos los animales se monitorearon diariamente durante 6 días.

El día 6, los animales se dosificaron en forma oral ya sea dos veces (una vez a la mañana y una vez a la tarde) o una vez (a la tarde) con vehículo o compuesto de prueba, con diversos niveles de dosificación. El día 7, se administró una dosis más de vehículo o compuesto de prueba. Tres horas después de la última dosificación, los animales se sacrificaron por exposición al dióxido de carbono, el espacio sinovial de la articulación de la rodilla sometida a cirugía se lavó con 100 µL de solución salina amortiguadora de pH al fosfato de Dulbecco filtrada (1X) y se recolectó el fluido sinovial usando una jeringa para insulina de ½ cc. El fluido sinovial se aspiró y se recolectó en tubos con EDTA rotulados previamente (BD Biosciences, Nº de Catálogo. 365974), y las muestras se mantuvieron sobre hielo. Se recolectó sangre por punción cardíaca en ampolletas con heparina sódica o heparina de litio (100 IU/ml de NaCl al 0,9%) para el análisis de concentración en plasma de la droga. Se separó el plasma y se almacenó a -20 ºC hasta el análisis. Las muestras de fluido sinovial se decantaron por centrifugación durante 5 min con una fuerza centrífuga relativa de a 16,1. El fluido sinovial se dividió en alícuotas en placas de polipropileno de 96 cavidades de fondo redondo (Corning, Nº de Catálogo. 3799) y selladas con un sello de aluminio. Las muestras se almacenaron a -20 ºC. Las muestras de fluido sinovial se analizaron por Cartilaps® (CTX-II) (Immunodiagnostic Systems INC-Nordic bioscience, serum preclinical Cartilaps® ELISA, Nº de Catálogo AC-08F1) siguiendo las instrucciones del fabricante. La concentración de droga en el fluido sinovial y en plasma se estimó por LCMS-MS usando un método validado. El límite inferior de detección es de 1-5 ng/ml.

Los niveles por CTX-II en fluido sinovial de ratas Lewis macho con MMT tratadas

con vehículo o compuesto de prueba se restaron de los niveles en fluido sinovial del grupo de control sometido a una cirugía simulada [sham]. Los niveles por CTX-II promedio del grupo con MMT tratado con vehículo a los que se restó los del grupo sometido a una cirugía simulada [sham] se consideran una respuesta del 100%. La media de los niveles por CTX-II del los grupos tratados a los que se restaron los del grupo sometido a una cirugía simulada [sham] se utilizó para calcular el % de inhibición. Los datos transformados logarítmicamente del % de inhibición de los niveles por CTX-II a diversos niveles de dosificación junto con los correspondientes niveles de droga en plasma y en fluido sinovial se utilizaron para estimar la concentración ED_{50} usando un ajuste a una curva de cuatro parámetros (programa informático GraphPad Prism 5).

MÉTODOS ANALÍTICOS

Tabla 1. Condiciones de LC/MS

En los datos de LC/MS se hace referencia a la tabla de condiciones de LC/MS usando el método de las letras minúsculas siempre que sea aplicable.

Método	Condiciones
a	Instrumento: Agilent serie 1100 con espectrómetro de masas Single Quad Dual Mode & API 2000, Triple Quad, ESI; Columna: Mercury MS Synergi 2µ Max-RP 20 x 4,0 mm; Flujo: 2,0 ml/min; Fase móvil: A - 0,1% de ácido fórmico en agua B – ACN; Temp: 30 ºC; Gradiente: (T/%B): 0/30, 0,5/30, 1,5/95, 2,4/95, 2,5/30 y 3/30.
b	Instrumento: API 2000, Triple Quad, ESI; Columna: Mercury MS Synergi 2µ Max-RP 20 x 4,0 mm; Flujo: 2,0 ml/min; Fase móvil: A - 0,1% de ácido fórmico en agua B – ACN; Temp: 30 ºC; Gradiente: (T/%B): 0/30, 0,5/30, 1,5/95, 2,4/95, 2,5/30 y 3/30.
c	Instrumento: Sistema PE Sciex API 3000 Triple Quad, HPLC Agilent serie 1100, Columna: Synergi 2,5µ MAX-RP 100A Mercury (20 x 4,0 mm); Fase móvil: A: 0,1% de ácido fórmico en agua; B: Programa de tiempos ACN (T/%B): 0/30, 0,5/30, 1/85, 3,6/90 y 4/30, Antes de la corrida-1min. caudal: 1,0 ml/min., Volumen de inyección : 10 µl
d	Instrumento: Sistema PE Sciex API 3000 Triple Quad, HPLC Agilent serie 1100, Columna: Synergi 2,5µ MAX-RP 100A Mercury (20 x 4,0 mm); Fase móvil: A: 0,1% de ácido fórmico en agua; B: Programa de tiempos ACN (T/%B): 0/30, 0,5/30, 1,5/95, 2,4/95, 2,5/30 y 3,0/30, Antes de la corrida-1 min. caudal: 2,0 ml/min., Volumen de inyección : 10 µl
e	Instrumento: sistema PE Sciex API 3000 Triple Quad, HPLC Agilent serie 1100, Columna: Synergi 2,5µ MAX-RP 100A Mercury (20 x 4,0 mm); Fase móvil: A: acetato de amonio 10 mM en agua; B: Programa de tiempos ACN (T/%B): 0/20, 1,0/20, 2,5/95, 4,0/95, 4,5/20 y 5,0/20, Antes de la corrida-1 min. caudal: 1,0 ml/min., Volumen de

Método	Condiciones
	inyección : 10µL
f	Instrumento: Espectrómetro de masas Thermo MSQ-Plus y sistema Agilent 1200 HPLC corriendo Xcalibur 2.0.7, Open-Access 1.4, y software de inicio de sesión personalizado. El espectrómetro de masas se hizo operar en condiciones de ionización APCI positiva. El sistema de HPLC comprendía una bomba Agilent Binary, desgaseador, compartimiento de columna, automuestrador y detector de matriz de diodos, con un detector evaporativo de dispersión de luz Polymer Labs ELS-2100. La columna que se utilizó fue una Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2) 5µm 100Å (2,1mm × 50mm), a una temperatura de 55 ºC. Se utilizó un gradiente de 10-100% de acetonitrilo (A) y 0,1% de ácido trifluoroacético en agua (B), con un caudal de 2,0 ml/min (0-0,1 min 10% A, 0,1-2,6 min 10-100% A, 2,6-2,9 min 100% A, 2,9-3,0 min 100-10% A. 0,5 min retraso posterior a la corrida).
g	Instrumento: Sistema PE Sciex API 3000 Triple Quad, HPLC Agilent serie 1100, Columna: Synergi 2,5µ MAX-RP 100A Mercury (20 x 4,0 mm); Fase móvil: A: 0,1% de ácido fórmico en agua; B: Programa de tiempos ACN (T/%B): 0/20, 0,5/20, 2,5/20, 4,5/95, 5/20 flujo 1,5 ml/min.

Tabla 2. Métodos de HPLC

En los datos HPLC se hace referencia a la tabla de condiciones de HPLC usando el método de las letras minúsculas siempre que sea aplicable.

Método	Condiciones
a	HPLC: La columna que se utilizó para la cromatografía fue una 150 x 21,2 mm Zorbax XDB C18, (partículas de 5 µm). El gradiente fue (T/%B): 0/35, 2/35, 10/50, 13/80, 16/80, 17/35, 18/35. El caudal fue 21,0 ml/min. Condiciones de la fase móvil: A: Agua; B: ACN, método de detección: UVλ = 210 nm.
b	HPLC: La columna que se utilizó para la cromatografía fue una 250 x 10 mm Symmetry Shield RP-18 (7,5 µm partículas). El caudal fue 5,0 ml/min. Condiciones de la fase móvil: A: agua; B: ACN, condiciones isocráticas: A: B = 60: 40, Método de detección es UVλ = 210 nm.
c	1) Columna: Lux 5µ Amilose-2 (250 x 60mm), Fase móvil: 100% Etanol, Flujo; 1ml/min, Temp -25 ˚C. 2) Columna: Chiral Pak AD (250 x 10 mm) 10 µM; Fase móvil A: Hexano; B: IPA; C: EtOH, A: B: C=60: 20: 20; Flujo: 5,0 ml/min; Método de detección : UVλ: 224nm; 3) Columna: Chiral Pak IC (250 mm x 10,0 mm) 5,0µM Fase móvil: A: -n-Hexano,: EtOH+MeOH (1: 1) Isocrática: A: B (20: 80) caudal: 6,0 ml/min. Método de detección : UV λ: 296 nm 4) Columna Chiral Pak IC (250 mm x 10,0 mm)5,0µM; Fase móvil: A: -n-Hexano, B: EtOH+MeOH (1: 1), Isocrática: A: B (20: 80), caudal: 6,0 ml/min. Diluyente: EtOH + MeOH. UVλ =: 296nm 5) Columna: Chiral Pak IC (250 mm x 10,0 mm) 5,0µM; Fase móvil: A: -n-Hexano, B: EtOH, Isocrática: A: B(10: 90), caudal: 6,0 ml/min. Diluyente: EtOH, UVλ =: 296 nm. 6) Columna: Chiral Pak IC(250 mm x 10,0 mm) 5,0µM; Fase móvil: A: -n-

Método	Condiciones
	Hexano, B: EtOH+MeOH (1: 1) Isocrática: A: B (25: 75), caudal: 6,0 ml/min. UVλ = 29 6nm 7) Columna: Chiral Pak IC (250 mm% 10,0 mm) 5µM, Fase móvil, A: EtOH, flujo isocrático: A: 100%, caudal: 6ml/min, Temp: no disponible, diluyente: DCM + MeOH, Longitud de onda: 300 nm UVλ = 296 nm 8) Columna: Chiral Pak IC (250mm% 10,0mm) 5µ, Fase móvil, A: EtOH, flujo isocrático: A: 100%, caudal: 5ml/min, Temp: no disponible, Longitud de onda: 299nm 9) Columna: Chiral Pak IC (250mm x 4,6mm) 5µ, Fase móvil, A: EtOH, flujo isocrático: A: 100%, caudal: 1,0ml/min, Temp: no disponible, Longitud de onda: 299nm. 10) Columna: Chiral Pak IC (250mm x 4,6mm) 5µ, Fase móvil, D: MeOH, diluyente MeOH + MP (sonicado), flujo isocrático: D: 100%, caudal: 1,5ml/min, Temp: no disponible, Longitud de onda: 299nm, Concn_mg_pr_ml NA 11) Chiral Pak IC (250mm x10mm) 5µ, Fase móvil A: n-Hexano, D: EtOH, isocrática, A: D =20: 80, caudal: 5,0ml/min, longitud de onda: 299nm. 12) Columna: Lux Amilose-2 axia Packed 250 X 21,2mm X 5u; Fase móvil: 50: 50: : Heptano: Etanol; Método isocrático; Flujo: 20ml/min: 25,0ºc; 13) Columna: Chiral Pak IC(250mmx10,0mm),5,0µm Fase móvil: B: EtOH Isocrática: B(100%) caudal: 1,0ml/min. Diluyente: MeOH + MP 14) Columna: Chiral Pak IC(250mmx4,6mm),5,0, Fase móvil A: n-Hexano, D: EtOH; Isocrática: A: D(20: 80); caudal: 0,8ml/min; Diluyente: MeOH + MP
d	Columna = Zorbax XDB C18 (150 x 21,2) mm, 5 µM Fase móvil: A: H_2O; B: ACN (T/%B): 0/30, 2/30, 6/50, 16/80, 18/80, 19/30, 20/30, Flujo 21,0 ml/min; UVλ = 210nm
e	RP-HPLC: 30% a 80% ACN/0,01M Aq. KH_2PO_4 pH amortiguado a pH 6,5 durante 18 min a 1,5 ml/min; UV λ=210,0 nm; Columna Symmetry Shield RP18 (150 mm x 4,6 mm), 5 µM
f	Eclipse XDB C18 (150 x 21,2) mm, 5 µM; Fase móvil A: H_2O; ACN A: B: 60: 40 flujo 21,0 ml/min; UVλ: 210 nm.
g	Purificación quiral preparativa: Columna: Lux Amilose-2 axia Packed 250 x 21,2 mm x 5µM; Método isocrático: - 50: 50: : Heptano: Etanol; Flujo: 20 ml/min; Temperatura: Temperatura ambiente
h	Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una Columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µM 100Å AXIA (30 mm × 75 mm). Se utilizó un gradiente de ACN (A) y 0,1% de TFA en agua (B), con un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min de gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min de gradiente lineal 95-10% A). Las muestras se inyectaron en 1,5 ml de DMSO: MeOH (1: 1). Se utilizó un sistema de purificación a medida, que consistía en los siguientes módulos: bomba Waters LC4000 preparativa; detector de matriz de diodos Waters 996; Waters 717+ automuestrador; módulo Waters SAT/IN, detector evaporativo de dispersión de luz Alltech Varex III; caja de interfaz Gilson 506C; y dos recolectores de fracciones Gilson FC204. El sistema se controladó usando el programa informático Waters Millennium32, automatizado usando una aplicación en Visual Basic desarrollada por Abbott para controlar el recolector de fracciones y seguimiento de fracciones. Las fracciones se recolectaron en base al umbral de la señal UV y las fracciones seleccionadas se analizaron subsiguientemente por inyección del flujo a un

Método	Condiciones
	análisis de espectrometría de masas usando ionización APCI positiva en un LCQ Finnigan usando 70: 30 MeOH: 10 mM NH_4OH(aq) con un caudal de 0,8 ml/min. Los espectros de masas del circuito de inyección se adquirieron usando un LCQ Finnigan corriendo un programa informático LCQ Navigator 1.2 y un manipulador de líquidos Gilson 215 para la inyección controlada de fracciones, mediante una aplicación en Visual Basic desarrollada por Abbott.
i)	Columna: Chiral Pak AD-H (250 x 10) mm, 5µM; Fase móvil: A: Hexano: B: 0,1% de TFA en EtOH, A: B es 25: 7; caudal: 4 ml/min; UV λ-298 nm
j	Columna: Chiral Pak AD-H (250 mm x 4,6 mm),5 µM; Fase móvil A: Hexano; B: 0,1% de TFA en EtOH, Condiciones isocráticas: A: B (25: 75); Flujo: 0,8 ml/min; UV λ: 298 nm.
K	Columna; Phenomenex Luna C18C12, 250x21.mm; 5µM caudal; 18,0 ml/min; longitud de onda; 210 nm; Fase móvil A; acetato de amonio 10 mM en agua B; ACN Elución; Gradiente Tiempo minutos; 0,01/30, 2,00/40, 16,00/70,18,00/100

Preparaciones y Ejemplos

Los métodos de síntesis generales que se utilizan en cada uno de los siguientes Procedimientos Generales incluyen una ilustración de un compuesto que se sintetizó usando el Procedimiento General designado. Ninguna de las condiciones específicas y reactivos que se mencionan aquí se debe entender como una limitación del alcance de la invención y se dan solo con propósitos ilustrativos. Todas las materias primas se pueden obtener comercialmente de Sigma-Aldrich (incluyendo Fluka y Discovery CPR) a no ser que se especifique otra cosa luego del nombre químico. Los nombres de los reactivos que se dan son tal como se los denomina en el rótulo comercial o como se lo genera según las convenciones de la IUPAC, o por el programa CambridgeSoft® ChemDraw Ultra 11.0. Los nombres de los productos finales se dan según se los genera según las convenciones de la IUPAC o por el programa CambridgeSoft® ChemDraw Ultra 11.0.

Preparación #1: 6-Cloro-2-metilpirimidin-4-ol

A una solución agitada de ácido sulfúrico 13M (125 mL) a aproximadamente 0 °C, se agregó 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (20,0 g, 307 mmol) en porciones durante aproximadamente 30 min. La solución luego se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 1,5 h y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1,5 h. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla ácida se volcó sobre hidróxido de sodio 6N en agitación (500 mL) en

hielo, manteniendo la temperatura por debajo de 10 ºC y se agitó durante aproximadamente 10 min. El sólido blanco se recogió y se lavó con agua caliente para dar *6-cloro-2-metilpirimidin-4-ol* 40,2 g (91%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) **δ:** 12,85 (s ancho, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,30 (s, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método d) Rt = 0,74min; MS m/z: 145,1$(M+H)^+$.

Preparación #2: 6-hidroxi-2-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo

Un reactor autoclave de 2L se cargó con 6-cloro-2-metilpirimidin-4-ol (10,0 g, 69 mmol, Preparación #1,), complejo [1,1,-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con DCM (2,83 g, 3,45 mmol), DIEA (18 mL, 103,5 mmol, Spectrochem) y MeOH (250 mL). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 85 °C en presencia de gas monóxido de carbono a 70 psi durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con MeOH (2 x 200 mL). Los materiales filtrados combinados se concentraron, el sólido obtenido se lavó con éter dietílico (100 mL) y se secó bajo vacío para dar *6-hidroxi-2-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo* 12,2 g (52,6%),1H RMN (400 MHz, DMSO) **δ:** 12,83 (s ancho, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). MS m/z 169,3 $(M+H)^+$.

Preparación #3: 6-bromo-2-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo

Se agregó $POBr_3$ (6,65g, 23,2 mmol, Spectrochem) a una solución agitada de 6-hidroxi-2-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo (5,0 g, 29,7 mmol, Preparación #2) en DMF (100 mL) a aproximadamente 90 °C. La mezcla de reacción se calentó a la misma temperatura durante aproximadamente otros 10 min y se volcó sobre agua helada (500 mL). La solución se neutralizó con solución acuosa de carbonato de sodio 10% (pH 7). Esta solución se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 mL) y solución de salmuera (2 x 150 mL), y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 15 a 25% de EtOAc en hexano como eluyente. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *6-bromo-2-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo* como un sólido blanco

opaco 5,2 g (75,7 %),1H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 8,02(s, 1H), 4,03(s, 3H), 2,83(s, 3H); MS m/z: 231 $(M+H)^+$.

Preparación #4: (6-Bromo-2-metilpirimidin-4-il)metanol

A una suspensión fría de 6-bromo-2-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo (5,4 g, 23,3 mmol, Preparación #3) en MeOH (100 mL) se agregó $NaBH_4$ (1,11 g, 29,13 mmol, Spectrochem) en pequeñas porciones durante un periodo de aproximadamente 45 min a aproximadamente -10 °C y se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente otros 30 min. La reacción se detuvo con solución saturada de cloruro de amonio (150 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar *(6-bromo-2-metilpirimidin-4-il)metanol* 4,10 g (87,2 %),1H RMN (400 MHz, DMSO) **δ:** 7,56 (s, 1H), 5,72(s ancho, 1H), 4,51(d, *J*=3,6Hz, 2H), 2,57(s, 3H);MS m/z: 205$(M+H)^+$.

Preparación #5: 4-Bromo-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-metilpirimidina

A una solución helada de (6-bromo-2-metilpirimidin-4-il)metanol (4,10 g, 20,2 mmol, Preparación #4) en DMF (40 mL) se agregaron imidazol (5,50 g, 80,8 mmol, Spectrochem) y TBDMS-Cl (6,10 g, 40,4 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó aproximadamente 5h. La mezcla se diluyó con agua helada (200 mL), el producto se extrajo con éter dietílico (3 x 200 mL) y se lavó con agua (1 x 100 mL) y solución de salmuera (1 x 150 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 10 a 20% de EtOAc en hexano como eluyente. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *4-bromo-6-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-metilpirimidina* 5,9g (93 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) **δ:** 7,54(s, 1H), 4,72(s, 2H), 2,67(s, 3H), 0,96(s, 9H), 0,13(s, 6H); MS m/z: 319,2$(M+H)^+$.

Preparación #6: 6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo

Un reactor autoclave de 1L se cargó con 4-bromo-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-metilpirimidina (4,6 g, 14,5 mmol, Preparación #5), complejo [1,1,-

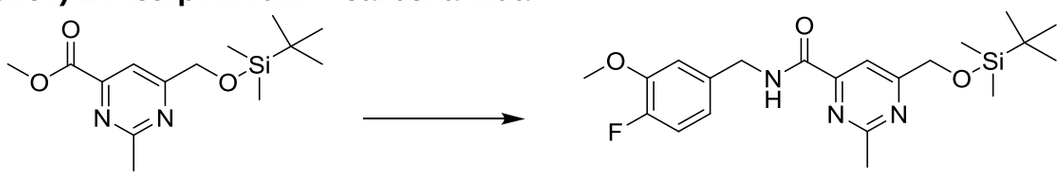
bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con DCM (0,6 g, 0,73 mmol), DIEA (3,8 mL, 21,8 mmol, Spectrochem) y MeOH (100 mL). La mezcla de reacción se presurizó con 60 psi de monóxido de carbono, y se agitó a aproximadamente 85 °C durante aproximadamente 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando 15 a 20% de EtOAc en hexano como eluyente. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *6-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo* 3,1 g (72%),1H RMN (400 MHz, DMSO) **δ:** 7,71(s, 1H), 4,68(s, 2H), 3,79(s, 3H), 2,54 (s, 3H), 0,81(s, 9H), 0,008(s, 6H); MS m/z: 297,2$(M+H)^+$.

Procedimiento General A: Preparación de amidas por desplazamiento nucleofílico de éster con bencilaminas sustituidas

En un recipiente que contiene una bencilamina (1-2 equiv, preferentemente 1,1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo MeOH, EtOH, THF, o 1,4-dioxano, preferentemente MeOH) se agrega una base orgánica (como por ejemplo TEA o DIEA, preferentemente DIEA) y un alquiléster apropiado. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 3 a 24 h (preferentemente aproximadamente 15 h). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se evapora hasta secar bajo presión reducida. El residuo obtenido se redisuelve en EtOAc, se lava en forma sucesiva con solución de HCl 1N, agua y solución de salmuera. El solvente orgánico se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto buscado.

Ilustración del Procedimiento General A

Preparación #A.1: 6-((*Tert*-butildimetilsililoxi)metil)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida:

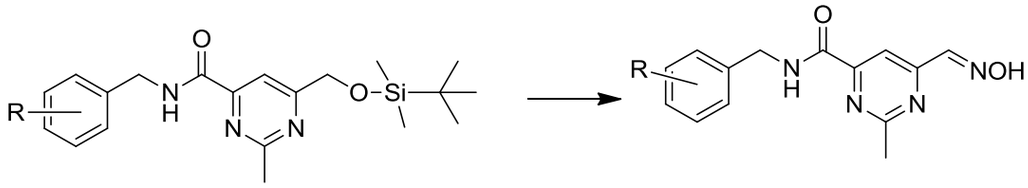


A una solución agitada de 6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo (4,70 g, 15,86 mmol, Preparación #6) en MeOH (50 mL) se agregaron DIEA (8,3 mL, 47,59 mmol Spectrochem) y 4-fluoro-3-metoxibencilamina (3,8 g,

24,58 mmol, WO 2008/083056). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70° C durante aproximadamente 15 h. Los solventes se eliminaron al vacío y el material crudo se particionó entre EtOAc (300 mL) y solución de HCl 1N (300 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron en forma sucesiva con solución de HCl 1N (1 x 200 mL), agua (1 x 200 mL) y salmuera (1 x 250 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (malla 60-120) eluyendo con 25 a 35% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *6-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 5,4 g (81%); ^{1}H RMN (400MHz, DMSO) : δ 9,431-9,400 (t, *J*=6,0Hz, 1H), 7,884 (s, 1H), 7,173-7,112 (m, 2H), 6,897-6,860 (m, 1H), 4,794 (s, 2H), 4,468-4,452 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 3,814 (s, 3H), 2,68(s, 3H), 0,934 (s, 9H), 0,118 (s, 6H), MS m/z: 420 $(M+H)^+$.

Otros compuestos que se sintetizan usando el Procedimiento General **A** se describen en las Tablas **A.1** y **A.2**

Procedimiento General B: Formación de oximas



Paso#1: A una solución fría de derivado *t*-butildimetilsililoxi (1 equiv) en THF seco se agrega TBAF (1,3 equiv) por goteo a aproximadamente 10 °C. La mezcla resultante se calienta a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 45 min. La solución se diluye con EtOAc y se lava en forma sucesiva con solución de HCl 1N, agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida. El material crudo obtenido se tritura con hexano para dar el alcohol buscado.

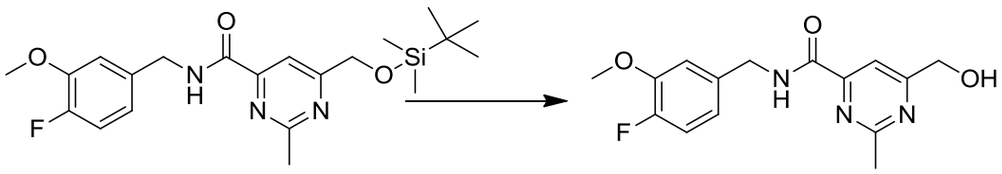
Paso#2: A una solución fría de alcohol (1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DCM o $CHCl_3$, preferentemente DCM) se agrega periodinano Dess-Martin (1 a 2

equiv, preferentemente 1,6 equiv) en porciones durante aproximadamente 45 min a aproximadamente 0 °C. La suspensión resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente otras 2 h. La mezcla de reacción se enfría nuevamente a aproximadamente 0 °C, se detiene con solución de tiosulfato de sodio y se agita enérgicamente durante aproximadamente 30 min. La fase orgánica se separa, se lava en forma sucesiva con tiosulfato de sodio saturado, agua y salmuera. Luego, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida para dar un derivado aldehído que se usa en el siguiente paso.

Paso$_3$: A una solución agitada de aldehído (1 equv.) y $NH_2OH.HCl$ (1-3 equiv, preferentemente 1,6 equiv) en EtOH acuoso se agrega una base inorgánica (como por ejemplo acetato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, preferentemente acetato de sodio, 2 equiv). La mezcla de reacción se calienta a reflujo a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava en forma sucesiva con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento General B: Formación de oximas (Preparaciones #7, 8 &9)

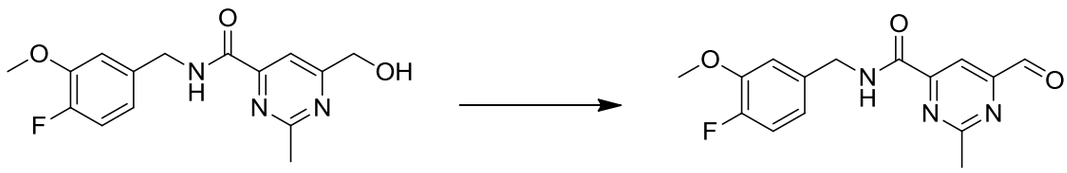
Preparación #7: N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(hidroximetil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida:



A una solución fría de 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (2,2 g, 5,25 mmol, Preparación# A.1) en THF seco (15 mL) se agregó TBAF (6,8 mL, 6,8 mmol, 1,0 M en THF) por goteo a aproximadamente 10 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 30 min. La solución se diluyó con EtOAc (150 mL), y se lavó en forma sucesiva con solución de HCl 1N (2 x 50 mL), agua (100 mL) y salmuera (75 mL). La fase

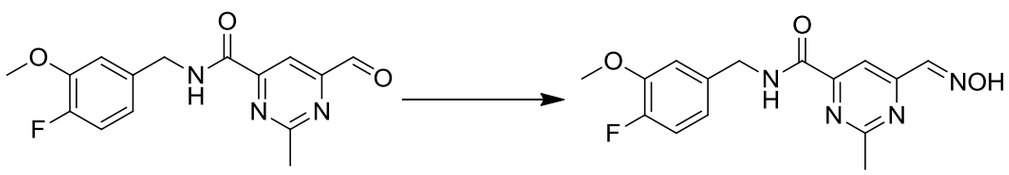
orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida. El material crudo obtenido se trituró con hexano (3 x 15 mL) para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(hidroximetil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 1,1g (68,75%), ^{1}H RMN (400MHz, DMSO) : δ 9,412-9,381 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 1H), 5,74-5,73 (s ancho, 1H), 4,600-4,585 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 4,481-4,465 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), MS m/z: 306,2 $(M+H)^{+}$.

Preparación #8: N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-formil-2-metilpirimidin-4-carboxamida



A una solución fría de N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(hidroximetil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (7,23 g, 23,71 mmol, Preparación #7) en DCM (150 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (16,10 g, 37,93 mmol, Spectrochem) en porciones durante aproximadamente 45 min a aproximadamente 0°C. La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente otras 2 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a aproximadamente 0°C y se detuvo con solución de tiosulfato de sodio (150 mL) y se agitó enérgicamente durante aproximadamente 30 min. La fase orgánica se separó, se lavó en forma sucesiva con bicarbonato de sodio saturado (1 x 100 mL), agua (1 x 150 mL) y salmuera (1 x 150 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-formil-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 6,75 g (crude 94%), ^{1}H RMN (400MHz, DMSO) : δ 9,99 (s, 1H), 9,586-9,556 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,495-4,479 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), MS m/z: 304,2 $(M+H)^{+}$.

Preparación #9: N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((hidroxiimino)metil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



A una solución agitada de N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-formil-2-metilpirimidin-4-carboxamida (6,75g, 22,28 mmol, Preparación #8) y $NH_2OH.HCl$ (3,09 g, 44,56 mmol, Sisco Research Labs) en EtOH acuoso (75%, 100 mL), se agregó acetato de sodio (5,48 g, 66,84 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a aproximadamente 100° C durante aproximadamente 1 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre agua helada (140mL). El sólido resultante se filtró, se lavó con hexano (100mL) y se secó bajo vacío para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((hidroxiimino)metil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* como un sólido amarillo claro 5,60 g (80%), ^{1}H RMN(400MHz, DMSO) : δ 12,40 (s, 1H), 9,463-9,432 (t, J=8,1Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 4,477-4,461 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), MS m/z: 318,8 $(M+H)^+$.

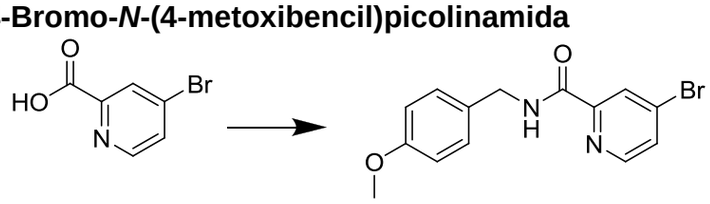
Otros compuestos que se sintetizan usando el Procedimiento General **B** se describen en la Tabla **B.1**

Procedimiento General C: Formación de amida

En un recipiente que contiene un derivado ácido (1,0 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DMF, DMA o CH_2Cl_2) se agrega HATU, (1,2 equiv) y una base orgánica como por ejemplo TEA, DIEA, o *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina, preferentemente *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,2 equiv). Luego de agitar durante aproximadamente 10 min a aproximadamente 25 °C, se agrega la amina apropiada (1,2 equiv) y la reacción se agita durante otras 8-12 h, preferentemente 12 h. La reacción se basifica con NaOH acuoso 1N y se lava tres veces con un solvente orgánico como por ejemplo EtOAc, CH_2Cl_2 o éter. La solución orgánica se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto deseado. Opcionalmente, el compuesto deseado puede purificarse por cristalización o trituración desde un solvente o mezcla de solventes apropiado, o mediante HPLC preparativa o cromatografía flash.

Ilustración del Procedimiento General C:

Preparación: 4-Bromo-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida



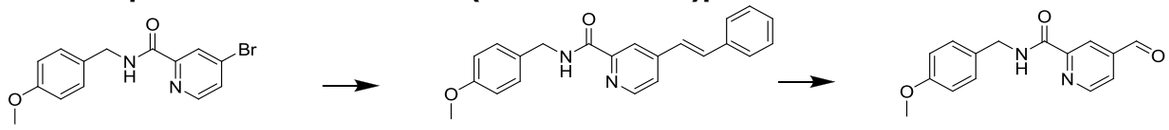
En un recipiente que contenía ácido 4-bromopicolínico (1,0 g) en DMF (10 mL) se agregó HATU (2,3 g) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,0 mL) La mezcla se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 10 min y después se agregó (4-metoxifenil)metanamina (0,68 g). La reacción luego se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente otras 12 h. La reacción se basificó a pH 10 con NaOH acuoso 1N y se lavó tres veces con EtOAc. La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar *4-bromo-N-(4-metoxibencil)picolinamida* como un aceite traslúcido (1,2 g, 75%). LC/MS (Tabla 1, método f). Rt = 1,73 min; MS m/z 322 $(M+H)^+$.

Procedimiento General D: Formación de aldehído

En un recipiente que contiene 4-bromo-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida (1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DMF o 1,4-dioxano) se agrega (*E*)-4,4,5,5-tetrametil-2-estiril-1,3,2-dioxaborolano (1,2 equiv), aducto Pd(dppf) – cloroformo (0,05 equiv) y carbonato de cesio acuoso (4,0 equiv). La mezcla se agita a aproximadamente 95 °C durante aproximadamente 8-12 h. La reacción se diluye con agua y se lava tres veces con un solvente orgánico apropiado como por ejemplo EtOAc, DCM, CH_2Cl_2 o éter. La solución orgánica se filtra a través de Celite®, y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, el producto puede purificarse por cristalización o trituración desde un solvente o mezcla de solventes apropiado, o mediante HPLC preparativa o cromatografía flash. El producto anterior luego se disuelve nuevamente en un solvente apropiado (como por ejemplo 1,4-dioxano, DMF, 1,4-dioxano / H_2O o DMF / H_2O) y se trata con periodato de sodio (4,0 equiv). Luego de agitar durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente, se agrega tetróxido de osmio (0,04 equiv de una solución 0,1 M en *t*-butanol) a la reacción que lueg se agita durante aproximadamente otras 3-6 h a aproximadamente 25 °C. Las capas se separan y la solución orgánica se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El producto puede purificarse por cristalización o trituración desde un solvente o mezcla de solventes apropiado, o mediante HPLC preparativa o cromatografía flash.

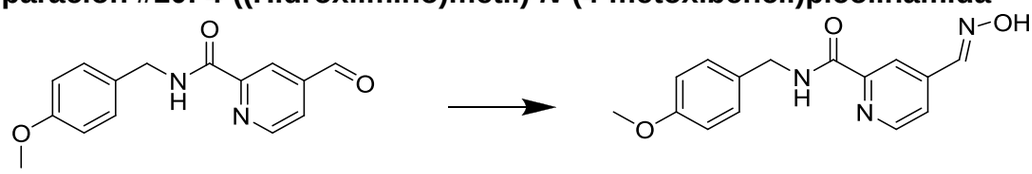
Ilustración del Procedimiento General D:

Preparación de 4-Formil-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida



En un recipiente que contenía 4-bromo-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida (0,3 g) en 1,4-dioxano (1,1 mL) se agregó (*E*)-4,4,5,5-tetrametil-2-estiril-1,3,2-dioxaborolano (0,22 g), aducto Pd(dppf) – cloroformo (0,04 g) y carbonato de cesio acuoso 2M (1,9 mL). La mezcla se agitó a aproximadamente 95 °C durante aproximadamente 12 h. La reacción se diluyó con agua y se lavó tres veces con CH_2Cl_2. La solución orgánica se filtró sobre Celite®, y se concentró bajo presión reducida dando *(E)-N-(4-metoxibencil)-4-estirilpicolinamida* como un aceite colo amarillo intenso (0,25 g, 80%). LC/MS (Tabla-1, Método f) Rt = 2,03 min; MS m/z 345 $(M+H)^+$. Este intermediario luego se disolvió en 4,3 mL de 1,4-dioxano y se trató con 0,87 mL de agua y periodato de sodio (0,75 g). Luego de agitar durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente, se agregó tetróxido de osmio (0,30 mL de una solución 0,1 M en *t*-butanol) a la reacción wque luego se agitó durante aproximadamente otras 4 h a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto se aisló mediante cromatografía flash para dar *4-formil-N-(4-metoxibencil)picolinamida* (0,25 g, 80%) : LC/MS (Tabla 1, método -f) Rt = 1,01 min; MS m/z 271 $(M+H)^+$.

Preparación #10: 4-((Hidroxiimino)metil)-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida



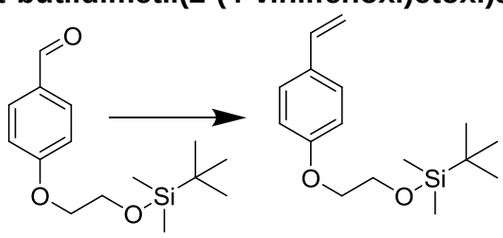
Se disolvió (*E*)-4-formil-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida (0,10 g) en EtOH (1,0 mL) y se calentó a reflujo en presencia de clorhidrato de hidroxilamina (0,024 g) durante aproximadamente 1 h. La reacción se enfrió y se aisló *(E)-4-((hidroxiimino)metil)-N-(4-metoxibencil)picolinamida* mediante filtración al vacío como un sólido blanco y se usó sin purificación adicional.

Procedimiento General E: Olefinación de Wittig

Una suspensión agitada de ioduro de metiltrifenilfosfonio o bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,0 equiv) en THF (aproximadamente 20 mL) a aproximadamente 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se basifica con una base (como por ejemplo KOBt, BuLi, NaH, o DBU, preferentemente KOBt, aproximadamente 2,0 a 2,5 equiv) y se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. A esta mezcla de reacción, se agrega un aldehído/cetona apropiado (aproximadamente 1,0 equiv) en THF (15 mL) lentamente. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente otras 3 h, se detiene con agua y el producto se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar la olefina buscada.

Ilustración del Procedimiento General E:

Preparación #E.1: *Tert*-butildimetil(2-(4-vinilfenoxi)etoxi)silano



A una suspensión fría de ioduro de metiltrifenilfosfonio (2,88 g, 7,13 mmol) en THF (20 mL) se agregó KOBt (0,88 g, 7,84 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1h. Se agregó una solución de 4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi)benzaldehído (1,0 g, 3,56 mmol) en THF (15 mL) lentamente a la mezcla de reacción precedente y se agitó durante aproximadamente otras 3 h. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 75 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 10% de EtOAc-hexano como eluyente. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *tert-butildimetil(2-(4-vinilfenoxi)etoxi)silano* 0,65 g, (65%), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7,350-7,342 (d, *J*= 3,2 Hz, 2H), 6,882-6,875 (d, *J*=2,8 Hz, 2H), 6,857-6,692 (m, 1H), 5,625-5,581 (d, *J*=17,6 Hz,

1H), 5,132-5,104 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 4,052-3,954 (m, 4H), 0,909 (s, 9H), 0,1 (s, 6H), MS m/z: 279,3 $(M+H)^+$.

Otros compuestos que se sintetizan usando el Procedimiento General **E** se describen en la Tabla **E.1**

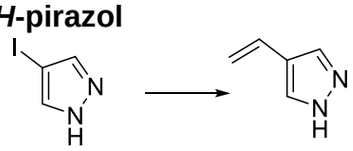
Procedimiento General F: Síntesis de olefinas a partir de halógenos

Método 1

A un halogenuro de arilo apropiado (1 equiv) disuelto en un solvente orgánico (como por ejemplo THF, 1,4-dioxano, o tolueno, preferentemente THF) se agregan tributilvinilestaño (2,2 equiv), acetato de paladio (II) (0,14 equiv), y trifenilfosfina (0,3 equiv). La mezcla se degasifica con nitrógeno, luego se calienta a aproximadamente 80-100 °C (preferentemente a aproximadamente 80 °C) durante aproximadamente 4 h a 12 h (preferentemente aproximadamente 6 h). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se lava con THF. El material filtrado se evapora hasta secar bajo presión reducida y el residuo crudo se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar la olefina buscada.

Ilustración del Procedimiento General F : Método 1

Preparación #F.1: 4-Vinil-1*H*-pirazol



A una solución agitada de 4-iodopirazol (0,8 g, 4,14 mmol, Aldrich) en THF seco (20 mL) se agregó tributilvinilestaño (2,2 mL, 9,12 mmol), acetato de paladio (II) (0,14 g, 0,62 mmol) y trifenilfosfina (0,33 g, 1,24 mol, Spectrochem). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante aproximadamente 15 min, luego se calentó a reflujo durante aproximadamente 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con THF (10 mL). El material filtrado se evaporó hasta secar bajo presión reducida y el material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando 20 a 25 % de EtOAc en hexano como eluyente. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *4-vinil-1H-pirazol* como un sólido blanco opaco 0,18 g (46%), ^{1}H RMN (400 MHz,

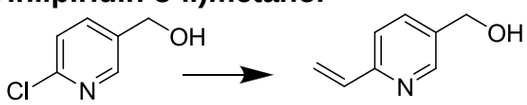
$CDCl_3$) : δ 7,643 (s, 2H), 6,620-6,549 (m,1H), 5,530-5,486 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,126-5,099 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), MS m/z : 95,1 $(M+H)^+$.

Método II

Un tubo sellado de 100 mL se carga con una solución de un halogenuro de arilo apropiado (1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo THF, 1,4-dioxano, tolueno, MeOH, isopropanol, o propanol, preferentemente isopropanol o propanol), viniltrifluoroborato de potasio (2 a 2,5 equiv, preferentemente 2,2 equiv, Aldrich), complejo [1,1,-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con DCM (0,1 a 0,5 equiv, preferentemente 0,1 equiv, Aldrich) y TEA (2 a 2,5 equiv, preferentemente 2,0 equiv). La mezcla se degasifica con nitrógeno, luego se calienta a aproximadamente 80-100°C (preferentemente a aproximadamente 80°C) durante aproximadamente 4 h a 12 h (preferentemente aproximadamente 12 h). La mezcla de reacción se evapora hasta secar bajo presión reducida y el residuo crudo se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar la olefina buscada.

Ilustración del Procedimiento General F : Método II

Preparación #F.2 (6-Vinilpiridin-3-il)metanol



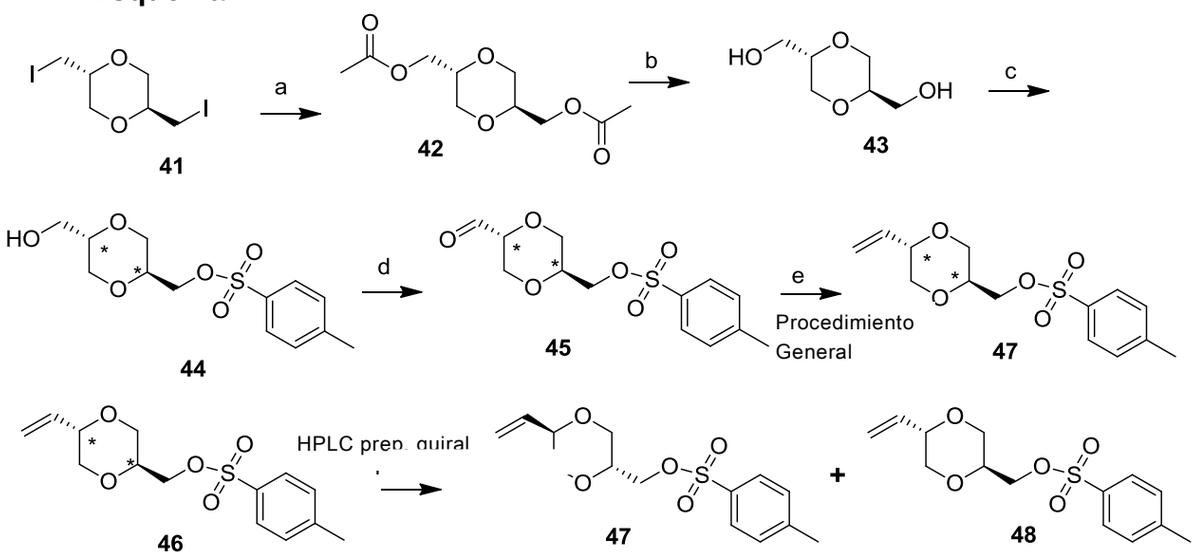
Un tubo sellado de 100 mL se cargó con una solución de (6-cloropiridin-3-il)metanol (0,5 g, 3,4 mmol, *Org. Lett*. **2005**, p 2965-2967) disuelto en isopropanol (10 mL), viniltrifluoroborato de potasio (1 g, 7,63 mmol, Aldrich), complejo [1,1,-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con DCM (0,277 g, 0,34 mmol, Aldrich) y TEA (0,92 mL, 6,8 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, luego se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con isopropanol (10 mL). El material filtrado se evaporó hasta secar bajo presión reducida y el material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 30 a 40 % de EtOAc en hexano como eluyente. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *(6-vinilpiridin-3-il)metanol* como un líquido color marrón oscuro 0,25 g (53 %), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO)

: δ 8,479 (s, 1H), 7,704-7,688 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,471-7,456 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,827-6,806 (m, 1H), 6,212-6,177 (d, *J*=14 Hz, 1H), 5,439-5,417 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,300 (m, 1H), 4,524 (d, *J*=4,4 Hz, 2H), MS m/z : 136 $(M+H)^+$.

Otros compuestos que se sintetizan usando el Procedimiento General **F** se describen en la Tabla **F.1**

Preparación #11: 4-metilbencensulfonato de ((2S,5S)-5-vinil-1,4-dioxan-2-il)metilo y 4-metilbencensulfonato de ((2R,5R)-5-vinil-1,4-dioxan-2-il)metilo

Esquema V



Se sintetiza trans-2,5-bis(iodometil)-1,4-dioxano (**41**) siguiendo los métodos descritos en WO2009016498A1 y se trata con acetato de potasio en DMF a temperatura elevada en el Paso **a** dando el compuesto **42**. La hidrólisis de éster usando condiciones conditions las descritas en el Paso **b** o por métodos conocidos por los especialistas en la materia (por ejemplo, los textos de Larock, R.C. Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. a los que se refiere en el Esquema I) da el compuesto **43**. En el Paso **c**, la monotosilación usando cloruro de tosilo da el compuesto **44** usando condiciones como las descritas en el Paso **c**. La oxidación de Swern del compuesto **44** usando condiciones como las descritas en el Paso **d** o por métodos conocidos por los especialistas en la materia (por ejemplo, Alan H.Haines “Methods of the Oxidation of Organic Compounds, 1988, Academic Press) da el compuesto **45.** La olefinación de Wittig de **45** usando ioduro de metiltrifenilfosfonio usando

las condiciones descritas en el Paso **e** da el compuesto **46** que luego se separa enantioméricamente usando HPLC preparativa quiral para dar **47** y **48**.

Paso a: trans -2, 5-bis (acetoximetil)-1, 4-dioxano.

Una suspensión de trans (2S,5R)-2,5-bis(iodometil)-1,4-dioxano (50g, 135,8 mmol, WO2009016498A1) y acetato de potasio (79,8 g, 814,8 mmol, Avra) en DMF (500 mL) se agitó a 80ºC durante 16 horas. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre agua helada (1500mL).El sólido resultante se filtró y se secó bajo vacío para dar *trans-2,5-bis-(acetoximetil)-1,4-dioxano* 14,5g (45%) como un sólido blancuzco; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,07 (d, *J*=5,2Hz, 4H), 3,88-3,75 (m, 4H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,09 (s, 3H); MS m/z: 233,1 $(m+H)^+$.

Paso b: trans-2, 5-bis-(hidroximethill)-1, 4-dioxano.

A una suspensión agitada de trans-2, 5-bis-(acetoximetil)-1, 4-dioxano (14,5 g, 220 mmol, Preparación #11: Paso a) en MeOH (40 mL) se agregó dioxano.HCl 4N (20 mL, 220 mmol) y se calentó a reflujo durante 1h. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo oleoso resultante se trituró con 10% de EtOAc en hexano (3 x 50 mL) para dar *trans-2, 5-bis-(hidroximetil)-1, 4-dioxano* 9,0 g (97%) como un sólido color marrón; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,85-3,82 (m, 2H), 3,67-3,52 (m, 10H), 2,05 (s ancho, 1H); MS: m/z 149,1 $(m+H)^+$.

Paso c: 4-metilbencensulfonato de ((2S*, 5S*)-5-(hidroximetil)-1, 4-dioxan-2-il)metilo racémico.

A una solución agitada de trans-2,5-bis-(hidroximetil)-1,4-dioxano (15 g, 101,3 mmol, Preparación #11: Paso b) en DCM (60 mL) a 0 ºC, se agregó TEA (28,1 mL, 101,3 mmol, Spectrochem) seguida por cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (19,2 g, 101,3 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se detuvo con ácido clorhídrico 3N (150 mL), y el sólido resultante se filtró. La fase orgánica del material filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 3N (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión

reducida para dar *4-metilbencensulfonato de ((2S*,5S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)metilo racémico* 14g (45%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,79 (d, *J* =8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,84-3,70 (m, 3H), 3,62-3,39 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,17 (t, *J*=5,6 Hz, 1H); MS m/z: 303,2 $(m+H)^+$.

Paso d: 4-metilbencensulfonato de ((2S*, 5R*)-5-formil-1, 4-dioxan-2-il)metilo racémico.

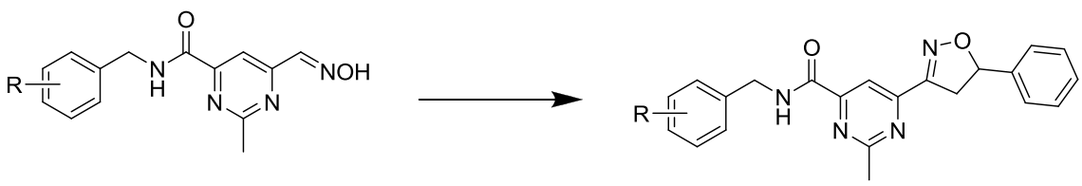
Una solución de cloruro de oxalilo (14,2 mL, 165,5 mmol, Spectrochem) en DCM (30 mL) se enfrió a -78 °C y se agregó DMSO (21,1 mL, 298 mmol, Spectrochem) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura y se agregó una solución de 4-metilbencensulfonato de ((2S*, 5S*)-5-(hidroximetil)-1, 4-dioxan-2-il)metilo racémico (20 g, 66,2 mmol, Preparación #11: Paso c) en DCM (60 mL) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante otra hora y se detuvo con TEA (26,7 mL, 364,2mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó en forma sucesiva con HCl 1N (2 x 150 mL), bicarbonato de sodio saturado (2 x 100 mL) y salmuera (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *((2S*,5R*)-5-formil-1,4-dioxan-2-il)metilo 4-metilbencensulfonato de racémico* 20g (crudo, 100%);^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 9,55 (s, 1H), 7,80 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 4,01-3,92 (m, 5H), 3,76 (m, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 2,45 (s, 3H); MS m/z: 301,3 $(m+H)^+$

Paso e: 4-metilbencensulfonato de ((2S*, 5S*)-5-vinil-1, 4-dioxan-2-il)metilo racémico

A una suspensión de ioduro de metiltrifenilfosfonio (53,86 g, 133,3 mmol, Aldrich) en THF (100 mL) se agregó tert-butóxido de potasio (18,68 g, 166 mmol, Aldrich) a 0°C y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se agregó una solución de 4-metilbencensulfonato de ((2S*, 5R*)-5-formil-1, 4-dioxan-2-il)metilo racémico (25 g, 83 mmol, Preparación #11: Paso d) en THF (50 mL) lentamente a la mezcla de reacción fría. Luego de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante otras 2 h y se detuvo con agua (100 mL). La fase orgánica se

separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 15-20% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *4-metilbencensulfonato de ((2S*,5S*)-5-vinil-1,4-dioxan-2-il)metilo racémico* 9 g (45%);^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,80 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 5,72-5,63 (m, 1H), 5,34-5,20 (m, 2H), 4,03-3,94 (m, 3H), 3,84-3,71 (m, 3H), 3,46-3,28 (m, 2H), 2,45 (s, 3H); MS m/z: 299,2 $(m+H)^+$. Luego se separó 4-metilbencensulfonato de ((2S*,5S*)-5-vinil-1,4-dioxan-2-il)metilo racémico enantioméricamente usando HPLC preparativa quiral (Tabla 2, método c-12) para dar 4-metilbencensulfonato de ((2S,5S)-5-vinil-1,4-dioxan-2-il)metilo 4,2 g ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,80 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 5,72-5,63 (m, 1H), 5,34-5,20 (m, 2H), 4,03-3,94 (m, 3H), 3,84-3,71 (m, 3H), 3,46-3,28 (m, 2H), 2,45 (s, 3H); MS: m/z 299,2 $(m+H)^+$ y 4-metilbencensulfonato de ((2R,5R)-5-vinil-1,4-dioxan-2-il)metilo 4g ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,80 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 5,72-5,63 (m, 1H), 5,34-5,20 (m, 2H), 4,03-3,94 (m, 3H), 3,84-3,71 (m, 3H), 3,46-3,28 (m, 2H), 2,45 (s, 3H); MS m/z: 299,2 $(m+H)^+$

Procedimiento General G: Formación de isoxazolina



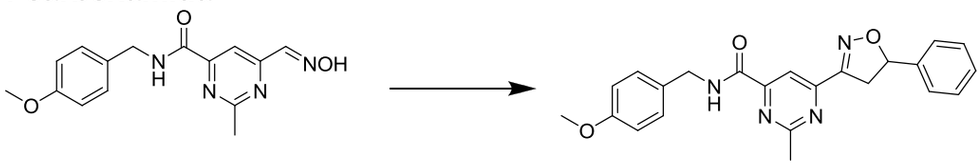
Método 1: Se recogen 1-5 equiv. de aldoxima (preferentemente 1 equiv) y un alqueno (1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DCM, cloroformo, THF, o 1,4-dioxano, preferentemente DCM) y se trata con solución de hipoclorito de sodio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-2 h (preferentemente aproximadamente 2 h) y se detiene con agua. El producto se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión

reducida. El residuo obtenido se purifica usando cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un derivado isoxazolina.

Método 2: Se recogen 1-5 equiv. de aldoxima (preferentemente aproximadamente 1 equiv) y un alqueno (1,6 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DCM, cloroformo, THF, o 1,4-dioxano, preferentemente cloroformo) enfriado en un baño de hielo y se agrega diacetato de iodobenceno (1-5 equiv, preferentemente 1,6 equiv). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-2 h (preferentemente aproximadamente 1 h) y se detiene con agua. El producto se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica usando cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un derivado isoxazolina.

Ilustración del Procedimiento General G, Método 1 (G -1)

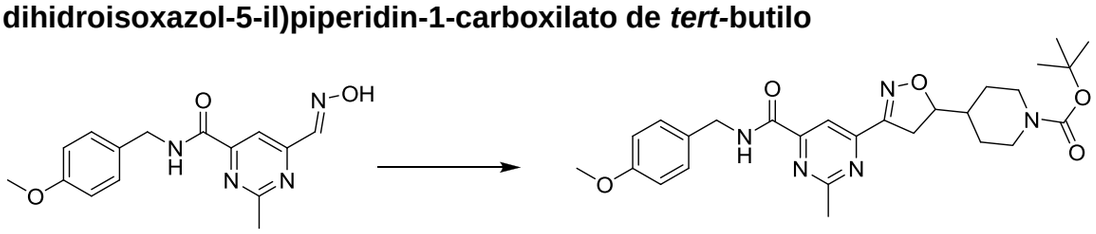
Ejemplo #G.1: *N*-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida



A una suspensión agitada de 6-((hidroxiimino)metil)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (0,15 g, 0,50 mmol, Preparación #B.1.1) y estireno (0,057 g, 0,50 mmol) en DCM (10 mL) se agregó solución de hipoclorito de sodio 4% (1,5 mL, Sd Fine Chem.) por goteo durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente otras 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y el producto se extrajo con DCM (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (malla 60-120) eluyendo con 20 a 30% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida* como un sólido blanco 0,07 g (34%). LC/MS (Tabla 1, método-b) Rt = 1,93min; MS m/z: 403 $(M+H)^+$.

Ilustración del Procedimiento General G, Método 2 (G-2)

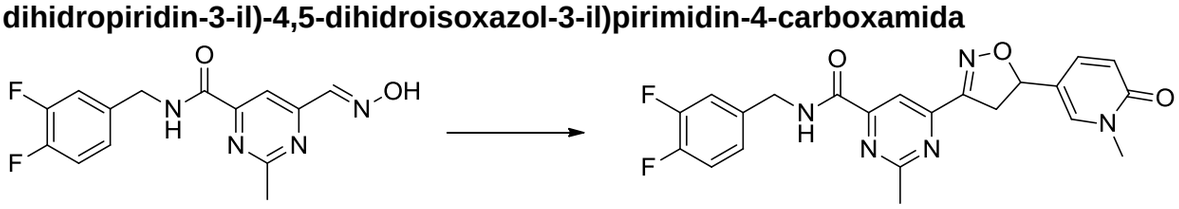
Preparación #G.2: 4-(3-(6-(4-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución fría de (6-((hidroxiimino)metil)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (0,2 g, 0,66 mmol, Preparación #B.1.1) y 4-vinilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,168 g, 0,799 mmol, Preparación #E.1.2) en cloroformo (20 mL) se agregó diacetato de iodobenceno (0,343 g, 1,06 mmol) en una porción. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente otra hora. La mezcla de reacción se detuvo con agua (20 mL) y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 15 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 60-120) eluyendo con 50% de *n*-hexano y EtOAc. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *4-(3-(6-(4-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo* 0,1 g (29%). MS m/z: 510 $(M+H)^+$.

Otros compuestos que se sintetizan usando el Procedimiento General **G** se describen en la Tabla **G.1** y **G.2**

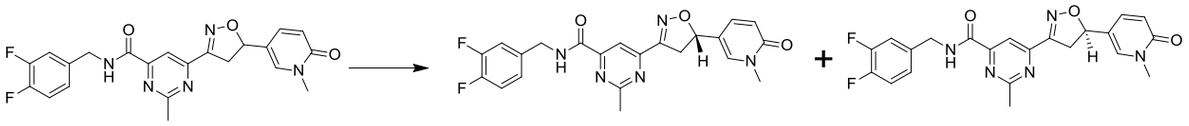
Ejemplo# G.3: *N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida



A una solución de *N*-(3,4-difluorobencil)-6-((hidroxiimino)metil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (13,60 g, 44,4 mmol, Preparación #A.1.2) y 1-metil-5-vinilpiridin-2(1*H*)-ona (6g, 44,4 mmol, Preparación #F.1.13) en DCM (150 mL) se agregó solución acuosa de hipoclorito de sodio 9% (80 mL, 1296 mmol, Avra labs) por goteo a 10-15 ºC durante

aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se dejó agitar durante otros 15-30 min, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y el producto se extrajo con DCM (2x100mL). Las capas orgánicas combinadas se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol en DCM 2%. Las fracciones relevantes que contenían producto se combinaron y se evaporó bajo presión reducida para dar *N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida* 3 g (15,38%) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,606-9,574 (m, 1H), 8,179 (s,1H), 7,872-7,866 (d, *J*=2,4 Hz,1H), 7,527-7,497 (dd, *J*=9,6 Hz, 1H) ,7,421-7,353 (m, 2H), 7,205-7,173 (m, 1H), 6,436-6,412 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 5,688-5,637 (m, 1H), 4,504-4,488 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,836-3,764 (m, 1H), 3,463-3,440 (m, 1H), 3,425 (s, 3H), 2,767 (s, 3H); MS m/z: 440,2 $(M+H)^+$.

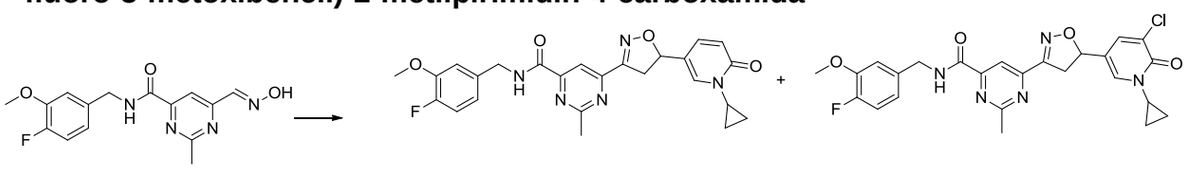
Separación quiral de *N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida para obtener (S)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida y (R)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida:



Se separaron enantioméricamente 2,9 g de *N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida racémica usando HPLC preparativa quiral (Tabla 2,Método c-9) para obtener los enantiómeros aislados: el primer compuesto en eluir fue *(S)-N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida* 0,98 g (32,7%), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,606-9,574 (m,1H), 8,179 (s,1H), 7,872-7,866 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,527-7,497 (dd, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,414-7,353 (m, 2H), 7,205-7,173 (m,1 H), 6,436-6,413 (d ,*J*=9,2 Hz,1H), 5,758-5,638 (m, 1H), 4,504-4,488 (d, *J*=6. 4Hz, 2H), 3,836-3,764 (m, 1H), 3,475-3,440 (m, 1H), 3,425 (s,3H), 2,767 (s, 3H); MS m/z: 440,3 $(M+H)^+$ y el

segundo compuesto en eluir fue *(R)-N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida* 1g (33,3%), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,606-9,574 (m,1H), 8,179 (s, 1H), 7,872-7,866 (d, *J*=2,4 Hz,1H), 7,527-7,497 (dd, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,414-7,353 (m, 2H), 7,205-7,173 (m,1 H), 6,436-6,413 (d, *J*=9,2 Hz,1H), 5,758-5,638 (m, 1H), 4,504-4,488 (d, *J*=6,4 Hz,2H), 3,836-3,764 (m, 1H), 3,475-3,440 (m,1H), 3,425 (s,3H), 2,767 (s, 3H); MS m/z : 440,2 (M+H)+;

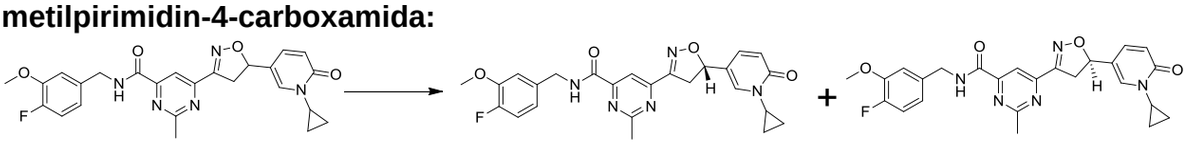
Ejemplo# G.4: 6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida y 6-(5-(5-cloro-1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



A una solución de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((hidroxiimino)metil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (4,0 g, 12,57 mmol, Preparación #9) y 1-ciclopropil-5-vinilpiridin-2(1*H*)-ona (2,026, 12,57 mmol, Preparación #F.1.33) en DCM (60 mL) se agregó solución acuosa de hipoclorito de sodio 9% (60 mL, 12,57 mmol, Avra labs) por goteo a 10-15 ºC durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se dejó agitar durante otros 15-30min, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100mL) y el producto se extrajo con DCM (100mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El material crudo resultante contenía dos productos, y los mismos se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 2% de metanol en DCM. Las fracciones relevantes que contenían producto se combinaron y se evaporó bajo presión reducida para obtener el primer compuesto en eluir, *6-(5-(5-cloro-1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida*, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,518-9,486 (m,1H), 8,177(s,1H), 7,889-7,883(d, *J*=2,4 Hz,1H), 7,753-7,747 (d,*J*=2,4Hz,1H), 7,186-7,120(m,2H), 6,907-6,871 (m,1H), 5,757-5,672 (m,1H), 4,492-4,476(d, *J*=6,4,Hz, 2H), 3,820 (s,3H), 3,784-3,740 (m,1H), 3,502-3,371 (m,2H), 2,762 (s,3H), 1,091-0,902 (m,4H); MS m/z: 512,2(M+H)+. y el segundo compuesto en eluir, *6-(5-(5-cloro-1-ciclopropil-6-oxo-*

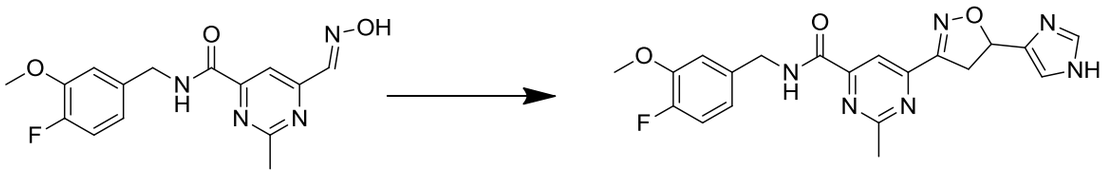
1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida 0,28 g (4,67 %) como un sólido color marrón. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO): δ 9,515-9,485 (m,1H), 8,179 (s,1H), 7,680-7,675 (d, *J*=2 Hz,1H), 7,489-7,459 (dd, *J*=9,6 Hz,1H), 7,180-7,119 (m,2H), 6,900-6,874 (m,1H), 6,448-6,390 (dd, *J*=13,6 Hz,1H), 5,757-5,661 (m,1H), 4,489-4,474 (d, *J*=6 Hz,2H), 3,817 (s,3H), 3,805-3,732 (m,1H), 3,472-3,342 (m,2H), 2,759 (s,3H), 1,073-0,863(m,4H); MS m/z:478,2(M+H)+.

Separación quiral de 6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida para obtener (S)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida y (R)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida:



Se separaron 260 mg de 6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida en enantiómeros aislados usando HPLC preparativa quiral (Tabla 2, Método c-10): el primer compuesto en eluir fue *(S)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 60mg (21,4%) ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 9,514-9,482 (m,1H), 8,179 (s,1H), 7,680-7,674 (d, *J*=2,4 Hz,1H), 7,488-7,459 (dd, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,184-7,119 (m,2H), 6,900-6,874 (m,1H), 6,413-6,390 (d,*J*=9,2 Hz,1H), 5,713-5,660 (m,1H), 4,489-4,474 (d,*J*=6 Hz,2H), 3,817(s,3H), 3,804-3,732 (m,1H), 3,440-3,332 (m,2H), 2,759 (s,3H), 0,998-0,849 (m,4H); MS m/z = 478,2 (M+H)+; el segundo compuesto en eluir fue *(R)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 58mg (20,7%),1H RMN (400MHz, DMSO): δ 9,515-9,484 (t,1H), 8,180 (s,1H), 7,681-7,675 (d, *J*=2,4 Hz,1H), 7,491-7,460 (dd, *J*=10 Hz,1H), 7,186-7,120 (m,2H), 6,907-6,871 (m,1H), 6,415-6,391 (d,*J*=9,6 Hz,1H), 5,714-5,661 (m,1H), 4,491-4,475 (d,*J*=6,4 Hz,2H), 3,819 (s,3H), 3,805-3,732 (m,1H), 3,441-3,335 m,2H), 2,759 (s,3H), 0,991-0,816 (m,4H); MS m/z : 478,2(M+H)+;

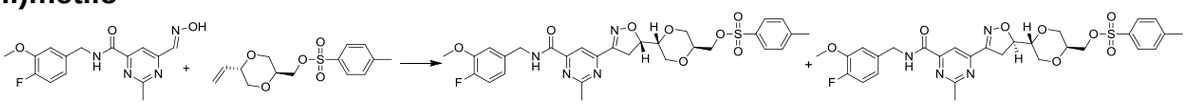
Ejemplo# G.5: 6-(5-(1*H*-Imidazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



A una solución fría de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((hidroxiimino)metil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (0,2 g, 0,628 mmol, Preparación #9,) y 1-tritil-4-vinil-1*H*-imidazol (*Organic Letters* 2001, 3, 1319-1322) en DCM (20 mL) se agregó solución de hipoclorito de sodio (2,0 mL, Sd Fine Chem.) por goteo durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente otra hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con agua (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 60 a 70% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida como un sólido amarillo claro 0,154 g, (37,5%). A una solución agitada de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida (0,14 g, 0,24 mmol) en metanol (15 mL) se agregó HCl concentrado (1,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h y el exceso de solvente se evaporó bajo presión reducida. La mezcla de reacción se detuvo con solución de NaOH 1N (5 mL), se diluyó con agua (10 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron en forma sucesiva con agua (1 x 30 mL) y salmuera (1 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante TLC preparativa (7% de metanol en DCM) para dar *6-(5-(1H-imidazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 0,039 g (41,4%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 8,178 (s, 1), 12,121 (s, 1H), 9,494 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,305 (s, 1H), 7,186-7,146 (m, 2H), 6,910-6,905 (m, 1H),

5,845-5,795 (m, 1H), 4,490-4,475 (d, 2H, *J*= 6 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,715-3,692 (m, 2H), 2,77 (s, 3H) ; MS m/z: 410,40 $(M+H)^+$.

Preparación # G.6 : **4-metilbencensulfonato de ((2S,5R)-5-((S)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo y 4-metilbencensulfonato de ((2S,5R)-5-((R)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo**



A una solución agitada de N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((hidroxiimino)metil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (3,84 g, 12,08 mmol, Preparación #9) y 4-metilbencensulfonato de ((2S,5S)-5-vinil-1,4-dioxan-2-il)metilo (3,0 g, 10,06 mmol, Preparación# 11) en $CHCl_3$ (30 mL), se agregó diacetato de iodobenceno (6,48 g, 20,13 mmol, Aldrich) en porciones (se dividió en 4 porciones iguales y se agregó durante un periodo de 4 horas) . Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otras 5 h y se detuvo con agua (100 mL). El producto se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido que contenía dos diastereómeros y otras impurezas se purificó mediante cromatografía flash en columna usando gel de sílice (230-400 mesh) eluyendo con 40% de EtOAc en *n*-hexano. Las fracciones del primer compuesto en eluir se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida, se trituró con 40% de EtOAc en hexano para dar *4-metilbencensulfonato de ((2S,5R)-5-((S)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo* 1,5 g (24%),1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,48 (s, 1H), 8,28 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 3H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85-3,72 (m, 5H), 3,59-3,38 (m, 5H), 2,75 (s, 3H), 2,42 (s, 3H);MS m/z: 615 $(m+H)^+$.

Las fracciones del segundo compuesto en eluir se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *4-metilbencensulfonato de ((2S,5R)-5-((R)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo*

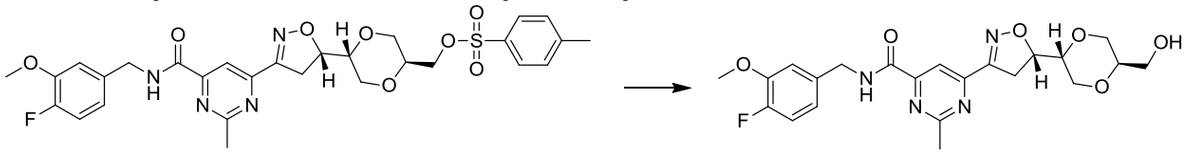
1,2 g (19%),1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,48 (s, 1H), 8,28 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,07-6,96 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H),4,62(d, J=6,4Hz,2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85-3,60 (m, 7H), 3,47-3,40 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,45 (s, 3H);MS m/z: 615 $(m+H)^+$.

Procedimiento General H: Desprotección de O-tosilato

Una solución de un derivado de O-tosilato (1 equiv) y acetato de tetrabutilamonio (1,5 a 2,5 equiv, preferentemente 2,2 equiv) en dimetilformamida se calienta a aproximadamente 60 a 100 °C (preferentemente aproximadamente 70 °C) durante aproximadamente 3 a 15 h . La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el recipiente de reacción se carga en forma secuencial con agua (2 mL per 1g) e hidróxido de sodio acuoso 1,0 N (6 mL por cada 1g). Luego de agitar durante aproximadamente 20 min a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash en columna para dar el derivado hidroxi buscado.

Illustrations de Procedimiento General H

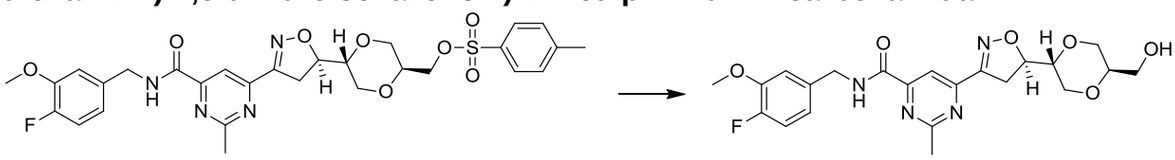
Ejemplo #H.1 *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida:



Una solución de 4-metilbencensulfonato de ((2S,5R)-5-((S)-3-(3-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-5-metilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo (0,8 g, 1,30 mmol, Preparación #G.6) y acetato de tetrabutilamonio (0,86 g, 2,86 mmol, Aldrich) en DMF (5 mL) se agitó durante 3 h. a 70ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el recipiente de reacción se cargó en forma secuencial con agua (12 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1,0N (6mL). Luego de agitar durante 20 min a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio 50 % (2x150mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 60% de EtOAc en hexano para

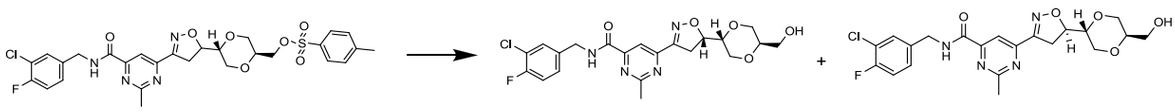
dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* como un sólido blanco opaco 0,25 g (41%);^{1}H RMN (400MHz, DMSO):δ 9,48 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,48 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,66-3,35(m, 6H), 3,32-3,27 (m, 2H), 2,75 (s, 3H); LC/MS (Tabla 1, Método d) Rt =0,91 min ; MS m/z: 461,3 $(m+H)^{+}$.

Ejemplo #H.2: *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida:



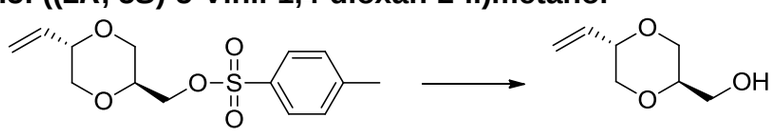
Una solución de 4-metilbencensulfonato de ((2S,5R)-5-((R)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo (0,7 g, 1,13 mmol, Preparación #G.6) y acetato de tetrabutilamonio (0,72 g, 2,34 mmol, Aldrich) en DMF (5 mL) se agitó durante 3 h a 70ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el recipiente de reacción se cargó en forma secuencial con agua (10 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1,0N (5 mL). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio 50 % (2 x 150 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 60% de EtOAc en hexano para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 0,32 g (61%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,48 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,69 (t, *J*=5,2 Hz, 1H), 4,46(d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,56-3,34 (m, 6H), 2,75 (s,3H); LC/MS (Tabla 1, Método d) Rt =0,74 min ; MS m/z: 461,1 $(m+H)^{+}$.

Ejemplos #H.3 y #H.4: Preparación de *N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida y *N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



Una solución de 4-metilbencensulfonato de ((2*S*,5*R*)-5-((*S**)-3-(6-(3-cloro-4-fluorobencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo, 0,4 g, 0,647 mmol (preparación G.1.99) y acetato de tetrabutilamonio (0,428 g, 1,42 mmol) en dimetilformamida (8 mL) se calentó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el recipiente de reacción se cargó en forma secuencial con agua (0,8 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1,0 N (2,4 mL). Luego de agitar durante aproximadamente 20 min a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con cloruro de sodio acuoso 50% (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite anaranjado. El residuo diastereomérico obtenido se purificó por TLC preparativa con 50% de EtOAc y *n*-hexano como eluyente para dar *N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 0,028 g (9%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,60-9,57 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,55-7,53 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 4,81-4,70 (m, 2H), 4,49-4,47 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,86-3,81 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 6H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), MS m/z 465,2 $(M+H)^+$ y *N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 0,025 g (8%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,60-9,58 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,55-7,53 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,71-4,69 (t, *J*= 5,2 Hz, 1H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,60-3,35 (m, 7H), 3,31-3,29 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), MS m/z: 465,2 $(M+H)^+$.

Preparación #H.5: ((2*R*, 5*S*)-5-Vinil-1,4-dioxan-2-il)metanol



Una solución de 4-metilbencensulfonato de ((2*S*,5*S*)-5-vinil-1,4-dioxan-2-il)metilo (2,0 g, 6,70 mmol, Preparación #11) y acetato de tetrabutilamonio (2,63 g, 8,71 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se calentó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el recipiente de reacción se cargó en forma secuencial con agua (2 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1,0 N (4,0 mL). Luego de agitar durante aproximadamente 20 min a temperatura ambiente, la mezcla se

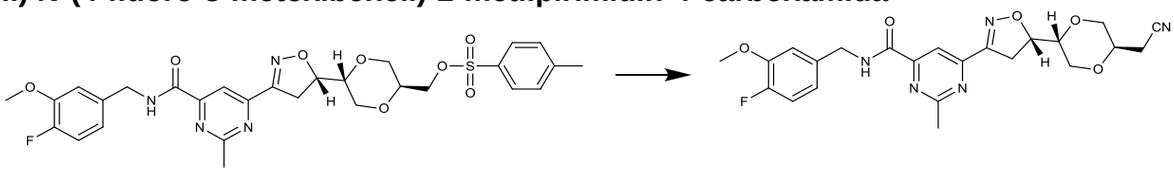
diluyó con EtOAc con (20 mL) y se lavó con solución de salmuera (2 x 2 0mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 30-40% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían producto se combinaron y se concentró para dar *((2R, 5S)-5-vinil-1,4-dioxan-2-il)metanol*. 0,7 g (72,4 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,77-5,68 (m, 1H), 5,38-5,22 (m, 2H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 2H), 3,68-3,52 (m, 4H), 3,44-3,38 (m, 1H); IR (Puro):3433cm^{-1} (OH str)

Procedimiento General I: Formación de derivados nitrilo a partir de derivados O-tosilato:

A una solución agitada de un derivado tosilato apropiado (1 equiv) en un solvente orgánico como por ejemplo DMSO, DMF, o 1,4-dioxano, preferentemente DMSO, se agrega cianuro de sodio (3 equiv) y la mezcla se calienta a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 3 -10 h preferentemente 3 h. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El producto resultante se purificó mediante TLC preparativa o cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado

Ilustración del Procedimiento General I

Ejemplo #I.1 : 6-((*S*)-5-((2*R*, 5*R*)-5-(Cianometil)-1, 4-dioxan-2-il)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



A una solución agitada de 4-metilbencensulfonato de ((2*S*,5*R*)-5-((*S*)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo (0,2 g, 0,325 mmol, Ejemplo #G.6) en DMSO (3 mL) se agregó cianuro de sodio (48 mg, 0,977 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 3 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante se

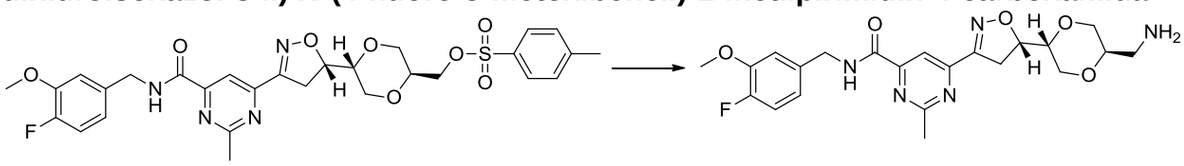
purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con 60% de EtOAc en hexano) para dar *6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(cianometil)-1, 4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida.* 70 mg (46%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,50-9,47 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 2H), 4,48-4,46 (d, *J*= 6,4 Hz, 2H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,79-3,67 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 3H), 3,31-3,28 (m,1H), 2,75 (s, 3H), 2,72-2,60 (m,2H), MS m/z 470,2 $(M+H)^+$.

Procedimiento General J: Desplazamiento nucleofílico de O-tosilato con una amina.

Un tubo sellado de 100 mL se carga con una solución de un derivado O-tosilato apropiado (1 equiv) e hidróxido de amonio (10-20 equiv, preferentemente 18 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DMSO o DMF, preferentemente DMSO). La reacción se calienta a aproximadamente 80-100 ºC (preferentemente 80 ºC) durante aproximadamente 1 a 12 h (preferentemente aproximadamente 12 h). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La masa cruda obtenida luego de la concentración de la fase orgánica se purifica usando cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el material buscado.

Ilustración del Procedimiento General J

Preparación # J.1: 6-((*S*)-5-((2*R*, 5*R*)-5-(Aminometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



Un tubo sellado de 100 mL se cargó con 4-metilbencensulfonato de ((2*S*,5*R*)-5-((*S*)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo (1,5 g, 2,440 mmol, Preparación # G.6), hidróxido de amonio (1,711 mL, 43,9 mmol, Rankem) y DMSO (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 80 ºC durante aproximadamente 12 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

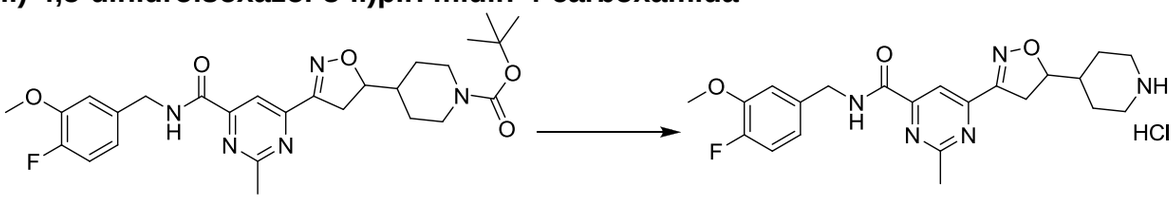
eluyendo con amoníaco metanólico saturado en DCM (90:10). Las fracciones relevantes que contenían el producto se combinaron y se concentró hasta secar para dar *6-((S)-5-((2R,5R)-5-(aminometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 0,8 g (71,3%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO):δ 9,48 (t, *J*=6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,48 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,47-3,31 (m, 7H), 2,75 (s, 3H), 2,57 (d, *J*=6 Hz, 1H),MS m/z 459,9 $(m+H)^{+}$.

Procedimiento General K: Separación ácida de una amina protegida con Boc

En un recipiente que contiene una amina protegida con Boc apropiada a temperatura ambiente se agrega un ácido adecuado (como por ejemplo TFA o 1,4-dioxano/HCl 4N, preferentemente 1,4-dioxano/HCl 4N) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-6 h (preferentemente aproximadamente 1h). El exceso de solvente se elimina bajo vacío para dar el compuesto deseado.

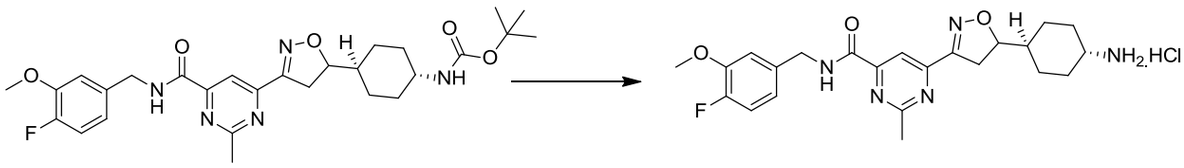
Ilustración del Procedimiento General K

Preparación #K.1: clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piri midin-4-carboxamida



Se disolvió *tert*-butil-4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piperidin-1-carboxilato (0,3 g, 0,569 mmol, G.1.18) en 1,4-dioxano.HCl 4N (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. El exceso de solvente se eliminó al vacío y el material crudo se trituró con éter (2 x 10 mL) para dar *clorhidrato de N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida* como un sólido blanco 0,2 g (82%). LC/MS (Tabla 1, método e) Rt = 2,53 min; MS m/z 428,3 $(M+H)^{+}$.

Preparación #K.2: clorhidrato de 6-(5-((1r,4r)-4-Aminociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



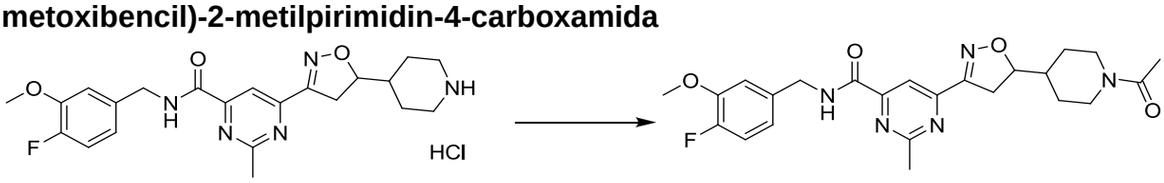
Se disolvió ((1r,4r)-4-(3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,8 g, 3,32 mmol, Preparación #G.1.209) en 4N 1,4-dioxano/HCl (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. El exceso de solvente se eliminó al vacío y el material crudo se trituró con éter (2 x 100 mL) para dar *clorhidrato de 6-(5-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 1,4 g (88 %) como un sólido amarillo. LC/MS (Tabla 1, Método d) Rt = 2,59 min; MS m/z 428,3 $(M+H)^+$.

Procedimiento General L: Formación de acetilamida a partir de una amina

Se agrega un cloruro de acetilo a una mezcla de una sal clorhidrato de amina apropiada y una base adecuada (por ejemplo, TEA o DIEA, preferentemente TEA) en un solvente adecuado (como por ejemplo DCM o THF, preferentemente DCM) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 10 min - 2h (preferentemente aproximadamente 10 min). La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento General L

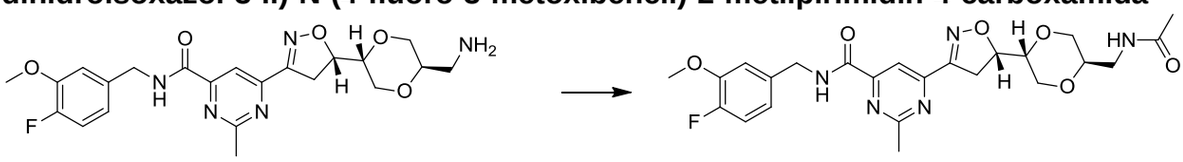
Ejemplo #L.1: 6-(5-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



A una solución fría de clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida (0,1 g, 0,215 mmol, Preparación #K.1) y

TEA (0,2 mL, 1,4 mmol, Sd Fine Chem) en DCM (10 mL) se agregó cloruro de acetilo (0,022 g, 0,28 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y el producto se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 25 mL) seguida por salmuera (1 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 50% de EtOAc-hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* como un sólido blanco opaco 0,05 g (45%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,469 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 8,139 (s, 1H), 7,176-7,114 (m, 2H), 6,885 (s ancho, 1H), 4,679-4,660 (m, 1H), 4,483-4,467 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,436-4,406 (m, 1H), 3,815 (s, 3H), 3,496-3,424 (m, 2H), 3,295-3,239 (m, 2H), 3,194-2,978 (m, 1H), 2,753 (s, 3H), 1,983 (s, 3H), 1,909-1,621 (m, 3H), 1,243-1,189 (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, método c) Rt = 1,76 min; MS m/z :470,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo #K.2: 6-((S)-5-((2R,5R)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



A una solución agitada de 6-((S)-5-((2R,5R)-5-(aminometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (0,08 g, 0,174 mmol, Preparación #J.1) en DCM (5 mL) a 0ºC, se agregó TEA (0,073 mL, 0,522 mmol, Spectrochem) seguida por cloruro de acetilo (0,015 mL, 0,209 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con agua (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con 60% de EtOAc en hexano para dar *6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-*

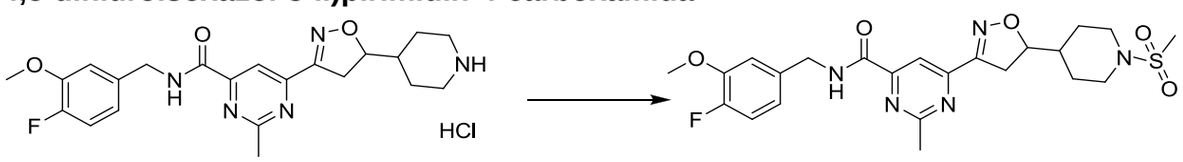
carboxamida 0,065 g (74%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,50 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,89-6,81 (m,1H), 4,81-4,75 (m,1H), 4,48 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,88-3,86 (m,1H), 3,81 (s, 3H), 3,78-3,63 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 4H), 3,32-3,22 (m,2H), 3,08-3,00 (m, 2H) 2,75 (s, 3H), 1,79 (s, 3H); LC/MS (Tabla 1, Método e) Rt =2,69 min ; MS: m/z 502 $(m+H)^{+}$.

Procedimiento General M: Formación de sulfonamida a partir de una amina

Un cloruro de sulfonilo apropiado se agrega a una mezcla de una sal clorhidrato de amina y una base adecuada (por ejemplo, TEA o DIEA, preferentemente TEA) en un solvente adecuado (como por ejemplo DCM o THF, preferentemente DCM) a aproximadamente 0 - 5 °C, preferentemente aproximadamente 0 °C. La mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 0,5-2 h (preferentemente aproximadamente 0,5 h). La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento General M

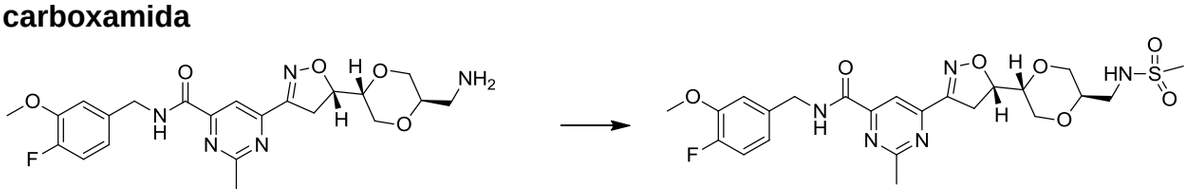
Ejemplo #M.1: *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida



A una solución fría de clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida (0,1 g, 0,215 mmol, Preparación #K.1) y TEA (0,141 g, 1,4 mmol, Sd Fine Chem) en DCM (10 mL) se agregó cloruro de metansulfonilo (0,032 g, 0,28 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y el producto se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 25 mL) seguida por salmuera (1 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión

reducida. El material crudo obtenido se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 60% de EtOAc-hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida* como un sólido amarillo pálido 0,065g (55%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,501-9,469 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,144 (s, 1H), 7,179-7,135 (m, 2H), 6,901-6,890 (m, 1H), 4,730-4,692 (m, 1H), 4,483-4,467 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,815 (s, 3H), 3,617-3,587 (d, *J*=12 Hz, 2H), 3,517-3,489 (m, 2H),2,848 (s, 3H) 2,755 (s, 3H), 2,699-2,639 (m, 2H), 1,896-1,864 (m, 1H), 1,740-1,711 (m, 2H), 1,323-1,236 (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método c) Rt = 4,71 min MS m/z: 506 $(M+H)^+$.

Preparación #M.2: *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(metilsulfonamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida



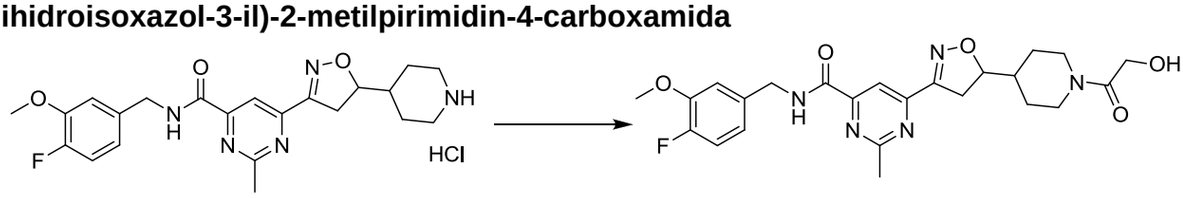
A una solución agitada de 6-((S)-5-((2R,5R)-5-(aminometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (0,1 g, 0,217 mmol, Preparación #J.1) en DCM (5 mL) a 0ºC, se agregó TEA (0,091 mL, 0,522 mmol, Spectrochem) seguida por cloruro de metansulfonilo (0,021 mL, 0,261 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura, se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con agua (2x20mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con 60% de EtOAc en hexano para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(metilsulfonamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida* 0,055 g (47%) ; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,50 (t, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,17-7,10 (m, 3H), 6,89-6,86 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,48 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,54-3,36 (m, 5H), 2,96(t, *J*=5,6 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,75 (s, 3H); LC/MS (Tabla 1, Método c) Rt =1,33 min ; MS: m/z 538,1 $(m+H)^+$.

Procedimiento General N: Formación de hidroxiacetilamida a partir de una amina

Una solución de un clorhidrato de amina en un solvente adecuado (como por ejemplo DCM o THF, preferentemente DCM) se enfría a aproximadamente 0 °C y luego se agrega una base adecuada (como por ejemplo TEA o DIEA, preferentemente TEA) y luego se agrega acetoxi cloruro de acetilo (1,0 a 1,2 equiv, preferentemente 1,1 equiv). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min a 0,5 h (preferentemente aproximadamente 10 min). La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida para dar un derivado acetoxiacetamida. Este material se redisuelve en ACN y se trata con una base adecuada (como por ejemplo LiOH, KOH, o NaOH, preferentemente NaOH 2,5 N). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2-6 h (preferentemente aproximadamente 6 h). El exceso de solvente se elimina bajo presión reducida. La fase acuosa se acidifica con solución de HCl 10% y el producto se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento General N

Ejemplo #N.1: *N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



Paso 1:

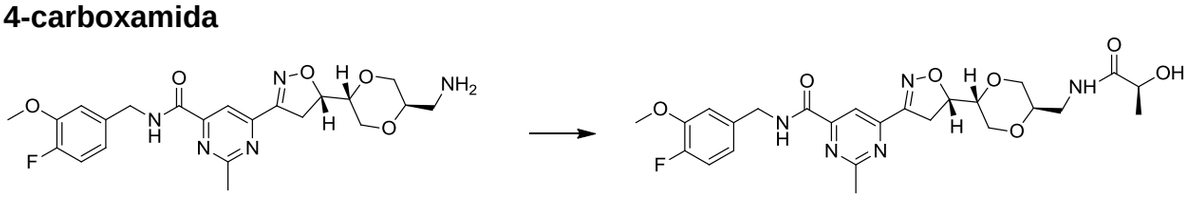
A una solución fría de clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida (1,8 g, 3,87 mmol, Preparación #K.1) en diclorometano (20 mL) se agregaron TEA (3,3 mL, 23,2 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (0,5 mL, 4,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se diluyó

con agua (10 mL) y el producto se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 25 mL) seguida por salmuera (1 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar *acetato de 2-(4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piperidin-1-il)-2-oxoetilo* como un sólido marrón 1,8 g (90%).

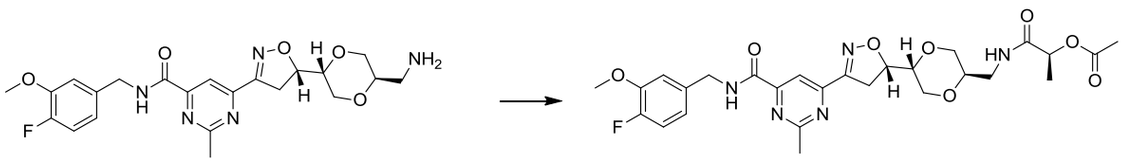
Paso 2:

Se disolvió acetato de 2-(4-(3-(6-(4-Fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piperidin-1-il)-2-oxoetilo (1,8 g, 3,5 mmol) en ACN (20 mL) y se agregó hidróxido de sodio 2,5 N (20 mL). La mezcla se agitó durante aproximadamente 6 h y luego el ACN se retiró bajo presión reducida. La fase acuosa se ajustó a pH 6 con cloruro de hidrógeno acuoso 10% y luego se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Tabla 2, Método a) para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 0,65 g (39%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,499-9,467 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,139 (s, 1H), 7,143-7,114 (m, 2H), 6,900-6,884 (m, 1H), 4,684-4,657 (m, 1H), 4,482-4,38 (m, 4H), 4,095-4,049 (m, 3H), 3,815 (s, 3H), 3,495-3,451 (m, 1H), 3,217-3,196 (m, 2H), 2,911-2,800 (m, 1H), 2,752 (s, 3H), 1,855-1,684 (m, 3H), 1,234-1,105 (m, 2H). LC/MS Rt = 1,22 (Tabla 1, método c) min; MS m/z: 486,3 $(M+H)^{+}$.

Ejemplo #N.2: *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(((S)-2-hidroxipropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida

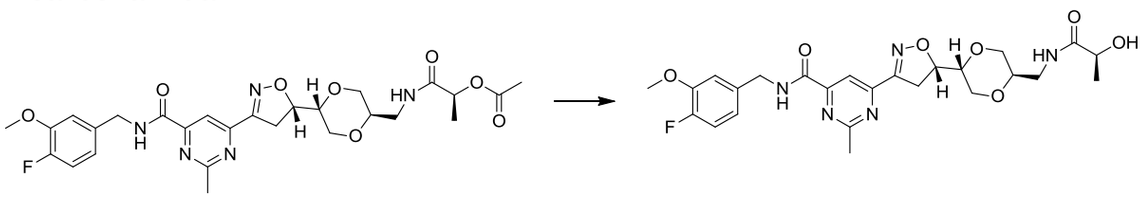


Paso-1: **acetato de (S)-1-((((2R,5R)-5-((S)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo**



A una solución agitada de 6-((S)-5-((2R,5R)-5-(aminometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (0,15g, 0,326 mmol, Preparación #J.1) en DCM (3 mL) a 0°C, se agregó TEA (0,100 mL, 0,718 mmol) seguida por cloruro de (S)-(-)-2-acetoxipropionilo (0,045 mL, 0,359 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a la misma temperatura y se detuvo con agua (10 mL). El producto se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo resultante se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 70% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían compuesto se combinaron y se concentró para dar *acetato de (S)-1-(((2R,5R)-5-((S)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilamino)-1-oxopropan-2-ilo* 0,11 g (58 %); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,48 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,79-4,78 (m, 1H), 4,48 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,49-3,37 (m, 4H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,09-3,07 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,30 (d, *J*=6,8 Hz, 3H); LC/MS) (Tabla 1, método c) Rt = 3,12 min; MS: m/z 574 $(m+H)^{+}$.

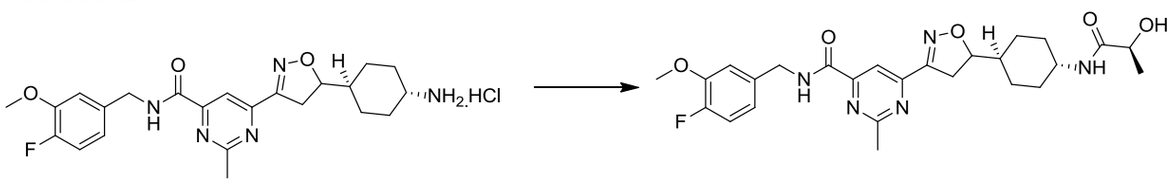
Paso-2: ***N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(((S)-2-hidroxipropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida**



A una solución agitada de acetato de (S)-1-(((2R,5R)-5-((S)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilamino)-1-oxopropan-2-ilo (0,11 g, 0,192 mmol) en ACN (3 mL) se agregó hidróxido de litio 2,5M (1,151 mL, 2,88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con solución de salmuera (2 x 15

mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con 100% de EtOAc para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(((S)-2-hidroxipropanamido) metil)-1, 4-dioxan-2-il)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 0,055 g (52 %); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,48 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 3H), 7,68 (t, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 5,5 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,48 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,52-3,3,36 (m, 4H), 3,29-3,11 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,19 (d, *J*=6,8 Hz, 3H); LC/MS (Tabla 1, método c) Rt =2,89 min; MS: m/z 532 $(m+H)^+$.

Ejemplo #N.3: (2S)-1-(((1r,4S)-4-(3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-ilo acetato de



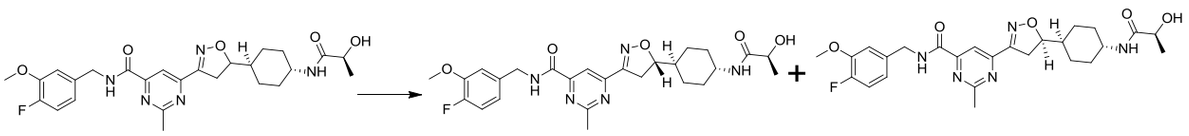
Paso-1: A una solución de clorhidrato de 6-(5-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (1,0 g, 2,092 mmol, Preparación#K.2) en DCM (20 mL) se agregó TEA (1,021 mL, 7,32 mmol, SD Finechem) seguida por cloruro de (S)-(-)2-acetoxipropionilo (0,265 mL, 2,092 mmol, Aldrich) por goteo durante un periodo de 5 min a aproximadamente 0ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó en forma sucesiva con solución de HCl 1N (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se trituró con pentano (2 x 50 mL) para dar *acetato de (2S)-1-((1r,4S)-4-(3-(6-(4-fluoro-3-etoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)ciclohexilo amino)-1-oxopropan-2-ilo* 1,05g (90%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 9,49 (t, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=7,6,0 Hz, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,62-4,60 (q, *J*=2,4 Hz, 6,8 Hz, 1H), 4,48 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57-3,35 (m, 2H), 3,24-3,17

(m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,87-1,49 (m, 5H), 1,29 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 1,26-1,07 (m, 3H).

Paso-2:

A una solución helada de acetato de (2S)-1-((1r,4S)-4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)ciclohexilamino)-1-oxopropan-2-ilo (1,05 g, 1,890 mmol) en ACN (15 mL) se agregó hidróxido de litio acuoso 2,5M (10 mL, 37,8 mmol, Spectrochem) por goteo durante 5 min. La mezcla se agitó durante aproximadamente 3 h, se diluyó con EtOAc (200 mL). La fase orgánica se lavó en forma sucesiva con Solución de HCl 1M (2 x 50 mL), agua (1 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El material crudo obtenido se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 20% de acetona en DCM. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1S,4r)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 0,5 g (52,5 %) como un sólido amarillo claro, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 9,48 (t, *J*=6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,39(d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 1H), 5,39 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,48 (d, *J*=6 Hz, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,54-3,40 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,87-1,51 (m, 5H), 1,33-1,21 (m, 2H), 1,19 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,14-1,08 (m, 2H), MS m/z : 514,1(M+H)+.

Separación quiral de acetato de (2S)-1-(((1r,4S)-4-(3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-ilo para obtener *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida y *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((R)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



Se separaron 100 mg de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1S,4r)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida racémica enantioméricamente usando HPLC preparativa quiral (Tabla 2, Método c-6) para obtener los enantiómeros aislados: el primer pico de elusión fue *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 33 mg (33%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 9,49 (t, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,13(s, 1H), 7,39 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 1H), 5,38 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,48 (d, *J*=6 Hz, 2H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,86-1,51 (m, 5H), 1,33-1,21 (m, 2H), 1,19 (d, *J* =6,8 Hz, 3H), 1,14-1,08 (m, 2H); LC/MS (Tabla 1, método d) R_t: 3,03 min MS m/z: 514,4(M+H)+ y el segundo pico de elusión fue *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 27 mg (27%), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 9,49(t, *J* =6,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,38 (d, *J* =8,0 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 5,39 (d, *J* =5,2Hz, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 4,48 (d, *J* =6 Hz, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,86-1,51 (m, 5H), 1,27-1,23 (m, 2H), 1,18 (d, *J* =6,8 Hz, 3H), 1,14-1,08 (m, 2H); LC/MS (Tabla 1, Método d) R_t: 3,04 min, MS m/z: 514,3(M+H)+

Procedimiento General O: Formación de sulfona a partir de un derivado O- tosilato

Paso 1

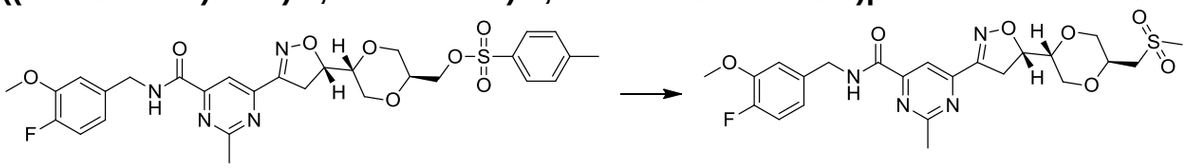
Se agrega tiometóxido de sodio (1-2 equiv, preferentemente 2,0 equiv) a un derivado O-tosilato apropiado (1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DMSO o DMF, preferentemente DMSO). La reacción se calienta a aproximadamente 50-80 ºC (preferentemente aproximadamente 50 ºC) durante aproximadamente 1 a 6 h (preferentemente aproximadamente 1h). La mezcla de reacción se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La masa cruda obtenida luego de la concentración de la fase orgánica se purifica usando cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el material buscado.

Paso 2

A una solución fría de un derivado tiometilo apropiado (1,0 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DCM, $CHCl_3$, o THF, preferentemente DCM) se agrega ácido 3-cloroperoxibenzoico (2-3 equiv, preferentemente 3,0 equiv). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 2 h, se diluye con DCM y se lavs con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El material crudo obtenido luego de la concentración de la fase orgánica se purifica usando cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el material buscado.

Ilustración del Procedimiento General O

Ejemplo #O.1 : *N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida



Paso 1:

Se agregó tiometóxido de sodio (0,16 g, 2,278 mmol) a una solución de 4-metilbencensulfonato de ((2*S*, 5*R*)-5-((*S*)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo (0,7 g , 1,139 mmol, Preparación# G.6) en DMSO (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50 ºC durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 40 a 50% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(metiltiometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida* 0,4g (71,6 %); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,48 (t, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,80-4,79 (m, 1H), 4,48 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,88-3,84 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 4H), 3,29-3,17 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), MS: m/z 491$(M+H)^+$.

Paso 2:

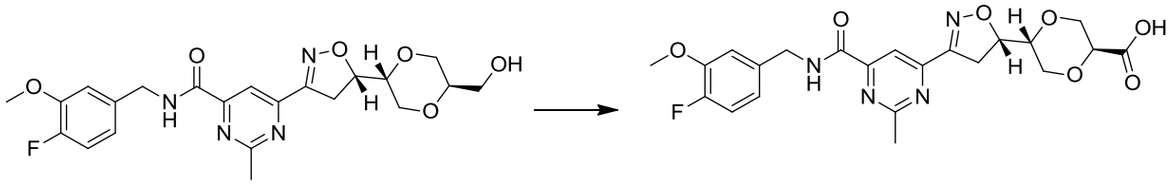
A una solución fría de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metiltio)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida (0,4 g 0,815 mmol) en DCM (5 mL) se agregó m-CPBA (0,422 g, 2,446 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 60% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(metilo sulfonilmetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida* 0,23 g, (52,1 %), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,48 (t, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,81-4,80 (m, 1H), 4,48 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,95-3,84 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 4H), 3,29-3,17 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), LC/MS (Tabla 1, método d) Rt = 1,36 min; MS: m/z 523 $(m+H)^{+}$.

Procedimiento General P: Formación de un ácido a partir de un alcohol

A una solución fría de un alcohol apropiado (1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DCM, THF, acetona, preferentemente acetona) se agrega reactivo de Jones. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 1-3 h (preferentemente 3 h). La mezcla de reacción se detiene con MeOH y se agitó durante aproximadamente 10 min. El sólido se elimina mediante filtración y se evapora bajo presión reducida. El material crudo se disuelve en agua y el producto se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto deseado. Opcionalmente, el compuesto deseado se purifica por trituración desde un solvente o mezcla de solventes apropiado.

Ilustración del Procedimiento General P.1

Ejemplo # P.1: ácido (2*S*,5*R*)-5-((*S*)-3-(6-((4-Fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico



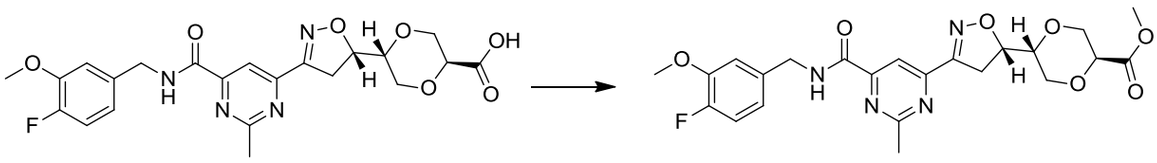
A una solución fría de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (0,5 g 1,086 mmol, Ejemplo H.1) en acetona (13 mL) se agregó reactivo de Jones (8N, 1,8 mL, 1,086 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se detuvo con metanol (4 mL) y se agitó durante aproximadamente 10 min. El sólido se eliminó mediante filtración y se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en agua (15 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida. El material crudo obtenido se trituró con 10% de DCM en hexano para dar *ácido (2S,5R)-5-((S)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico,* 0,4 g (78%), MS m/z 475 $(M+H)^+$, LC/MS (Tabla 1 método d) R_t=1,87 min.

Procedimiento General Q: Formación de un éster a partir de ácido carboxílico

En un recipiente que contiene un ácido carboxílico apropiado (1,0 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DMF, THF, preferentemente DMF) se agrega una base inorgánica adecuada (como por ejemplo K_2CO_3 o Cs_2CO_3 preferentemente K_2CO_3) seguida por un halogenuro de alquilo adecuado (1,2 equiv). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2-5 h (preferentemente aproximadamente 3 h). La mezcla de reacción se detiene con agua. El sólido separado se recoge mediante filtración, se lava con agua y se seca bajo vacío para obtener el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento General Q

Preparación #Q,1: (2*S*,5*R*)- 5-((*S*)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxilato de metilo



A una solución agitada de ácido (2*S*,5*R*)-5-((*S*)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico (0,3 g, 0,632 mmol, Ejemplo # P.1) en DMF (2 mL) se agregó carbonato de potasio (0,131 g, 0,948 mmol) seguido por iodometano (0,108 g, 0,759 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se detuvo con agua (15 mL), el producto sólido se separó y se recogió mediante filtración, se lavó con agua (10 mL) y se secó bajo vacío para obtener *(2S,5R)- 5-((S)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxilato de metilo* 0,270 g, (87 %), ES-MS: m/z 489 $(m+H)^+$, LC/MS (Tabla 1, método d) Rt = 2,25 min.

Procedimiento General R: Preparación de amida a partir de alquilésteres

Paso 1:

En un recipiente que contiene un alquiléster apropiado en un solvente orgánico acuoso (como por ejemplo THF o 1,4-dioxano, preferentemente en THF en mezcla 1:1) se agrega aproximadamente 1,5 equiv. de hidróxido de litio y la mezcla se agita durante aproximadamente 4-8 h. (preferentemente aproximadamente 4 h). El exceso de solvente se elimina bajo vacío y la solución se acidifica con solución de HCl 10%. El sólido separado se recoge mediante filtración y se seca bajo vacío para obtener el derivado ácido carboxílico buscado.

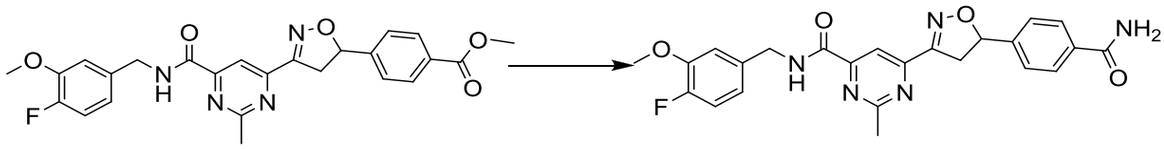
Paso 2:

En un recipiente que contiene un ácido carboxílico apropiado (1 equiv) en un solvente orgánico como por ejemplo (DMF, DCM o THF, preferentemente DMF) se agrega un agente de acoplamiento (EDCI.HCl, HATU, HOBT, o PYBOP aproximadamente 1-1,5 equiv, preferentemente HATU o HATU/EDCI.HCl, aproximadamente 1,2 equiv) y después se agrega una base orgánica (como por ejemplo TEA, DIEA, o *N*-metilmorfolina, preferentemente DIEA, aproximadamente 1-2 equiv, preferentemente aproximadamente 1,5 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min -

1 h (preferentemente aproximadamente 10 min). A esta mezcla de reacción se agrega una amina como por ejemplo metilamina en metanol 3M o solución de hidróxido de amonio 28%. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 1-4 h (preferentemente aproximadamente 2 h). La mezcla se detiene con agua helada y producto se extrae con EtOAc, luego se lava en forma sucesiva con solución de HCl 1N, agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica usando cromatografía en gel de sílice para dar el derivado amida buscado.

Ilustración del Procedimiento General R-1 (con HATU como agente de acoplamiento)

Ejemplo #R.1.1: 6-(5-(4-Carbamoilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



Paso 1:

A una solución fría agitada de 4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoato de metilo (0,3 g, 0,62 mmol, G.1.29) en THF/agua (1:1) se agregó hidróxido de litio (0,03 g, 1,2 mmol, Sd Fine Chem). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 3 h a temperatura ambiente y el exceso de solvente se eliminó bajo presión reducida. La fase acuosa se acidificó con solución de HCl 10%. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar *ácido 4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoico.* (0,2 g), (69%).

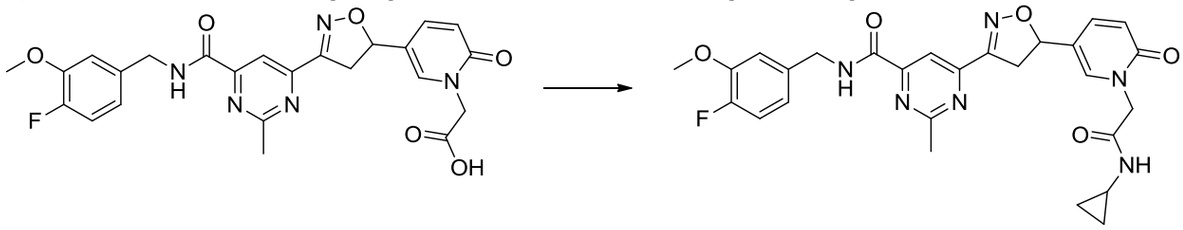
Paso 2:

A una solución agitada de ácido 4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoico (0,1 g, 0,215 mmol) en DMF (10 mL) se agregó HATU (0,123 g, 0,323 mmol) y DIEA (0,055 g, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min. Se agregó solución de amoníaco (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente otras 2 h. La

mezcla de reacción se diluyó con agua helada (20 mL). El sólido que se obtuvo se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar *6-(5-(4-carbamoilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* (0,05 g), (50%) como un sólido blanco opaco. LC/MS (Tabla 1, Método c) Rt =4,48 min. MS m/z: 464,2 $(M+H)^+$.

Ilustración del Procedimiento General R-2 (con EDCI como agente de acoplamiento)

Ejemplo R-2.1: 6-(5-(1-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



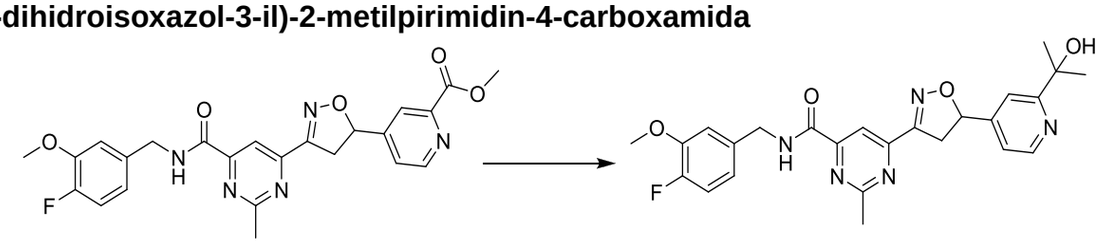
A una solución agitada de ácido 2-(5-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (0,2 g, 0,404 mmol, G.1.225) en DMF (5 mL) se agregó ciclopropanamina (0,046 g, 0,807 mmol, Sd Fine Chem), EDCI.HCl (0,093 g, 0,484 mmol, Spectrochem), HOBT (0,093 g, 0,605 mmol, Spectrochem) y DIPEA (0,157 g, 1,211 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (20 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL), La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar una masa espesa. El compuesto crudo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con 2-4% de metanol en DCM para dar *6-(5-(1-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 21 mg (9,73%) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,519-9,487 (m, 1H), 8,282-8,273 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 8,190 (s, 1H), 7,768-7,762 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,558-7,529 (dd, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,186-7,119 (m, 2H), 6,908-6,871 (m, 1H), 6,429-6,404 (d, *J*=10 Hz, 1H), 5,705-5,654 (m, 1H), 4,491-4,458 (m, 4H), 3,857-3,784 (m, 4H), 3,461-3,393 (m, 1H), 2,767 (s, 3H), 2,745-2,650 (m, 1H), 0,649-0,601 (m, 2H) 0,425-0,387 (m, 2H); MS m/z = 533,3 (M-H)-.

Procedimiento General S: Preparación de alcoholes terciarios a partir de metiléster usando bromuro de metilmagnesio

Un recipiente que contiene un derivado metiléster apropiado (1 equiv) en un solvente orgánico como por ejemplo (DCM THF, o 1,4-dioxano, preferentemente THF) se enfría a aproximadamente -78 °C y se agrega bromuro de metilmagnesio (3M en éter dietílico, 5 equiv) por goteo. Al completarse la adición, la mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 2 -12 h (preferentemente 2 h). La mezcla de reacción se detiene con HCl 1N, se diluye con agua, y el producto se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava en forma sucesiva con agua, salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La masa cruda obtenida luego de la concentración de la fase orgánica se purifica para obtener el material buscado.

Ilustración del Procedimiento General S

Ejemplo #S.1: *N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(2-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



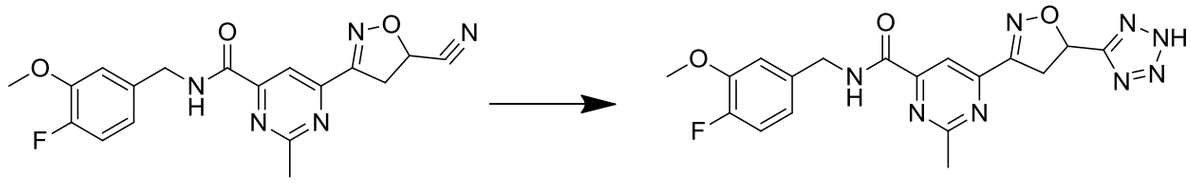
Una solución de 4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)picolinato de metilo [0,2 g, 0,41 mmol Ej. #G.1.42(paso 1)] en THF (5 mL) se enfrió a aproximadamente -78 °C y se agregó bromuro de metilmagnesio por goteo (0,7 mL, 2,08 mmol, 3M en éter). Al completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con HCl 1N (5 mL), se diluyó con agua (50 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La fase orgánica se lavó en forma sucesiva con agua (1 x 30 mL) y salmuera (1 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó hasta secar bajo presión reducida y el material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Tabla 2, Método b) para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(2-(2-hidroxipropan-2-ilo) piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 0,15 g (7%); ^{1}H RMN (DMSO) : δ 9,51-9,48 (t, *J*=6,8 Hz, 1H), 8,503 -8,489 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 8,201 (s, 1H), 7,689 (s, 1H), 7,257-7,242 (m, 3H), 6,902-6,891 (m, 1H), 5,993-5,944 (m, 1H), 5,253 (s, 1H), 4,487-4,470 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 4,058-3,984 (m, 1H), 3,813 (s, 3H),

3,445-3,381 (m, 1H), 2,746 (s, 3H) ,1,427 (s, 6H): LC/MS (Tabla 1, Método c) Rt =1,07 min; MS m/z 480,2 $(M+H)^+$.

Procedimiento General T: Preparación de tetrazoles a partir de derivados nitrilo

Un tubo sellado se carga con un derivado nitrilo apropiado (1 equiv), azida de sodio (4 equiv), cloruro de amonio (4 equiv) y DMF. La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 8 - 12 h (preferentemente 12 h). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega agua helada. El producto se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por TLC preparativa para dar el compuesto deseado.

Ejemplo #T,1: Preparación de 6-(5-(2*H*-tetrazol-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



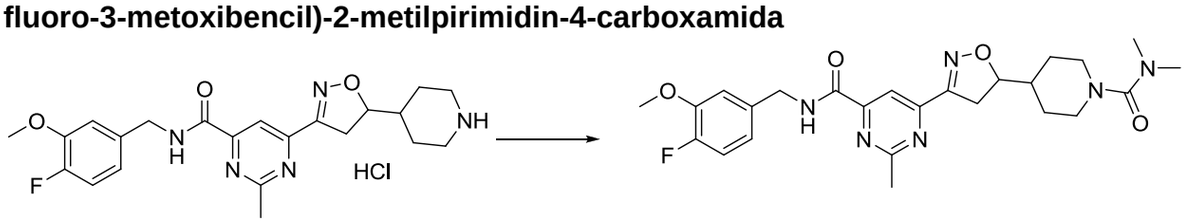
Un tubo sellado de 50 mL se cargó con 6-(5-ciano-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (Ej.# G.1.25, 0,13 g, 0,35 mmol), azida de sodio (0,091 g, 1,4 mmol, Sd Fine Chem), cloruro de amonio (0,074 g, 1,4 mmol, Loba) y DMF (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua helada (20 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (4 x15 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó mediante TLC preparativa (60% de EtOAc en hexano) para dar *6-(5-(2H-tetrazol-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 0,09 5g (65%); LC/MS (Tabla 1, Método c) Rt = 3,91min; MS m/z 413 $(M+H)^+$.

Procedimiento General U: Formación de una urea a partir de una amina y un cloruro de carbamoilo

Una solución de un clorhidrato de amina (1 equiv) en un solvente adecuado como por ejemplo DCM o THF (preferentemente DCM) se enfría a aproximadamente 0 °C y luego se agrega una base adecuada como por ejemplo TEA o DIEA (preferentemente TEA) (1 a 4,0 equiv, preferentemente 3,6 equiv) y luego se agrega cloruro de carbamoilo (1,0 a 1,3 equiv, preferentemente 1,24 equiv). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-2 h (preferentemente 1 h). La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida para dar el compuesto deseado. El material crudo se purifica opcionalmente por precipitación, cristalización o trituración desde un solvente o mezcla de solventes apropiado o mediante cromatografía en columna para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento General U

Ejemplo #U.1: 6-(5-(1-(Dimetilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



A una solución fría de clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida (0,12 g, 0,25 mmol, Preparación #K.1) y TEA (0,091 g, 0,9 mmol, Sd Fine Chem) en DCM (15 mL) se agregó cloruro de dimetilcarbamoilo (0,033 g, 0,31 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 2-3% de metanol en DCM. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *6-(5-(1-(dimetilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-*

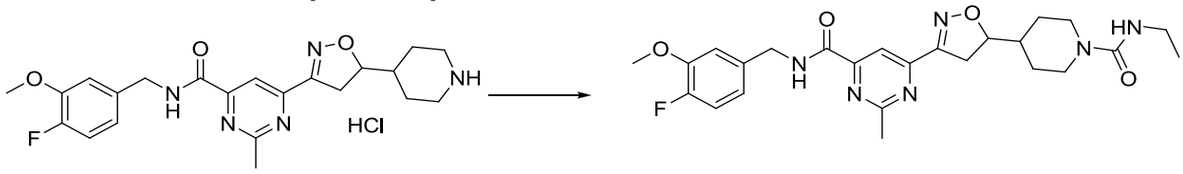
metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida como un sólido blanco opaco 0,064g (50%): LC/MS (Tabla 1, Método c) Rt = 1,83 min; MS m/z: 499,3 $(M+H)^+$.

Procedimiento General V: Formación de una urea a partir de una amina e isocianato

A una solución de un clorhidrato de amina (1 equiv) en un solvente adecuado como por ejemplo DCM o THF (preferentemente DCM) enfriado a aproximadamente 0 °C se agrega una base adecuada como por ejemplo TEA o DIEA (preferentemente TEA) (1-3,0 equiv, preferentemente 3,0 equiv) y luego se agrega isocianato de etilo (1,0 a 1,2 equiv, preferentemente 1,19 equiv). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 1 a 2 h (preferentemente 2 h). La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida para dar el compuesto deseado. El material crudo se purifica opcionalmente por precipitación, cristalización o trituración desde un solvente o mezcla de solventes apropiado o mediante cromatografía en columna para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento General #V

Ejemplo #V.1: 6-(5-(1-(Etilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



A una solución fría de clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida (0,10 g, 0,21 mmol, Preparación #K.1) y TEA (0,065 g, 0,64 mmol, Sd Fine Chem) en DCM (10 mL) se agregó isocianato de etilo (0,018 g, 0,25 mmol, Lancaster). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y el producto se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 25 mL) seguida por salmuera (1 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice

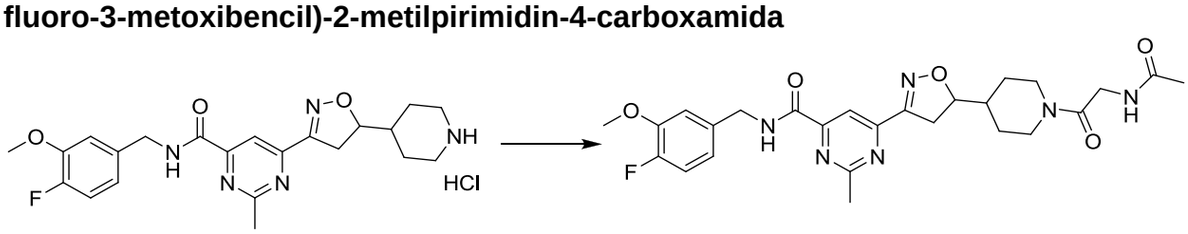
eluyendo con 1% de metanol en DCM. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *6-(5-(1-(etilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* como un sólido blanco opaco 60 mg (56%): LC/MS (Tabla 1, Método c) Rt = 1,83 min; MS m/z: 499,2 $(M+H)^+$.

Procedimiento General W: Formación de una amida a partir de un anhídrido mixto carboxílico-carbónico y una amina

Una solución de ácido carboxílico (1 equiv) en un solvente adecuado como por ejemplo DCM, THF, o 1,4-dioxano (preferentemente THF) se enfría a aproximadamente -78 °C y luego se agrega una base adecuada como por ejemplo TEA, DIEA o *N*-metilmorfolina (preferentemente *N*-metilmorfolina) (5-15 equiv, preferentemente 5 equiv) y luego se agrega cloroformiato de isobutilo (5-10 equiv, preferentemente 6,73 equiv). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 0,5-1 h (preferentemente aproximadamente 0,5 h). A esta mezcla de reacción se agrega una solución de clorhidrato de amina (1 equiv) en THF y se agita durante un periodo de aproximadamente 1-4 h (preferentemente aproximadamente 1 h). La mezcla se detiene con agua helada y producto se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan en forma sucesiva con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica usando cromatografía en gel de sílice para dar el derivado amida buscado.

Ilustración del Procedimiento General W

Ejemplo #W.1: 6-(5-(1-(2-Acetamidoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



Una solución de *N*–acetilglicina (0,045 g, 0,38 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,5 mL, 5,12 mmol, Spectrochem) en THF (5 mL) se enfrió a aproximadamente -78 °C y se agregó cloroformiato de isobutilo (0,3 mL, 2,56 mmol, Spectrochem) por goteo. La mezcla de

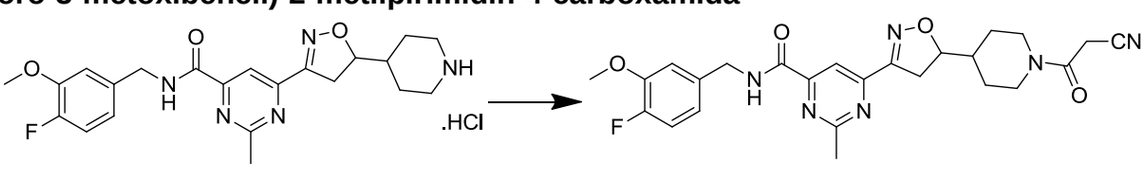
reacción se agitó durante aproximadamente 0,5 h y se agregó clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida (0,15 g, 0,323 mmol, Preparación #K.1) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 25 mL) seguida por salmuera (1 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 1% de MeOH en DCM. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *6-(5-(1-(2-acetamidoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* como un sólido blancuzco 0,029 g (17%). LC/MS (Tabla 1, Método c) Rt = 2,71min; MS m/z: 527,4 $(M+H)^+$.

Procedimiento General X: Preparación de amidas por desplazamiento nucleofílico de éster con amina

Un tubo sellado se carga con un derivado amina apropiado (1 equiv), TEA (5 equiv) y un derivado éster (10-20 equiv, preferentemente 15 equiv). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 150 °C durante aproximadamente 1-12 h (preferentemente aproximadamente 12 h). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extraje con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por TLC preparativa para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento General X:

Ejemplo #X.1: 6-(5-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



Un tubo sellado de 100 mL se cargó con clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida (0,15 g, 0,32 mmol,

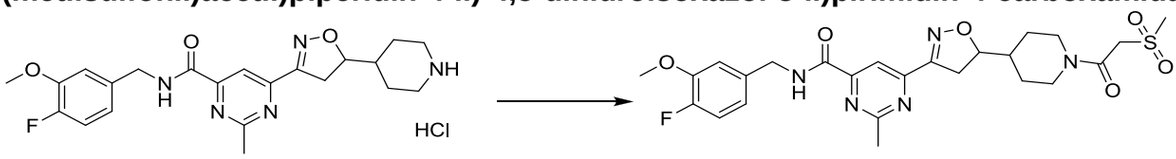
Preparación #K.1), trietilamina (0,163 g, 1,6 mmol, Sd Fine Chem), y cianoacetato de etilo (0,54 mL, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 150 °C durante aproximadamente 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (15 mL). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Tabla 2, Método d) para dar *6-(5-(1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* como un sólido blanco opaco 0,065 g (40,8%). LC/MS (Tabla 1, Método c) Rt = 1,38 min; MS m/z: 495,3 $(M+H)^+$.

Procedimiento General Y: Formación de una amida a partir de un éster activo

A una solución de un clorhidrato de amina (1 equiv) en un solvente adecuado como por ejemplo DCM o THF (preferentemente DCM) se agrega una base adecuada como por ejemplo TEA o DIEA (preferentemente TEA) (1 a 4,0 equiv, preferentemente 3,0 equiv) y acetato de perfluorofenil-2-(metilo sulfonilo) (1,0 a 1,5 equiv, preferentemente 1,5 equiv, Véase Ref: US 20090312338). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-24 h (preferentemente aproximadamente 16 h). El solvente se elimina bajo presión reducida y se purifica mediante HPLC preparativa para dar el compuesto amida buscado.

Ilustración del Procedimiento General Y

Ejemplo # Y.1: Preparación de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilsulfonil)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida



A una solución agitada de clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida (0,20 g, 0,43 mmol Preparación #K.1) en DCM (10 mL) se agregó TEA (0,13 g, 1,29 mmol, Spectrochem) y perfluorofenil-2-(metilsulfonil)acetato (0,196 g, 0,645 mmol, Véase Ref: US 20090312338) . La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa (Tabla 2, Método f) para dar *N-(4-*

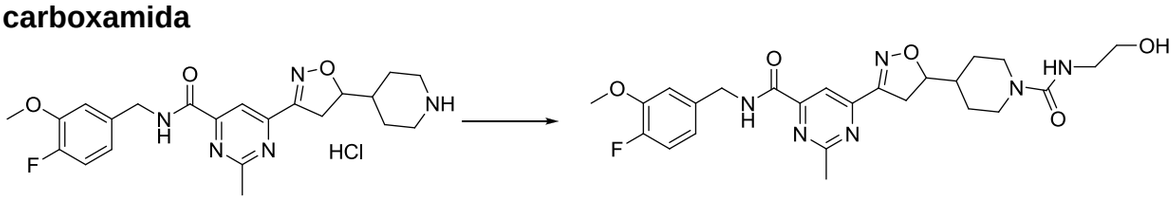
fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilsulfonil)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida 0,072 g (31,3 %); LC/MS (Tabla 1, Método d) Rt = 0,55 min; MS m/z: 548,3 $(M+H)^+$.

Procedimiento General Z: Formación de una urea a partir de una amina con trifosgeno

A una solución de un clorhidrato de amina (1 equiv) en un solvente adecuado como por ejemplo DCM o THF (preferentemente DCM) se agrega una base adecuada como por ejemplo TEA o DIEA (preferentemente TEA) (1 a 3,0 equiv, preferentemente 3,0 equiv) seguida por trifosgeno (0,3 a 0,7 equiv, preferentemente 0,6 equiv). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 a 30 min (preferentemente aproximadamente 30 min). Luego se agrega una amina adecuada (1 a 1,5 equiv, preferentemente 1,5 equiv) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se lava con agua. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida para dar el compuesto deseado. El material crudo se purifica opcionalmente por precipitación cristalización o trituración desde un solvente o mezcla de solventes apropiado o mediante cromatografía en columna para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento General Z

Ejemplo #Z.1: Preparación de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



A una solución fría de clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida (0,12 g, 0,25 mmol, Preparación #K.1) en DCM (10 mL) se agregó TEA (0,077 g, 0,76 mmol, Sd Fine Chem) seguida por trifosgeno (0,045 g, 0,154 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 0,5 h. Se agregó

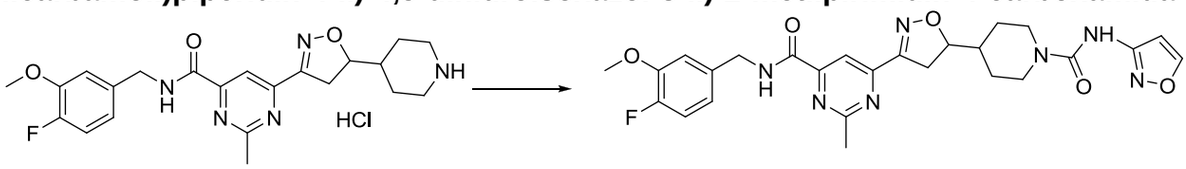
etanolamina (0,023 g, 0,38 mmol, Spectrochem) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó mediante TLC preparativa (2% de MeOH/DCM) para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* como un sólido amarillo claro, 0,051g (39%), LC/MS (Tabla 1, Método d) Rt = 0,36 min; MS m/z: 515,1 $(M+H)^+$.

Procedimiento General AA: Formación de una urea a partir de una amina con cloroformiato de 4-nitrofenilo

A una solución de un clorhidrato de amina (1 equiv) en un solvente adecuado como por ejemplo DCM, THF, o DMF (preferentemente DMF) se agrega una base adecuada como por ejemplo TEA o DIEA (preferentemente TEA) (1 a 5,0 equiv, preferentemente 5,0 equiv) seguida por arilcarbamato de 4-nitrofenilo (1,0 a 1,5 equiv, preferentemente 1,48 equiv, véase WO 2005070891) La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 80 ˚C durante aproximadamente 12 a 15 h (preferentemente 12 h). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vuelca sobre agua helada y el producto se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar. El material crudo se purifica opcionalmente por precipitación, cristalización o trituración desde un solvente o mezcla de solventes apropiado o mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento General AA

Ejemplo #AA.1 Preparación de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(isoxazol-3-ilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



A una solución agitada de clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida (0,2 g, 0,431 mmol, Preparación #K.1) y TEA (0,21 g, 21,5 mmol, Spectrochem) en DMF (10 mL) se agregó isoxazol-3-

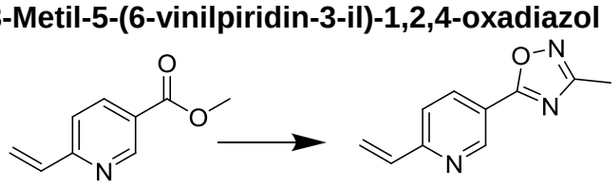
ilcarbamato de 4-nitrofenilo (0,19 g, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua helada (50 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 2-3% metanol en DCM. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar el derivado crudo que se purificó adicionalmente por TLC preparativa usando 2% de MeOH en DCM para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(isoxazol-3-ilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* como un sólido blanco opaco 0,071 g (30,8%): LC/MS (Tabla 1, Método d) Rt = 1,38 min; MS m/z: 538,3 $(M+H)^+$.

Procedimiento General AB: Formación de 1,2,4-oxadiazol a partir de arilésteres

A una solución de un ariléster apropiado (1 equiv) en tolueno se agrega *N*-hidroxiacetimidina (1,0 a 1,2 equiv, preferentemente 1 equiv) seguida por carbonato de potasio (1,0 a 1,2 equiv, preferentemente 1 equiv). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante aproximadamente 1 a 12 h (preferentemente aproximadamente 12 h). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan en forma sucesiva con HCl 1N, agua y salmuera luego se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar. El material crudo se purifica opcionalmente por precipitación, cristalización o trituración desde un solvente o mezcla de solventes apropiado o mediante cromatografía en columna para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento General AB

Preparación #AB.1: 3-Metil-5-(6-vinilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol



A una solución de 6-vinilnicotinato de metilo (0,4 g, 2,45 mmol, Preparación #F.1.14) en tolueno (15 mL) se agregó *N*-hidroxiacetimidina (0,2 g, 2,69 mmol) seguida por carbonato

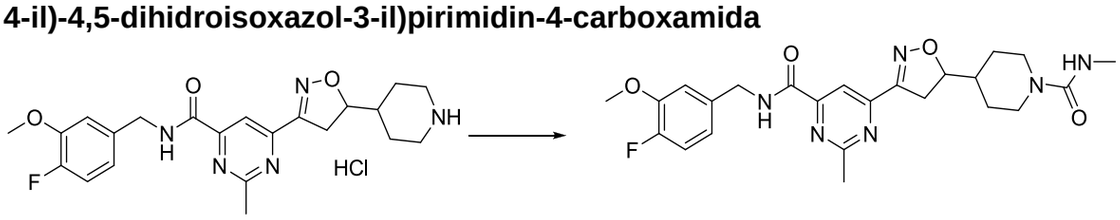
de potasio (0,379 g, 2,69 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron en forma sucesiva con HCl 1N (1 x 100 mL), agua (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL) luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (malla 60-120) eluyendo con 10% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *3-metil-5-(6-vinilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol* como un sólido amarillo pálido 0,068 g (14,8%); MS m/z : 188 $(M+H)^+$,1H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,2 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,7 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,4 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 5,6 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 2,5 (s, 3H), MS m/z : 188 $(M+H)^+$.

Procedimiento General AC: Formación de *N*-metilurea

A una solución de sal clorhidrato de amina (1 equiv) y DIEA (2 - 4 equiv, preferentemente 2 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DCM, THF, o 1,4-dioxano, preferentemente DCM) se agrega *N*-metilcarbamato de *N*-succinimidilo (2 a 4 equiv, preferentemente 2 equiv). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 24 - 48 h (preferentemente aproximadamente 24 h) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua y el producto se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan en forma sucesiva con NaOH acuoso 0,1M y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida. El material crudo obtenido se tritura con éter dietílico para dar la urea buscada.

Ilustración del Procedimiento GeneralAC

Ejemplo #AC.1: *N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida



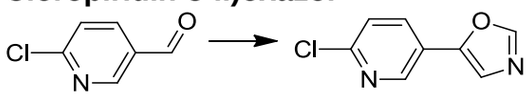
A una solución de clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida (0,15 g, 0,323 mmol, Preparación #K.1) y DIEA (0,0835 g, 0,647 mmol, Sd Fine Chem) en DCM (15 mL) se agregó *N*-metilcarbamato de *N*-succinimidilo (0,11 g, 0,647 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y el producto se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron en forma sucesiva con NaOH acuoso 0,1M (3 x 15 mL) y salmuera (1 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida. El material crudo obtenido se trituró con éter dietílico para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida* 0,06mg (38,4%) como un sólido amarillo pálido. LC/MS (Tabla 1, Método e) Rt = 3,13 min; MS m/z: 485,3 $(M+H)^+$.

Procedimiento General AD: Ciclización de un aldehído con un reativo TOSMIC para dar un oxazol

Se agrega isocianuro de toluensulfonilmetilo (1,0-1,5 equiv, preferentemente 1,0 equiv) a una suspensión agitada de un aldehído apropiado (1 equiv) y una base inorgánica adecuada (como por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, preferentemente carbonato de potasio, 1,0-1,5 equiv, preferentemente 1,0 equiv) en un solvente adecuado (como por ejemplo 1,4-dioxano, THF, MeOH, preferentemente MeOH). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 1- 5 h (preferentemente 4 h), se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava en forma sucesiva con agua, salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La masa cruda obtenida luego de la concentración de la fase orgánica se purifica mediante cromatografía en columna para obtener el material buscado.

Ilustración del Procedimiento General AD

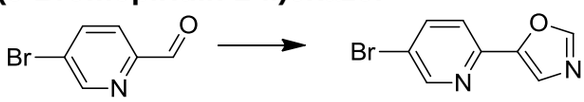
Preparación #AD.1: 5-(6-Cloropiridin-3-il)oxazol



A una suspensión agitada de 6-cloronicotinaldehído (1,5 g, 10,59 mmol, *Organic Letters* 2005, 7(14) 2965-2967) y carbonato de potasio (1,46 g, 10,5 mmol) en MeOH (50 mL) se

agregó isocianuro de toluensulfonilmetilo (2,06 g, 10,59 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron en forma sucesiva con agua (2 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 15% de EtOAC en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *5-(6-cloropiridin-3-il)oxazol* como un sólido blanco opaco 1,2 g (42,8.%), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,7 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), MS m/z: 181 $(M+H)^+$.

Preparación #AD.2: 5-(5-Bromopiridin-2-il)oxazol



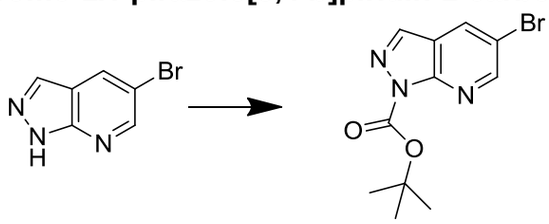
A una suspensión agitada de 5-bromopicolinaldehído (0,412 g, 2,215 mmol, *Tetrahedron Letters* 2008, 64, 3794-3801) y carbonato de potasio (0,3358 g, 2,43 mmol, Rankem) en MeOH (20 mL) se agregó isocianuro de toluensulfonilmetilo (0,4757 g, 2,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron en forma sucesiva con agua (2 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 10% de EtOAC en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *5-(5-bromopiridin-2-il)oxazol* como un sólido blanco opaco 0,35 g (70,2%), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,7 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,2 (dd, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), MS m/z: 226 $(M+H)^+$.

Procedimiento General AE: Protección Boc de amina con dicarbonato de di-tert-butilo

Se agrega pirocarbonato de di-tert-butilo a una solución de un derivado amina apropiado (1,05 equiv) y una base adecuada (como por ejemplo TEA o DIEA preferentemente TEA 1,0 equiv) en un solvente adecuado (como por ejemplo 1,4-dioxano, DMF, THF preferentemente THF) que contiene una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2-6 h (preferentemente 4 h). La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava en forma sucesiva con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto deseado.

Ilustración del Procedimiento General AE

Preparación #AE.1: 5-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo



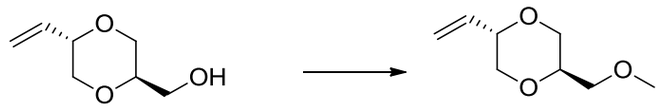
A una solución agitada de 5-bromo-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridina (0,5 g, 2,52 mmol, referencia US 2009035381) y TEA (0,352 mL, 2,52 mmol, Rankem) en THF (20 mL) se agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,616 mL, 2,65 mmol Spectrochem) y una cantidad catalítica de DMAP (0,077 g, 0,631 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó en forma sucesiva con solución saturada de bicarbonato de sodio (25 mL) y salmuera (1 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 20% de EtOAc-hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de tert-butilo* como un sólido amarillo pálido. 0,510 g, (67,7%), ^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 8,798-8,792 (d, *J*=2,4 Hz, 1H) 8,648-8,643 (d, *J*=2,1 Hz, 1H) 8,417 (s, 1H) 1,69 (s, 9H), MS m/z: 198,2 $(M+H)^{+}$.

Procedimiento General AF: Formación de enlace éter

En un recipiente que contiene un alcohol apropiado (1,0 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo THF o DMF, preferentemente THF) se agrega hidruro de sodio en aceite mineral 60% (1,0 equiv) a aproximadamente 0 ºC. La mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 10 min-1,0 h (preferentemente 25 min). La mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 0 ºC y se agrega iodometano (1,0 equiv). Al completarse la adición, la mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 2-5 h (preferentemente 2 h). La mezcla de reacción se diluye con agua (20 mL) y el producto se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica usando cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto deseado.

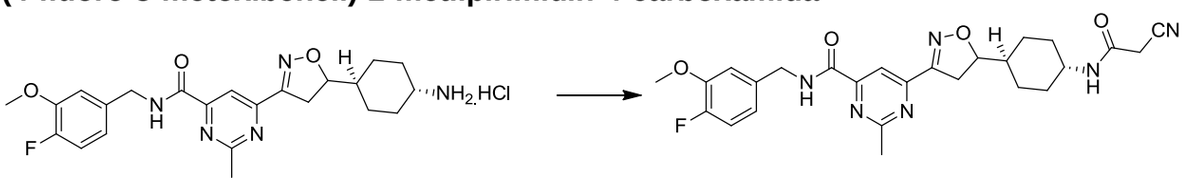
Ilustración del Procedimiento General AF

Preparación #AF.1 : (2*R*,5*S*)-2-(Metoximetil)-5-vinil-1,4-dioxano



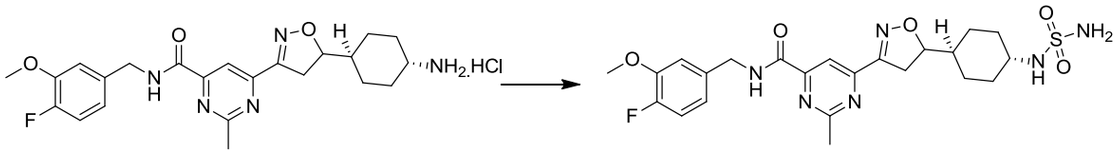
A una solución de ((2*R*, 5*S*)-5-vinil-1,4-dioxan-2-il)metanol (Preparación #17, 0,25 g, 1,734 mmol) en THF (3 mL) se agregó NaH (41,6 mg, 1,734 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 25 min. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0 ºC y se agregó iodometano (0,108 mL, 1,734 mmol). Al completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 10% de EtOAc en hexano para dar *(2R,5S)-2-(metoximetil)-5-vinil-1,4-dioxano* 0,1 g (36,5 %), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,75-5,67 (m, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,87-3,70 (m, 3H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 6H), ES-MS: m/z 158 (m+H).

Ejemplo #1: 6-(5-((1r,4r)-4-(2-Cianoacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



A una solución fría de clorhidrato de 6-(5-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (0,30 g, 0,63 mmol, Preparación # K.2) en DCM (20 mL) se agregó TEA (0,35 mL, 2,51 mmol) y 2-cianoacetato de perfluorofenilo (0,316 g, 1,26 mmol, US 20090312338). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 mL) y se lavó con HCl 1N (70 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó mediante TLC preparativa (usando 70% de EtOAc en hexano como eluyente) para dar *6-(5-((1r,4r)-4-(2-cianoacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* como un sólido blanco. 38 mg (11,9%), LC/MS (Tabla 1, Método d) Rt = 2,09 min; MS m/z: 509,2 $(M+H)^+$.

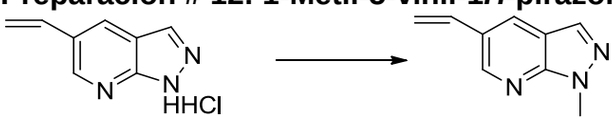
Ejemplo #2: *N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(sulfamoilamino)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida



A una solución fría de isocianato de clorosulfonilo (1 equiv) en DCM (10 mL) se agregó *t*-butanol (0,030 mL, 0,314 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante aproximadamente 90 min. Se agregó TEA (0,2 mL 1,43 mmol, Loba). La solución resultante se agregó por goteo a una solución agitada de clorhidrato de 6-(5-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (0,1 g, 0,209 mmol, Preparación #K.2) y TEA (0,204 mL, 1,465 mmol, Loba) en DCM (10 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante

aproximadamente otras 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y el producto se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron en forma sucesiva con HCl 0,5 N (2 x 50 mL), agua (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida. El material crudo obtenido se trituró con hexano (50 mL) para dar *N-((1r,4r)-4-(3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)ciclohexil)sulfamoilcarbamato de tert-butilo* 0,105 g (81%) MS m/z : 621,4 $(M+H)^+$. A una solución fría de *N*-((1r,4r)-4-(3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)ciclohexil)sulfamoilcarbamato de *tert*-butilo (0,105 g, 0,169 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TFA (0,261 mL, 3,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 3 h. Los solventes se eliminaron al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó en forma sucesiva con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El material crudo obtenido se purificó mediante TLC preparativa (20% de acetona en DCM) para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(sulfamoilamino)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida* 0,045 g (48,7 %) como un sólido amarillo claro. LC/MS (Tabla 1, Método d) R_t= 8,03 min, MS m/z : 521,4 $(M+H)^+$.

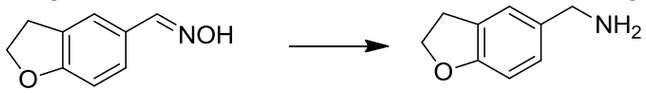
Preparación # 12: 1-Metil-5-vinil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina



A una solución fría de clorhidrato de 5-vinil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (F.1.28, 0,1 g, 0,551 mmol) en DMF (10 mL) se agregó carbonato de potasio (0,152 g, 1,101 mmol) y iodometano (0,038 mL, 0,606 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *1-metil-5-vinil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina* 0,08 g (91%), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 8,732-8,726 (d, *J*=2,4

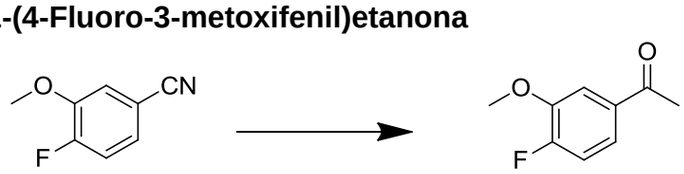
Hz, 1H), 8,327-8,322 (d, *J*=2 Hz, 1H), 8,14 (s,1H), 6,9 (m, 1H), 5,986-5,940 (d, *J*=18,4 Hz, 1H), 5,343-5,314 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), MS m/z : 160$(M+H)^+$.

Preparación #13: 2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)metanamina



A una solución agitada de oxima de 2,3-dihidrobenzofuran-5-carbaldehído (2,7 g, 16,55 mmol, WO2008/106139) en metanol (150 mL) se agregó níquel Raney® (2,8 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a 60 psi durante aproximadamente 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con MeOH (50 mL). El material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se disolvió nuevamente en EtOAc (100 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanamina* (1,6 g), (64,8 %), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 7,17(s, 1H), 7,013-6,992 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,672-6,641 (d, *J*=12,4 Hz, 1H), 4,50-4,45 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,15-3,10 (m, 2H), MS m/z=133,8 (-NH_2)

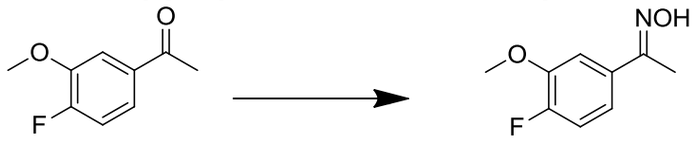
Preparación #14: 1-(4-Fluoro-3-metoxifenil)etanona



A una solución helada de 4-fluoro-3-metoxibenzonitrilo (25 g, 165 mmol, Combi Blocks) en THF (250 mL), se agregó bromuro de metilmagnesio por goteo (110 mL, 331 mmol, 3M en éter). Al completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se detuvo con solución saturada de cloruro de amonio (100 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 150 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se evaporó hasta secar bajo presión reducida y el material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *1-(4-fluoro-3-*

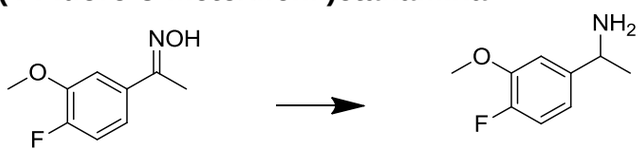
metoxifenil)etanona como un aceite incoloro 4,2 g (15,10%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ :7,64 (m, 2H), 7,39 (m, 1H),3,91 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). MS m/z 169,2 $(m+H)^+$.

Preparación # 15: oxima de (*Z*)-1-(4-Fluoro-3-metoxifenil)etanona



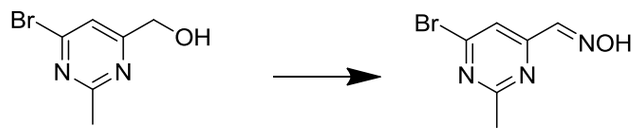
A una solución agitada de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etanona (2 g, 11,89 mmol, Preparación #14), $NH_2OH.HCl$ (1,653 g, 23,79 mmol, Sisco Research Labs) en etanol (15 mL) y agua (5 mL), se agregó acetato de sodio (2,93 g, 35,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó en forma sucesiva con agua (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar *oxima de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etanona* 2g (92 %); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ:11,21 (s,1H), 7,41 (q, *J*=2 Hz, 1H),7,24 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), MS m/z : 184,1 $(m+H)^+$.

Preparación # 16: 1-(4-Fluoro-3-metoxifenil)etanamina



A una solución agitada de oxima de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etanona (1,4 g, 7,64 mmol, Preparación #15) en metanol (30 mL) se agregó níquel Raney® (0,35 g, 7,64 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó bajo presión de gas durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con MeOH (75 mL). El material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% de metanol en DCM. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etanamina* 0,3 g (23,20%), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ:8,16 (s ancho, 2H), 7,47 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,34 (q, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,49 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), MS m/z : 170,2 $(m+H)^+$, HPLC (Tabla 2, Método k)

Preparación #17: oxima de 6-bromo-2-metilpirimidin-4-carbaldehído



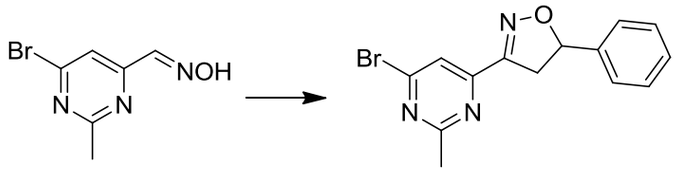
Paso 1:

A una solución fría de (6-bromo-2-metilpirimidin-4-il)metanol (15 g, 73,9 mmol, Preparación #4) en DCM (300 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (47,0 g, 111 mmol). La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a aproximadamente 0 °C, se detuvo con solución de tiosulfato de sodio (200 mL) y se agitó enérgicamente durante aproximadamente 30 min. La fase orgánica se separó y se lavó en forma sucesiva con bicarbonato de sodio saturado (2 x 200 mL), agua (1 x 200 mL) y salmuera (1 x 200 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar *6-bromo-2-metilpirimidin-4-carbaldehído* 11g (74,1%), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 9,88 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), IR Puro 1720 (C=O) cm^{-1}

Paso 2:

A una solución agitada de 6-bromo-2-metilpirimidin-4-carbaldehído (11 g, 54,7 mmol, Preparación #17 paso 1) y $NH_2OH.HCl$ (7,61 g, 109 mmol, Sisco Research Labs) en etanol (75 mL) y agua (25 mL) se agregó acetato de sodio (13,47 g, 164 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (200 mL). El sólido separado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar *oxima de 6-bromo-2-metilpirimidin-4-carbaldehído* 4,0 g (33,8 %), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 12,43 (s, 1H), 8,01 (s,1 H), 7,78 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), MS m/z : 216 (modo negativo).

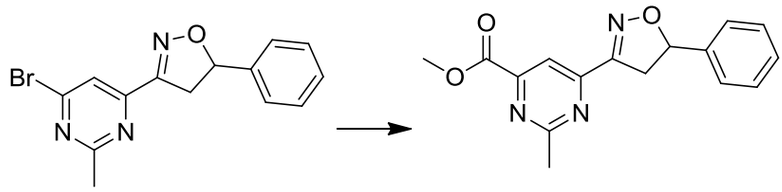
Preparación #18: 3-(6-Bromo-2-metilpirimidin-4-il)-5-fenil-4,5-dihidroisoxazol



A una solución fría de oxima de 6-bromo-2-metilpirimidin-4-carbaldehído (0,4 g, 1,852 mmol Preparación #17) y estireno (0,257 mL, 2,222 mmol) en DCM (10 mL) se agregó

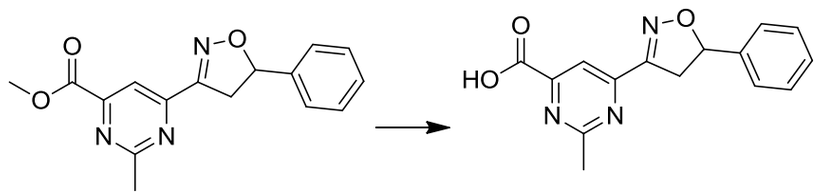
solución de hipoclorito de sodio (0,229 mL, 3,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 h y se diluyó con DCM (50 mL), en forma sucesiva se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (1 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante gel de sílicecromatografía eluyendo con 40% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *3-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-il)-5-fenil-4,5-dihidroisoxazol* 0,25 g (42,4 %), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 8,00 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 5,90 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), MS m/z :320 $(M+H)^{+}$.

Preparación #19: pirimidin-4-carboxilato de 2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)



Un reactor autoclave de 50 mL se cargó con 3-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-il)-5-fenil-4,5-dihidroisoxazol (0,25 g, 0,786 mmol, Preparación #18), complejo [1,1,-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con DCM (0,064 g, 0,079 mmol), DIEA (0,206 mL, 1,179 mmol, Spectrochem) y MeOH (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70 °C en presencia de gas monóxido de carbono a 70 psi durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con MeOH (20 mL). Los materiales filtrados combinados se concentraron; el sólido obtenido se lavó con éter dietílico (100 mL) y se secó bajo vacío. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 40% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *pirimidin-4-carboxilato de 2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)* 0,15 g, (64,2 %), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ:8,18 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 5,93 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 2,73 (s, 3H). MS m/z: 320 (m+Na).

Preparación #20: ácido 2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxílico



A una solución agitada de 2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo (0,15 g, 0,505 mmol, Preparación #19) en metanol (1,5 mL) y agua (0,5 mL) se agregó hidróxido de litio (0,036 g, 1,514 mmol, Sd Fine Chem). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente y el solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida. La fase acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico 10%. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar *ácido 2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxílico* 0,1 g, (70,0 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,0 (s ancho, 1H) , 8,16 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 5,92 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), MS m/z : 284,2 $(m+H)^{+}$.

Preparación #21: 1-Metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carbonitrilo

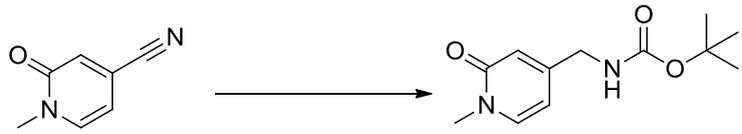


A una solución fría de 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida (7,2 g, 47,3 mmol, *Journal of Organic Chemistry*, **1959**, 24, 196) en DCM (70 mL) se agregó TEA (13,19 mL, 95 mmol) y TFAA (8,02 mL, 56,8 mmol) a aproximadamente 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 h a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se diluyó con DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó en forma sucesiva con agua (2 x 70 mL) y salmuera (1 x 70 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar *1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carbonitrilo* como un sólido blanco 3,3 g, (52,0 %), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 7,94-7,92 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,53-6,50 (dd, *J*=2 Hz, 1 Hz), 3,45 (s, 3H), LC/MS (Tabla 1, Método d) R_t= 0,77 min.

Procedimiento General AG: Formación de amina protegida con Boc a partir de un derivado nitrilo:

A una mezcla de un derivado nitrilo apropiado (1 equiv), cloruro de níquel hexahidrato (0,1 a 0,5 equiv, preferentemente 0,1 equiv) y dicarbonato de di-tert-butilo (2-5equiv, preferentemente 2 equiv) en un solvente prótico como por ejemplo MeOH, EtOH,(preferentemente MeOH) se agrega borhidruro de sodio (3-5 equiv, preferentemente 4equiv) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 2 -12 h (preferentemente 2 h). La mezcla de reacción se detiene con agua, se filtra a través de una almohadilla de Celite® y se lava con EtOAc. La fase orgánica se lava en forma sucesiva con agua, salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La masa cruda obtenida luego de la concentración de la fase orgánica se purifica para obtener el material buscado.

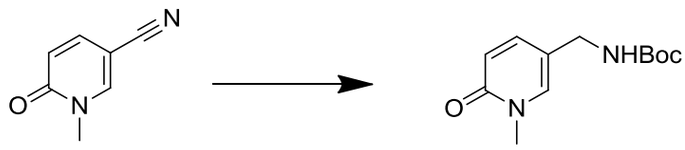
Preparación #AG.1: ((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución fría de 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carbonitrilo (4,6 g, 34,3 mmol, Preparación #21), dicarbonato de di-tert-butilo (4,6 g, 34,3 mmol), cloruro de níquel hexahidrato (0,815 g, 3,43 mmol) en MeOH (50 mL) se agregó borhidruro de sodio (5,19 g, 137 mmol) en porciones a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se detuvo con agua, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con EtOAc (150 mL). La fase orgánica se lavó en forma sucesiva con agua (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 10% de MeOH en DCM como eluyente. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metilo carbamato de tert-butilo,* 4,2 g (51,4%) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400

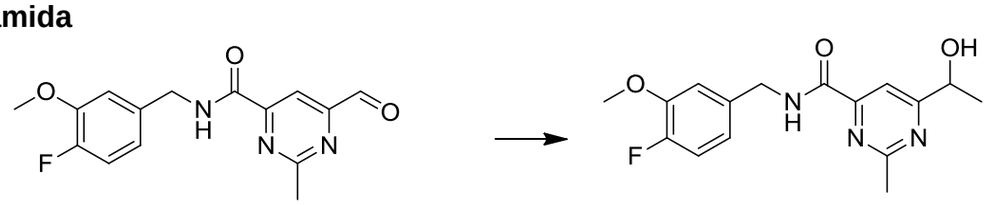
MHz, DMSO) δ : 7,60-7,59 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,40-7,37 (t, *J*=6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,07-6,05 (dd, *J*=2 Hz, 1H), 3,93-3,92 (d, *J*=6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), LC/MS (Tabla 1, Método d) R_t= 2,31 min.

Preparación #AG.2: ((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución fría de 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonitrilo (4 g, 29,8 mmol, *Journal of Heterocyclic Chem,* 23, 1986, 1015), dicarbonato de di-tert-butilo (13,85 mL, 59,64 mmol, Spectrochem), cloruro de níquel hexahidrato (0,709 g, 2,98 mmol, Loba) en metanol (100 mL), se agregó borhidruro de sodio (4,51 g, 119 mmol, Spectrochem) en porciones a aproximadamente 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con agua, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con EtOAc (150 mL). La fase orgánica se lavó en forma sucesiva con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar *(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo* 2 g (28,1%), ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 7,513 (s, 1H), 7,34 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,32 (t, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,37 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,84 (d, *J*=6 Hz, 2H), 3,385 (s, 3H), 1,378 (s, 9H) , LC/MS (Tabla 1, Método-d) R_t= 1,001 min

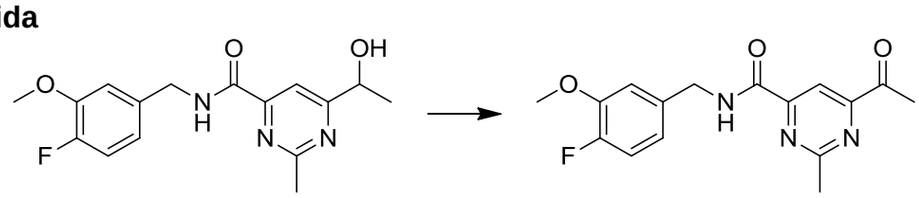
Preparación de #22: *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(1-hidroxietil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



Una solución de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-formil-2-metilpirimidin-4-carboxamida (2 g, 6,59 mmol, Preparación# 8) en THF (200 mL) se enfrió a aproximadamente -78 °C y se agregó bromuro de metilmagnesio por goteo (8,79 mL, 26,4 mmol, 3M en éter). Al completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 4 h a -

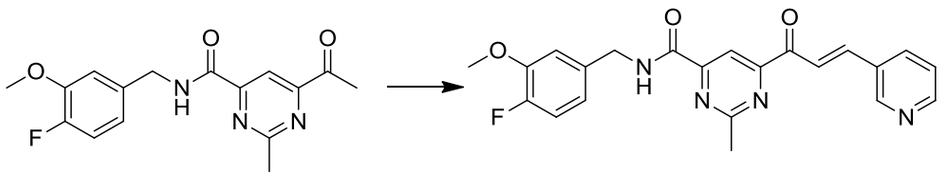
78°C. La mezcla de reacción se detuvo con cloruro de amonio acuoso (20 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La fase orgánica se lavó en forma sucesiva con agua (1 x 50 mL), salmuera (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(1-hidroxietil)-2metilpirimidin-4-carboxamida* (1 g, 47,6% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,40 (s ancho, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,17-7,11 (m , 2H) 6,89-6,88 (m, 1H) 5,75-5,71 (m, 1H) 4,49-4,47 (m, 2H) 3,81 (s, 3H) 2,68 (s, 3 H) MS m/z=320 $(m+H)^{+}$.

Preparación de #23: *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(1-hidroxietil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida



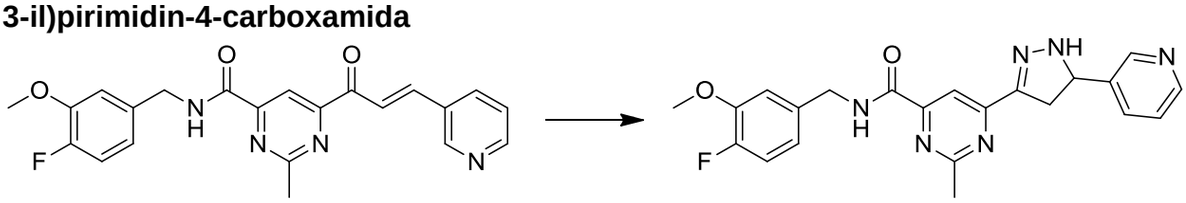
A una solución fría de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(1-hidroxietil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (1 g, 3,13 mmol, Preparación #22) en DCM (200 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (3,98 g, 9,39 mmol, Spectrochem) en porciones durante aproximadamente 45 min a aproximadamente 0 °C. La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente otras 2 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a aproximadamente 0 °C y se detuvo con solución de tiosulfato de sodio (50 mL) y se agitó enérgicamente durante aproximadamente 30 min. La fase orgánica se separó, se lavó en forma sucesiva con tiosulfato de sodio saturado (1 x 100 mL), agua (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL). Finalmente la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener un material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 20% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(1-hidroxietil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida* 0,6 g (66,6%) como un sólido blanco ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47(s, 1H) 8,25 (s ancho, 1H) 7,07-6,88 (m, 3H) 4,62 (m, 2H) 3,88 (s, 3H) 2,83 (s, 3H) 2,72 (s, 3H), MS m/z: 318 (m+H)

Preparación #24: (E)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(3-(piridin-3-il)acriloil)pirimidin-4-carboxamida



A una solución fría de 6-acetil-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida (0,050 g, 0,158 mmol, Preparación #23) y nicotinaldehído (0,0168 mg, 0,158 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de aluminio (0,02311 g, 0,173 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 15 minutos y se agregó TEA (0,033 mL, 0,236 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50 °C durante 0,5 h luego se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre agua fría (20 mL) y el producto se extrajo con éter dietílico (2 x 20 mL). La fase orgánica se lavó en forma sucesiva con agua (1 x 20 mL), salmuera (1 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con 50% de EtOAC/hexano para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(3-(piridin-3-il)acriloil)pirimidin-4-carboxamida* 0,015 g, (23,42%), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,59 (s ancho, 1H) 9,00 (s, 1H) 8,67 (s, 1H) 8,33-8,17 (m, 3H) 8,00-7,96 (m, 1H) 7,52-7,5 1 (m, 1H) 7,19-7,17 (m, 2H) 6,92-6,91 (m,1 H) 4,51-4,49 (m, 2H) 3,82 (s, 3H) 2,89 (s,3 H), MS m/z: 407 (M+H)+.

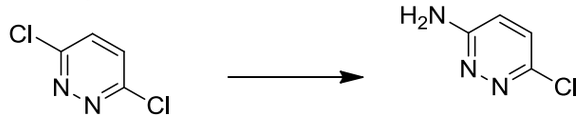
Ejemplo $_{3}$: *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida



A una solución agitada de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(3-(piridin-3-il)acriloil)pirimidin-4-carboxamida (0,015g, 0,037 mmol Preparación #24) en etanol (20 mL) se agregó hidrato de hidrazina (5,43 µL 0,111 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 100 °C durante 8 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó en forma sucesiva con agua (1 x 20

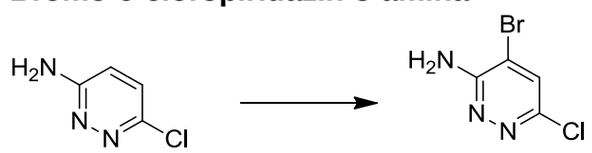
mL), salmuera (1 x 20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Finalmente la fase orgánica se evaporó hasta secar bajo presión reducida y el material crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Tabla 2, Método l) para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida* 0,015 g, (97%), ^{1}H RMN (*d*-DMSO) : δ 9,39-9,37 (m, 1H) 8,82 (s, 1H) 8,50-8,50 (m, 2H) 8,14 (s, 1H) 7,75 (d, J=8Hz, 1H) 7,40-7,39 (m, 1H) 7,37-7,15 (m, 2H) 6,88 (s ancho, 1H) 5,20-5,00 (m,1H) 4,47-4,46 (m,2H) 3,81 (s,3H) 3,61-3,58 (m,1H) 3,00-2,97 (m,1H) 2,70 (s,3H), LC/MS (Tabla 1, Método d) Rt =4,16 min.

Preparación #25: 6-Cloropiridazin-3-amina:



Se calentó 3,6-dicloropiridazina (25 g, 0,167 mol, Aldrich) a aproximadamente 130 ºC con amoníaco acuoso (200 mL) en un tubo sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar *6-cloropiridazin-3-amina* 16g (75%) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO) δ 7,372-7,349 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 6,852-6,828 (d, *J*=9,3 Hz, 1H) 6,613 (s ancho, 2H); MS m/z: 130,1 (M+H)+;

Preparación #26: 4-Bromo-6-cloropiridazin-3-amina



A una solución de 6-cloropiridazin-3-amina (16 g, 0,124 mol, Preparación #25) en metanol (200 mL) se agregó $NaHCO_3$ (20,84 g, 0,24 mols). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se agregó bromo (19,6 g, 0,124 mol, Spectrochem) por goteo. Luego la mezcla de reacción se agitó durante otras 16 h y se concentró bajo vacío. El material crudo obtenido se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 50% de EtOAc en hexano para dar *4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina* 12 g (46%) como un sólido color marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,548 (s, 1H), 5,341 (s ancho, 2H); MS m/z = 208,0 M+H+;

Preparación #27: 4-Bromo-6-cloropiridazin-3(2l)-ona :



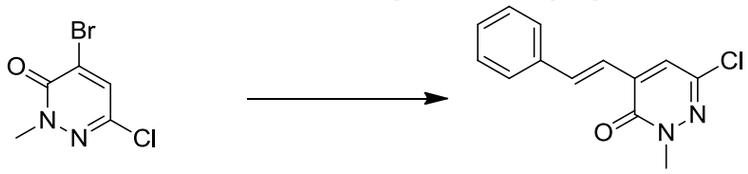
A una solución enfriada (0-5 °C) de nitrito de sodio (5,96 g, 86 mmol, Lobachem) en ácido sulfúrico (90 mL, 57,6 mmol) se agregó 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (12 g, 57,6 mmol, Preparación #26) en ácido acético (300 mL). La mezcla se agitó durante 1 hr a aproximadamente 20 °C y se agregó agua (450 mL). La mezcla de reacción se agitó durante otras 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x 200 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó en rotavap. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 50% de EtOAc en hexano para dar *4-bromo-6-cloropiridazin-3(2H)-ona* 10 g,(83 %) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,527 (s, 1H), 8,203 (s, 1H). MS m/z: 208,8 (M-H)-,

Preparación #28: 4-Bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ona:



A una solución de 4-bromo-6-cloropiridazin-3(2*H*)-ona (10 g, 47,7 mmol, Preparación #27) en DMF (100 mL) se agregó carbonato de cesio (23,34 g, 71,6 mmol, Aldrich) seguido por iodometano (10,17 g, 71,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h. La mezcla de reacción se volcó sobre agua helada (200 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (3x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar *4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona* 8 g (75 %) como un sólido color marrón; ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,624 (s, 1H), 3,809(s, 3H); MS m/z: 222,8 (M+H)+,

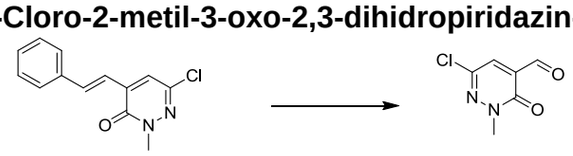
Preparación #29: 6-Cloro-2-metil-4-estirilpiridazin-3(2*H*)-ona:



Una mezcla de 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ona (8 g, 35,8 mmol, Preparación #28), ácido estirilborónico (6,62 g, 44,8 mmol, Combiblocks), cloruro de

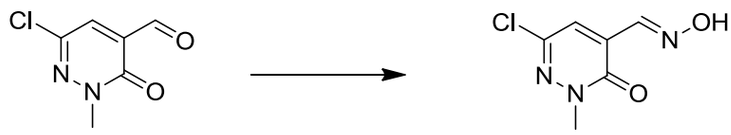
bis(trifenilfosfin)paladio(II) (2,51 g, 3,58 mmol, Hindustan Platiniums) y fosfato de potasio (11,40 g, 53,7 mmol, Aldrich) en dioxano acuoso (75%: 100 mL) se calentó a aproximadamente 85 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró en rotavap a 25 mL. El residuo oleoso obtenido se particionó entre EtOAc (100 mL) y agua (50 mL). Las capas se separaron y luego la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 10-20% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el producto se combinaron y se evaporó bajo presión reducida para dar *6-cloro-2-metil-4-estirilpiridazin-3(2H)-ona* 6 g (67,9 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,878-7,838 (d, *J*=17 Hz, 1H), 7,620-7,560 (m, 2H) 7,412-7,344 (m, 3H) 7,279 (s, 1H) 7,177-7,136 (d, *J*=16 Hz, 1H) 3,809 (s, 3H); MS m/z: 247,1 (M+H)+

Preparación #30: 6-Cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbaldehído:



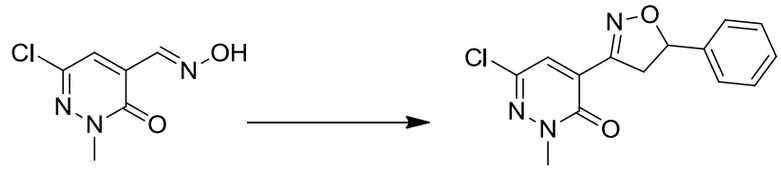
Una mezcla de 6-cloro-2-metil-4-estirilpiridazin-3(2*H*)-ona (6 g, 24,32 mmol, Preparación #29), óxido de osmio(VIII) acuoso 4% (0,1 mL, 1,216 mmol, Alfa-Aeser), 2,6-dimetilpiridina (5,21 g, 48,6 mmol, Aldrich) y periodato de sodio (20,81 g, 97 mmol, Spectrochem) en dioxano acuoso (75%, 80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc (5 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (60-120) eluyendo con 30-50% de EtOAc en hexano para dar *6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbaldehído* 2 g (47,7 %) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,359 (s, 1H), 7,658 (s, 1H), 3,846 (s, 3H); MS m/z :170,9 (M-H)-

Preparación #31: oxima de 6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbaldehído:



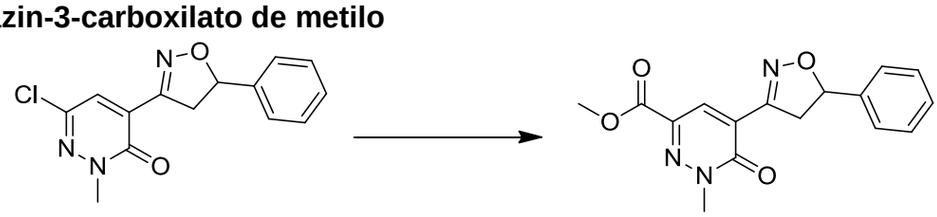
A una solución de 6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbaldehído (2 g, 11,59 mmol, Preparación #30) en MeOH (30 mL) se agregó una solución de clorhidrato de hidroxilamina (0,966 G.13,91 mmol) en agua (5 mL) y se calentó a aproximadamente 70°C durante 1h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido obtenido se recogió mediante filtración para dar *oxima de 6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbaldehído* 1,6 g, (73,6 %) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,316 (s, 1H), 8,092 (s, 1H), 7,675 (s, 1H), 3,651 (s, 3H); MS m/z: 185,7 (M-H)-

Preparación #32: 6-Cloro-2-metil-4-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridazin-3(2*H*)-ona:



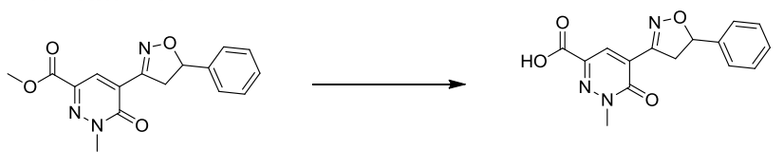
A una mezcla helada de oxima de 6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbaldehído (300 mg, 1,599 mmol**,** Preparación #31**)** y estireno (250 mg, 2,399 mmol, Aldrich) en DCM (15 mL) se agregó solución acuosa de hipoclorito de sodio 5% (5 mL, 1,599 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 mL) y se lavó con agua (10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó lavando con hexano para dar 6-cloro-2-metil-4-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridazin-3(2*H*)-ona 0,250 g (54%) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,816 (s, 1H), 7,400-7,327 (m, 5H), 5,807-5,758 (m, 1H) 4,001-3,927 (m, 1H) 3,773 (s, 3H) 3,627-3,558 (m, 1H); MS m/z : 312,2 (M+H)+;

Preparación #33: 1-metil-6-oxo-5-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo



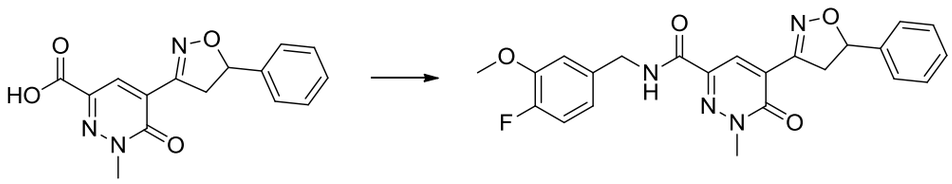
Un recipiente para presión de 100 mL se cargó con 6-cloro-2-metil-4-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridazin-3(2*H*)-ona (200 mg, 0,690 mmol, Preparación #32), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (56,4 mg, 0,069 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (178 mg, 1,381 mmol) y metanol (30 mL). El recipiente se cerró fuertemente, se llenó con CO (80 psi) y y se calentó a aproximadamente 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de CO se liberó cuidadosamente en una campana ventilada. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 50% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el producto se combinaron y se evaporó bajo presión reducida para dar *1-metil-6-oxo-5-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo* 0,150 g (69,4 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ 8,434 (s, 1H), 7,383-7,326 (m, 5H), 5,815-5,765 (m, 1H), 4,003-3,930 (m, 4H), 3,920 (s, 3H), 3,615-3,547 (m, 1H). MS m/z : 314,2 (M+H)+;

Preparación #34: ácido 1-metil-6-oxo-5-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico:



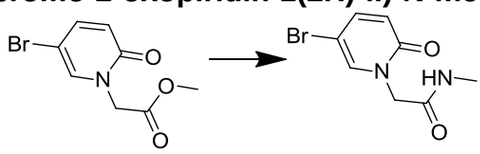
A una solución de 1-metil-6-oxo-5-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,638 mmol, Preparación #33) en una mezcla de metanol (2 mL) y THF (4 mL) se agregó hidróxido de litio (30,6 mg, 1,277 mmol, Spectrochem) disuelto en agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se disolvió en agua (10 mL). Luego se acidificó a pH 2 con HCl 2N y el sólido obtenido se recogió mediante filtración para dar *ácido 1-metil-6-oxo-5-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico* 0,150 g (79 %) as light brown solids. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,8 (s ancho, 1H), 8,122 (s, 1H), 7,405-7,331 (m, 5H), 5,806-5,757 (m, 1H), 3,958-3,886 (m,1H) 3,762 (s, 3H), 3,506-3,441 (m,1H). MS m/z: 298,0 (M-H)-

Ejemplo #4: *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-1-metil-5-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida



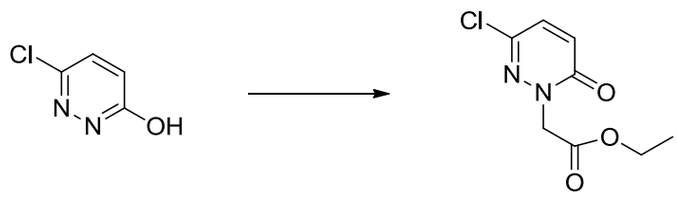
A una solución de ácido 1-metil-6-oxo-5-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (150 mg, 0,501 mmol, Preparación #34) en DMF (4 mL) se agregó (4-fluoro-3-metoxifenil)metanamina (93 mg, 0,601 mmol, WO 2008/083056), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (194 mg, 1,504 mmol, Spectrochem) y HATU (286 mg, 0,752 mmol, Molekule). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. y se detuvo con agua helada (10 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 40-60% de EtOAc en hexano. Las fracciones relevantes que contenían el producto se combinaron y se evaporó bajo presión reducida para dar *N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-1-metil-6-oxo-5-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida* 90 mg,(41,1 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,159 -9,127 (m, 1H), 8,143 (s, 1H), 7,422-7,331 (m, 5H), 7,167-7,117 (m, 2H), 6,886-6,849 (m, 1H), 5,812-5,763 (m, 1H), 4,436-4,420 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,964-3,892 (m,1H) 3,819 (s, 3H), 3,781 (s, 3H), 3,508-3,443 (m, 1H). MS m/z 437,3 (M+H)+;

Preparación #35: 2-(5-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-metilacetamida



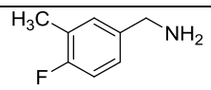
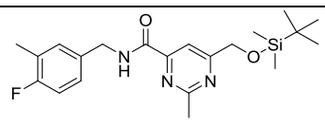
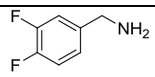
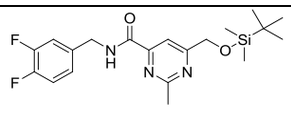
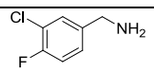
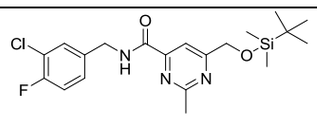
Una solución de 2-(5-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato de metilo (0,5 g, 1,92 mmol, WO 2009134400) en solución de metilamina en THF 2M (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido separado se recogió mediante filtración y se secó bajo vacío para dar *2-(5-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-metilacetamida* como un sólido blanco opaco, 0,35 g (74%), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): 8,09 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 3,0, 9,8 Hz), 6,36 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,47 (2H, s), 2,61 (3H, d, J = 4,9 Hz). ES-MS: 247,1 (M+2H).

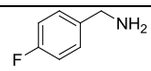
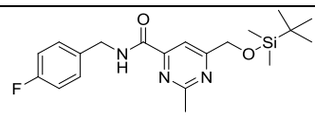
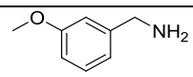
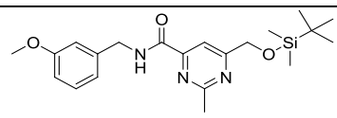
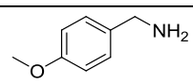
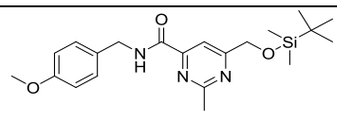
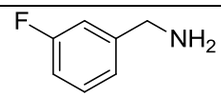
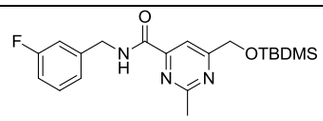
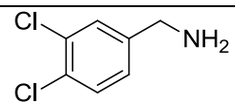
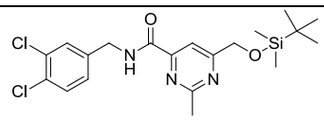
Preparación #36: 2-(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)acetato de etilo:

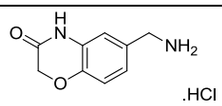
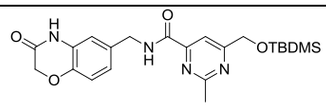
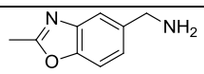
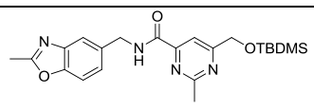
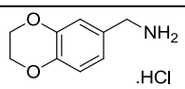
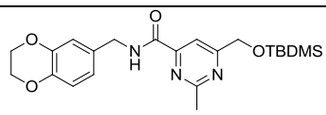
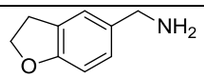
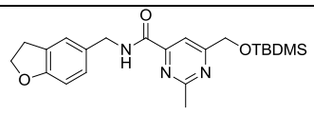


A una solución de 6-cloropiridazin-3-ol (0,5 g, 3,83 mmol, WO2011015629) en DMF (5 mL) se agregó carbonato de potasio (1,059 g, 7,66 mmol, Rankem) seguido por 2-bromoacetato de etilo (0,960 g, 5,75 mmol, Spectrochem). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se detuvo con agua (2 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron en forma sucesiva con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo vacío para dar *2-(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)acetato de etilo* 0,5 g (60,3 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,266-7,236 (d, *J*=12 Hz, 1H), 6,965-6,945 (d, *J*=7,6 Hz, 1H) 4,819 (s, 2H) 4,273-4,230 (m, 2H) 1,309-1,279 (m, 3H); MS m/z = 217,2 (M+H)+.

Tabla A.1 Compuestos preparados usando el Procedimiento General A

Preparación #	**Bencilamina**	**Producto**		MS m/z :$(M+H)^+$.
A.1.1	 Matrix scientific		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,419-9,387 (t, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,240-7,045 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,441-4,425 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 0,936 (s, 9H), 0,119 (s, 6H).	404,3
A.1.2	 Matrix scientific		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,523-9,493 (t, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,478-4,463 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 0,938 (s, 9H), 0,111 (s, 6H)	408
A.1.3	 Matrix scientific		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,539-9,507 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,877 (s, 1H), 7,530-7,531 (m, 1H), 7,370-7,343 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,474-4,458 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 0,934 (s, 9H), 0,117 (s,	424

Preparación #	Bencilamina	Producto		MS m/z :$(M+H)^+$.
			6H).	
A.1.4	 Aldrich		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (t, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 2H), 4,80 (d, 2H), 4,64-4,62 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).	390
A.1.5	 Aldrich		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (t, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (t, *J*=8,4 Hz, 1H),6,96- 6,83 (m, 3H), 4,81 (s, 2H), 4,65 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,13 (s, 6H)	402
A.1.6	 Aldrich		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,33 (t, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,26 (d, 2H, *J*=8,8 Hz), 6,87 (d, 2H, *J*=4,8 Hz), 4,79 (s, 2H), 4,42 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).	402
A.1.7	 Aldrich		1H RMN (400 MHz $CDCl_3$): δ 8,40 (s ancho,1H) 8,20 (s,1H) 7,25 (s,1H) 7,20-6,95 (m, 3H) 4,80 (s, 2H) 4,65 (s, 2H) 2,65 (s, 3H) 1,00 (s, 9H) 0,14 (s, 6H)	390
A.1.8	 Aldrich		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 9,54 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,58-7,57 (m, 2H), 7,33-730 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,48-4,46 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,11 (s, 6H),	440

Preparación #	Bencilamina	Producto		MS m/z :$(M+H)^+$.
A.1.9	 .HCl WO2008/63671		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10,64 (s, 1H), 9,40 (t, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,88 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,39 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).	LC/MS: (Tabla 1, Método d) R_t=3,5 min.
A.1.10	 US2006/173183		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,49 (t, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,34 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,59 (d, *J*=6,4, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).	LC/MS: (Tabla 1, Método d) R_t=4,11 min
A.1.11	 US2010/29835		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ: 9,327 (t, 1H), 7,874 (s, 1H), 6,831-6,784 (s, 3H), 4,81-4,790 (d, *J*=8 Hz, 2H), 4,367-4,351 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,20 (s, 4H), 2,499 (s, 3H), 0,936 (s, 9H), 0,117 (s, 6H).	430,2
A.1.12	 Preparación#26		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (s ancho, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,120-7,100 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6,771-6,750 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,59-4,570 (m, 4H), 3,231-3,189 (t, *J*=8 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,137 (s, 6H)	414,1

Ejemplos preparados con derivados 2-metil-6-(3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo (descritos en la Tabla A.2) usando el Procedimiento General A

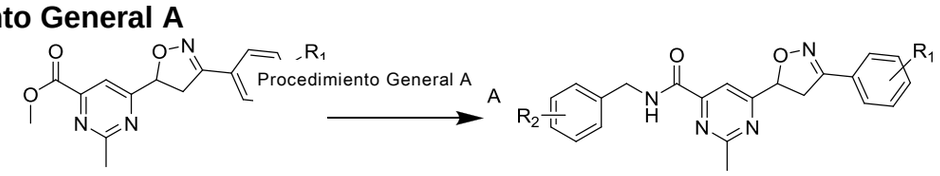


Tabla A.2

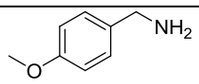
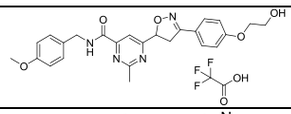
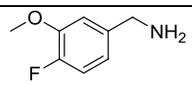
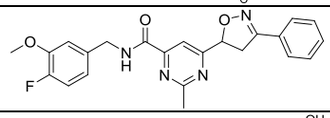
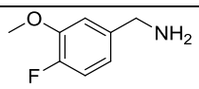
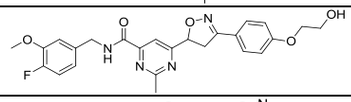
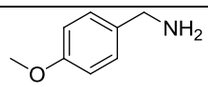
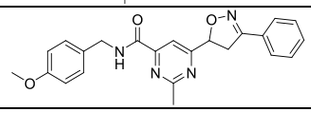
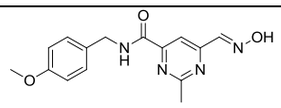
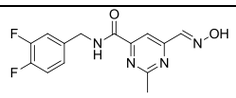
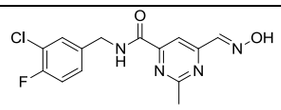
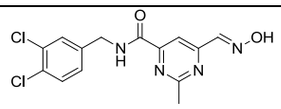
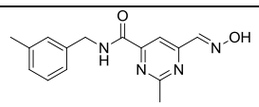
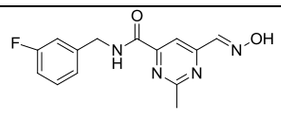
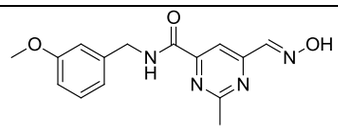
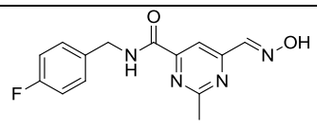
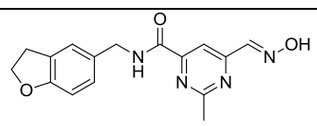
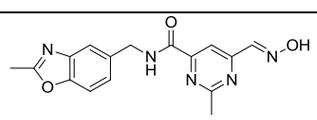
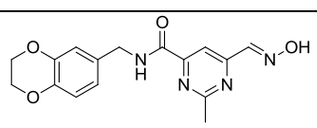
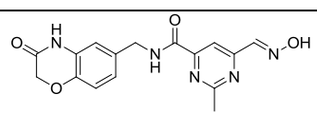
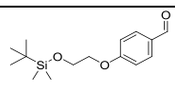
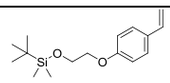
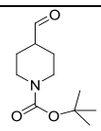
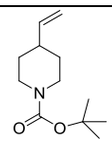
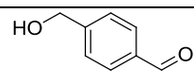
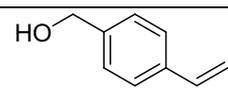
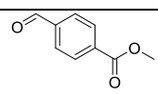
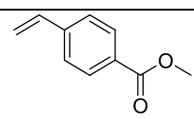
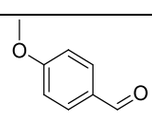
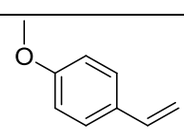
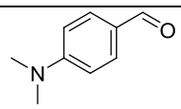
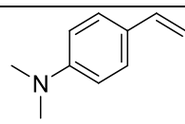
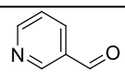
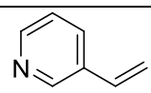
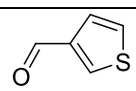
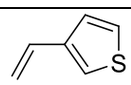
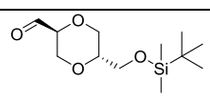
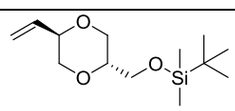
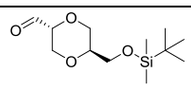
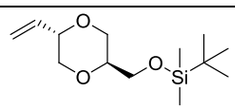
Ejemplo #	Bencilaminas	Producto	LC/MS Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
A.2.8			1,31(b)	463
A.2.9			1,86(b)	420,8
A.2.10			0,71(c)	481,3
A.2.11			1,86(b)	403,3

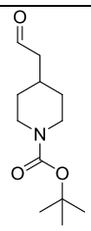
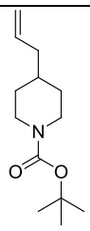
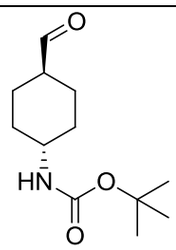
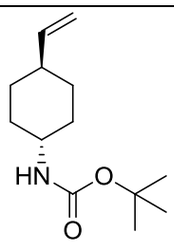
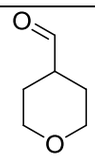
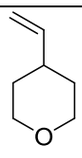
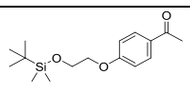
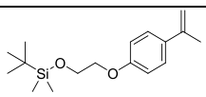
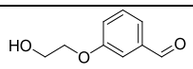
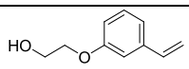
Tabla B.1 Compuestos preparados usando el Procedimiento General B

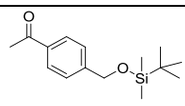
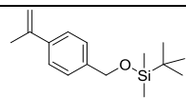
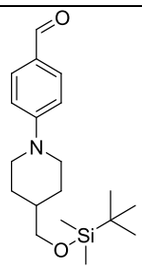
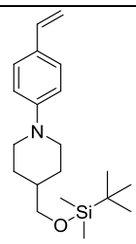
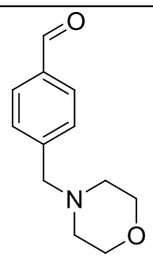
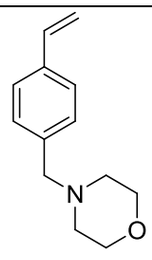
Tabla E.1: Olefinas sintetizadas usando el Procedimiento General E

Preparación #	Producto	Datos analíticos
B.1.1		^{1}H RMN (400 MHz; DMSO) : δ 12,39 (s, 1H), 9,36 (t, 1H), 8,105 (s, 1H), 8,074 (s, 1H), 7,275-7,254 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,890-6,868 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 4,435-4,419 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 3,721 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), MS m/z: 301,4 $(M+H)^+$
B.1.2		^{1}H RMN (400 MHz DMSO)**:** δ 12,40 (s, 1H), 9,53 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 4,48 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), MS**:** m/z 307(M+H)
B.1.3		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,413 (S, 1H), 9,556 (t, 1H), 8,111-8,078 (d, *J*=13,2 Hz, 2H), 7,554-7,538 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,394-7,366 (d, *J*=11,2 Hz, 2H), 4,491-4,475 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,731 (s, 3H), MS:m/z:321,1 (M-H)
B.1.4		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,40 (s, 1H), 9,57 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (d, *J*=3,2 Hz, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 4,49 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), MS**:**m/z 339,1 $(M+H)^+$
B.1.5		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,40 (s, 1H), 9,43 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 4,47 (d, *J*=6 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), MS m/z 283,0 (M-H).
B.1.6		1H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 9,80 (s ancho, 1H) 8,47 (s, 1H) 8,19 (s, 1H) 7,36-7,26 (m, 1H) 7,26-6,98 (m, 3H) 4,68 (s, 2H) 2,77 (s, 3H), MS m/z=289 $(M+H)^+$
B.1.7		1H RMN: (400 MHz, DMSO) :δ 12,40 (s, 1H), 9,44 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,91-6,80 (m, 3H), 4,48 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), MS m/z=301,2 $(M+H)^+$
B.1.8		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1H), 9,50 (t, *J*=6,4 Hz, 1H) 8,10 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,48 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H). MS m/z=289 $(M+H)^+$
B.1.9		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 12,39 (s, 1H), 9,336-9,320 (m, 1H), 8,104 (s, 1H), 8,075 (s, 1H), 7,205 (s, 1H), 7,068-7,048 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6,698-6,677 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,507-4,463 (t, *J*=8,8 Hz, 2H), 4,411-4,395 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,156-3,112 (t, *J*=8,8, 2H), 2,71(s, 3H), MS m/z=312,2 $(M+H)^+$
B.2.0		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1H), 9,43 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,10 (d , *J*=11,2 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 4,47 (d, *J*=6 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), MS m/z : 283,0 (M-H)
B.2.1		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,360 (t, 1H), 8,104-8,070 (d, *J*=13,6 Hz, 2H), 6,834-6,787 (d, *J*=18,8 Hz, 3H), 4,378-4,362 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,200 (s, 4H), 2,715 (s, 3H), MS: m/z: 329,3 $(M+H)^{+\cdot}$
B.2.2		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,4 (s, 1H), 10,64 (s,1H), 9,43 (t, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,88 (m, 3H), 4,51 (s, 2H) 4,40 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), LC/MS (Tabla 1, método d) R_t= 2,64 min.

Prep. #.	Compuesto carbonilo	Producto	Datos analíticos	Referencia/fuente de compuesto carbonilo
E.1.1			^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,350-7,342 (d, *J*=3,2 Hz, 2H), 6,882-6,875 (d, *J*=2,8 Hz, 2H), 6,857-6,692 (m, 1H), 5,625-5,581 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,132-5,104 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 4,052-3,954 (m, 4H), 0,909 (s, 9H), 0,1 (s, 6H), MS m/z: 279,3 $(M+H)^+$.	*European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 4235-4243, 2009.
E.1.2			^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) :δ 5,827-5,785 (m, 1H), 5,033-4,927 (m, 2H), 3,935-3,905 (m, 2H), 2,73-2,666 (m, 2H), 2,128-2,113 (m, 1H), 1,616-1,612 (m, 2H), 1,387 (s, 9H), 1,179-1,087 (m, 2H). MS m/z: 212 $(M+H)^+$.	*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11, 491-494, 2001
E.1.3			^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 7,435-7,414 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,297-7,277 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 6,751-6,680 (m, 1H), 5,820-5,776 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 5,232-5,203 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 5,1872-5,173 (s ancho, 1H), 4,490-4,476 (m, 2H).	WO 2008154642
E.1.4			^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 7,945-7,924 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,635-7,613 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,860-6,787 (m, 1H), 6,027-5,982 (d, *J*=18 Hz, 1H), 5,449-5,421 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 3,850 (s, 3H)	Aldrich
E.1.5			^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,356-7,253 (m, 2H), 6,870-6,696 (m, 2H), 6,670-6,626	Aldrich

Prep. #.	Compuesto carbonilo	Producto	Datos analíticos	Referencia/fuente de compuesto carbonilo
			(m, 1H), 5,628-5,584 (d, *J*= 17,6 Hz, 1H), 5,134-5,107 (d,*J*=10,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H). MS m/z: 135,2 $(M+H)^+$.	
E.1.6			^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,308-7,297 (d, *J*=4,4 Hz, 2H), 6,686-6,673 (d, *J*= 5,2 Hz, 2H), 6,638-6,594 (m, 1H), 5,557-5,511(d, *J*=18,4 Hz, 1H), 5,027-4,998 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 2,952 (s, 6H). MS m/z:148,1 $(M+H)^+$.	Comercial (Loba)
E.1.7			^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,623 (s, 1H), 8,496-8,483 (t, *J*=3,6 Hz 1H), 7,740-7,720 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,272-7,242 (m, 1H), 6,745-6,673 (m, 1H), 5,853-5,809 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,398-5,371 (d, *J*=10,8 Hz, 1H). MS m/z: 106,1 $(M+H)^+$.	Aldrich
E.1.8			^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) :δ 7,526-7,360 (m, 3H), 6,760-6,690 (m, 1H), 5,674-5,627 (d, *J*=18,8 Hz, 1H), 5,194-5,164 (d, *J*=12 Hz, 1H).	Aldrich
E.1.9			^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,76-5,68 (m, 1H), 5,36-5,32 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,23-5,20 (d, *J*=10,8, 1H), 4,00-3,34 (m, 8H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).	Preparación #11
E.1.10			^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,76-5,68 (m, 1H), 5,36-5,32 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,23-5,20 (d, *J*=10,8, 1H), (4,00-3,34 (m, 8H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).	Preparación #11

Prep. #.	Compuesto carbonilo	Producto	Datos analíticos	Referencia/fuente de compuesto carbonilo
E.1.11			^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 5,82-5,74 (m, 1H), 5,029-4,98 (m, 2H), 3,92-3,89 (d, *J*=12,4 Hz, 2H), 2,669-2,50 (m, 2H), 1,979-1,94 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,48-1,45 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,012-0,83 (m, 2H)	*Journal of Medicinal Chemistry*, 48 (6), 2100-2107, 2005.
E.1.12			^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 6,702-6,684 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 5,791-5,764 (m, 1H), 4,988-4,948 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,896-4,871 (d, *J*=10 Hz, 1H), 3,149-3,131 (m, 1H), 1,789-1,672 (m, 5H), 1,369 (s, 9H), 1,181-1,065 (m, 4H). MS m/z: 224 (M-H).	EP1961744 A1 .
E.1.13			^{1}H RMN (400 MHz,DMSO) :δ 5,835-5,750 (m, 1H), 4,983-4,958 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4,954-4,927 (d, *J*=10,8 Hz 1H), 3,858-3,823 (dd, *J*=2,4 Hz, 2H), 3,348-3,285 (m, 2H), 2,196-2,184 (m, 1H), 1,326-1,283 (m, 4H).	WO 2006074003
E.1.14			^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) :δ 7,25-6,80 (m, 4H), 5,35 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,052-4,040 (d, *J*=4,8 Hz, 2H), 3,986-3,973 (d, *J*=5,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 0,913 (s, 9H), 0,104 (s, 6H), MS m/z: 293,3 $(M+H)^+$.	*Journal of Medicinal Chemistry* 526394-6401, 2009
E.1.15			^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) :δ 7,258 (s, 1H), 7,035-6,813 (m, 3H), 6,718-6,647 (m, 1H) 5,761-5,717 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,269-5,242 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 4,103-4,091 (d, *J*=4,8 Hz, 4H),	*Chemistry A European Journal*, 12223-12233, 2009

Prep. #.	Compuesto carbonilo	Producto	Datos analíticos	Referencia/fuente de compuesto carbonilo
			MS m/z:165,4 $(M+H)^+$.	
E.1.16			^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) :δ 7,484-7,464 (d, *J*=8,0 Hz, 2H,), 7,290-7,270 (d, *J*=8,0 Hz, 2H,), 5,41 (s, 1H), 5,075 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,098 (s, 3H), 0,904 (s, 9H), 0,078 (s, 6H), MS m/z: 263,2 $(M+H)^+$.	*Tetrahedron Letters*, 46, 1971-1973, 2005.
E.1.18			^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 7,294-7,272 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,891-6,896 (d, *J*=8,8 Hz 2H), 6,630-6,559 (m, 1H), 5,598-5,555 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 5,030-5,001 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 3,749-3,717 (d, *J*=12,8 Hz, 2H), 3,465-3,450 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 2,680-2,645 (m, 2H), 1,730-1,700 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 2,590-2,497 (m, 1H), 1,286-1,217 (m, 2H), 0,870 (s, 9H), 0,035 (s, 6H). MS m/z: 332,3 $(M+H)^+$.	*Tetrahedron*, 57, 4781-85,2001
E.1.19			^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 7,431-7,411 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,286-7,265 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,751-6,680 (m, 1H), 5,822-5,778 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,243-5,216 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 3,574-3,439 (m, 6H), 2,333-2,270 (m, 4H). MS m/z: 204 $(M+H)^+$.	*Journal of Organic Chemistry*, 70, 5571-5578, 2005

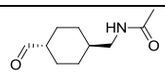
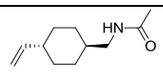
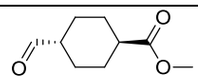
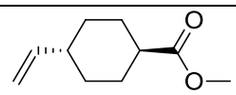
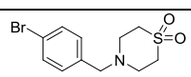
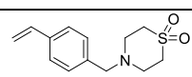
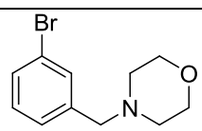
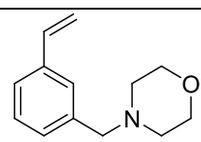
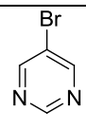
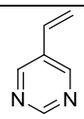
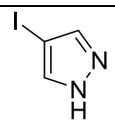
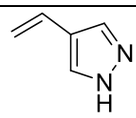
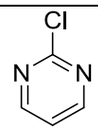
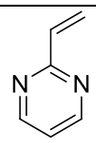
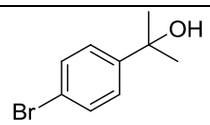
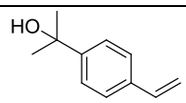
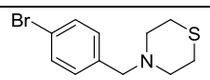
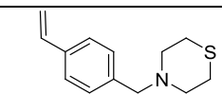
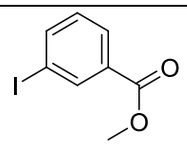
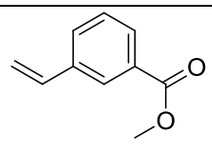
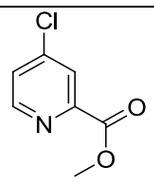
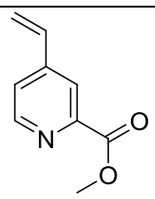
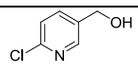
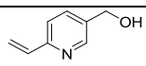
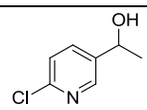
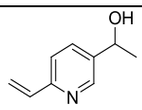
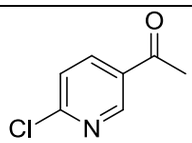
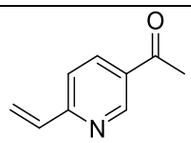
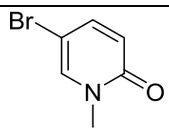
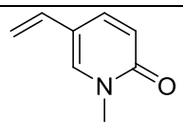
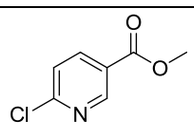
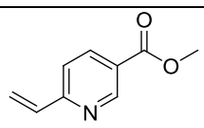
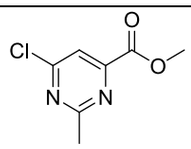
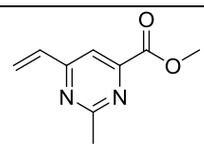
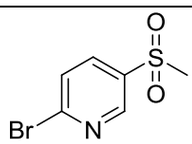
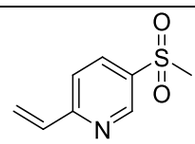
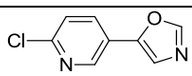
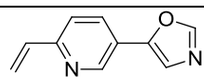
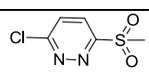
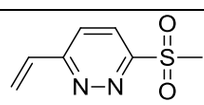
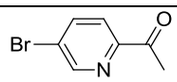
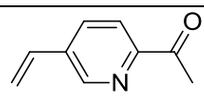
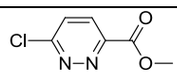
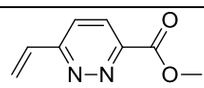
Prep. #.	Compuesto carbonilo	Producto	Datos analíticos	Referencia/fuente de compuesto carbonilo
E.1.20			^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 6,786 (s,1H), 5,789-5,713 (m, 1H), 5,729-5,713 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 5,009-5,005 (d, *J*=1,6 Hz,1), 2,758-2,743 (d, *J*=6 Hz, 2H), 1,86-1,85 (m, 1H), 1,705-1,680 (d, *J*=10 Hz, 2H), 1,439-1,431 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,317-1,289 (d, *J*=11,2 Hz, 2H), 1,27-1,23 (m, 2H), 1,02-0,963 (m, 2H), MS m/z=240,1 (M+H)	WO 2007002126
E.1.21			^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 5,80 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,15 (m, 2H). IR: (Éster C=O str) (1734) cm^{-1}	EP1772454 A1

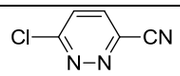
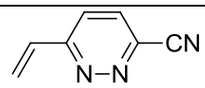
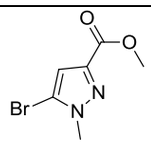
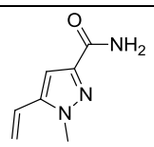
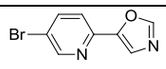
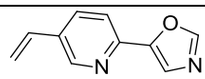
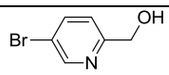
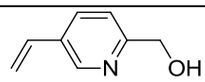
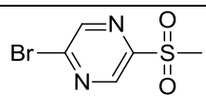
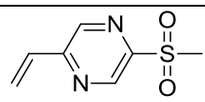
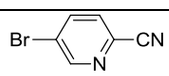
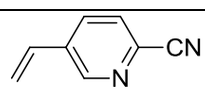
Tabla F.1: Olefinas preparadas por medio del Procedimiento General F.

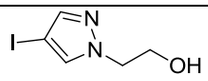
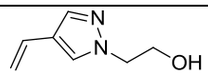
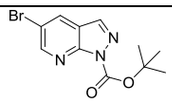
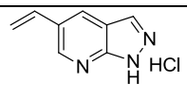
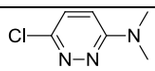
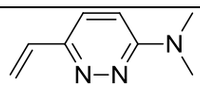
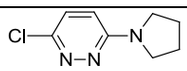
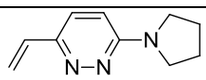
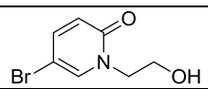
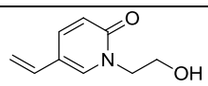
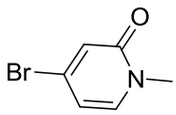
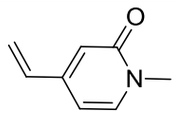
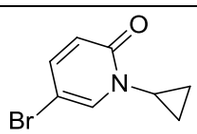
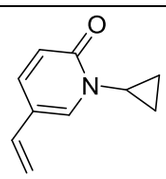
Preparación #	Compuesto halo	Producto (Olefina)	Referencias/fuente de compuesto halo	Datos analíticos	Método
F.1.1			WO 2009151598	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) :δ 7,542-7,521 (m, 2H), 7,449-7,429 (m, 2H), 6,759-6,715 (m, 1H), 5,834-5,790 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,255-5,227 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 3,643 (s, 2H), 3,099-3,086 (m, 4H), 2,869-2,844 (m, 4H) MS m/z : 252 (M+H)$^+$.	I
F.1.2			*Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 12, 2989-2992, 2002.	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) :δ 7,375-7,207 (m, 4H), 6,767-6,696 (m, 1H), 5,840-5,794 (d, *J*=18,5 Hz, 1H,), 5,266-5,239 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 3,578-3,555 (m, 4H), 3,451 (s, 2H), 2,498-2,333 (m, 4H). MS m/z : 204,1 (M+H)$^+$.	I

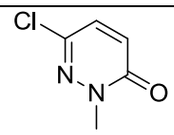
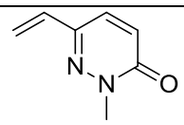
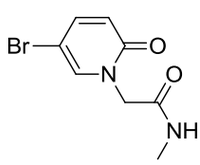
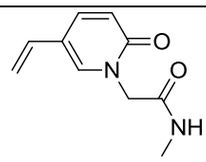
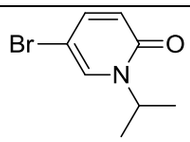
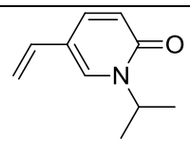
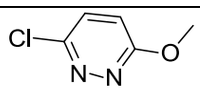
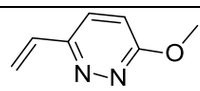
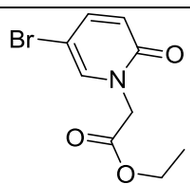
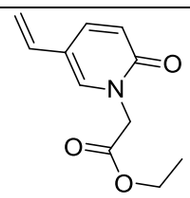
Preparación #	Compuesto halo	Producto (Olefina)	Referencias/fuente de compuesto halo	Datos analíticos	Método
F.1.3			Aldrich	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) :δ 9,103 (s, 1H), 8,766 (s, 2H), 6,698-6,627 (m, 1H), 5,956-5,911 (d, *J*=18 Hz, 1H), 5,533-5,505 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), MS m/z : 107,2 $(M+H)^+$.	I
F.1.4			Aldrich	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) :δ 7,643 (s, 2H), 6,620-6,549 (m, 1H), 5,530-5,486 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,126-5,099 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), MS m/z : 95,1 $(M+H)^+$.	I
F.1.5			Aldrich	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) :δ 8,772-8,760 (d, *J*=4,8 Hz), 2H), 7,361-7,337 (m, 1H), 6,828-6,759 (m, 1H), 6,542-6,499 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 5,736-5,710 (d, *J*= 10,4 Hz, 1H).	I
F.1.6			*Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 3368-3383, 1995	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) :δ 7,441-7,376 (m, 4H), 6,741-6,669 (m, 1H), 5,800-5,755 (d, *J*= 18 Hz, 1H), 5,216-5,190 (d, *J*= 10,4Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 1,40 (s, 6H).	I
F 1,7			WO 2009151598	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 7,425-7,405 (d, *J*=8,0 Hz 2H,), 7,69-7,249 (d, *J*=8,0 Hz 2H,), 6,749-6,678 (m, 1H), 5,818-5,772 (d, *J*=18,4 Hz, 1H), 5,241-5,213 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 3,473 (s, 2H), 2,599 (s, 8H), MS m/z : 219,9 $(M+H)^+$.	I
F 1,8			Aldrich	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) :δ 8,011 (s, 1H), 7,878-7,776 (m, 2H), 7,551-7,511 (m, 1H), 6,870-6,799 (m, 1H), 5,950-5,906 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,373-5,346 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).	I
F.1.9			Apollo Scientific	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,696-8,683 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 8,147 (s, 1H), 7,445-7,436 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 6,767-6,696 (m, 1H), 6,100-6,056 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,601-5,575 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,024	I

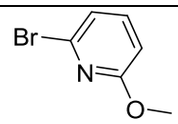
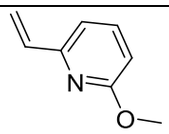
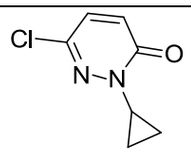
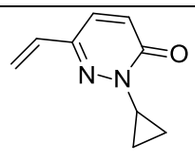
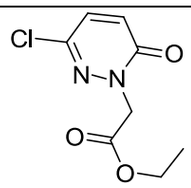
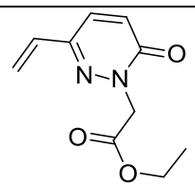
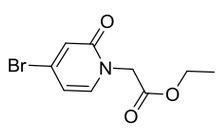
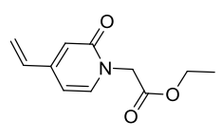
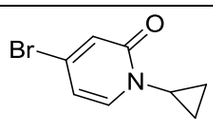
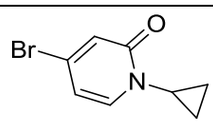
Preparación #	Compuesto halo	Producto (Olefina)	Referencias/fuente de compuesto halo	Datos analíticos	Método
				(s, 3H), MS m/z : 164,3 $(M+H)^+$.	
E.1.10			*Org Lett., 7(14)*, 2965-2967, 2005	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 8,479 (s, 1H), 7,704-7,688 (d, *J*=6,4 Hz 1H), 7,471-7,456 (d, *J*=6,0 Hz 1H), 6,827-6,806 (m, 1H), 6,212-6,177 (d, *J*=14 Hz, 1H), 5,439-5,417 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,300 (m, 1H), 4,524 (d, *J*=4,4 Hz, 2H), MS m/z : 136 $(M+H)^+$.	II
F.1.11			6-cloronicotinaldehído *Org Lett., 7(14)*, 2965-2967, 2005 se redujo usando el Procedimiento General K	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,55 (s, 1H), 7,912-7,810 (m, 2H), 6,858-6,787 (m, 1H), 6,205-6,159 (d, *J*=18,4 Hz, 1H), 5,491-5,464 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 4,969-4,954 (m, 1H), 4,396 (s ancho, 1H), 1,537-1,520 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), MS m/z : 150 $(M+H)^+$.	II
F.1.12			US, 2007/0027184A1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 9,12 (s, 1H), 8,214-8,188 (d, *J*=8,4 Hz 1H), 7,447-7,426 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,912-6,841 (m, 1H), 6,385-6,341 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,658-5,631 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 2,635 (s, 3H), MS m/z : 148,1 $(M+H)^+$.	II
F.1.13			WO 2009134400	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,591-7,585 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,237-7,231 (s, 1H), 6,601-6,577 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 6,441-6,370 (m, 1H), 5,481-5,437 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,144-5,117 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 3,548 (s, 3H), MS m/z : 136 $(M+H)^+$.	II
F.1.14			Aldrich	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 9,168 (s, 1H), 8,261-8,256 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,416-7,396 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,903-6,834 (m, 1H), 6,367-6,325 (d, *J*= 16,8 Hz, 1H), 5,640-5,613 (d,	II

Preparación #	Compuesto halo	Producto (Olefina)	Referencias/fuente de compuesto halo	Datos analíticos	Método
				J=10,8 Hz, 1H), 3,951 (s, 3H), MS m/z : 164,1 $(M+H)^+$.	
F.1.15			WO2009016498	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,82 (s, 1H), 6,837-6,767 (m, 1H), 6,562-6,518 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,799-5,772 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 4,031 (s, 3H), 2,834 (s, 3H), MS m/z: 179 $(M+H)^+$	I
F.1.16			*Bioorganic Medicinal Chemistry*, 13, 1805-1809, 2005.	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) :δ 9,089 (s, 1H), 8,184-8,157 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,512-7,491 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,925-6,858 (m, 1H), 6,449-6,405 (d, *J*=16,4 Hz 1H), 5,728-5,701 (d, *J*= 10,8 Hz, 1H), 3,110 (s, 3H). MS m/z : 184,0 $(M+H)^+$.	II
F.1.17			Preparación # 21	^{1}H RMN: (400 MHz,$CDCl_3$) δ: 8,8 (d, *J*=2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (dd , *J*=8,4 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 6,28 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 5,56 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), m/z: 173 MS (M+H)+	II
F.1.18			US 20110021531	^{1}H RMN: (400 MHz,$CDCl_3$)δ: 8,1 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,8 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,5 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,91 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 3,4 (s, 3H), MS m/z: 185,1 (M+H)+	II
F.1.19			Tetrahedron, 2008, 64, 3794-3801	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) :δ 8,7 (d, *J*=2 Hz, 1H), 7,9 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), MS m/z: 148,1 (M+H)+	II
F.1.20			WO 2007/143823	^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO) : δ 8,21-8,189 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,143-8,121 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,127-7,155 (m, 1H), 6,508-6,552 (m, 1H), 5,850-5,877 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), MS m/z: 165,1 (M+H)+	II

Preparación #	Compuesto halo	Producto (Olefina)	Referencias/fuente de compuesto halo	Datos analíticos	Método
F.1.21			J. Med. Chem. 2007, 50, 3086-3100	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,784-7,767 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,701-7,679 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,133-7,016 (m, 1H), 6,514-6,469 (d, *J*=18 Hz, 1H), 5,924-5,897 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), MS m/z : 132 $(M+H)_+$	II
F.1.22			WO 2010/045188	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) :δ: 6,92 (s, 1H), 6,59 (t, 1H), 5,78 (d, *J*=16, Hz 1H),5,46 (d, *J*=11,6 Hz, 1H). 4,39 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,39 (t, 3H), MS m/z: 181 $(m+H)^+$.	L (Método-2) & II
F.1.23			Preparación # AD.2	^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 8,719 (d, *J*=2 Hz 1H), 8,5 (s,1H), 8,08 (dd, *J*=8 Hz, 1H), 7,806 (s, 1H), 7,7 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,07 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,48 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), MS m/z =173,1 $(M+H)^+$	II
F.1.24			*Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20(19), 5781-5786.	^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO) δ 8,5 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,9 (dd, *J*=8 Hz, 1H), 7,4 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,95 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,4 (m, 1H), 5,36 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 4,5 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), MS m/z : 136,1 $(M+H)^+$	II
F.1.25			PCT 2009099080	^{1}H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,2 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 6,593-6,551 (d, *J*=16,8 Hz, 1H), 5,868-5,841 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 3,2 (s, 3H), MS m/z=185 $(M+H)^+$.	II
F.1.26			*BMCL* 2006,16,1277-1281	^{1}H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,7 (s, 1H), 7,84 (dd, *J*=8 Hz 1H), 7,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,00 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,61 (d, *J*=10,4 Hz, 1H),MS m/z=131,1 $(M+H)^+$.	II

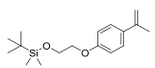
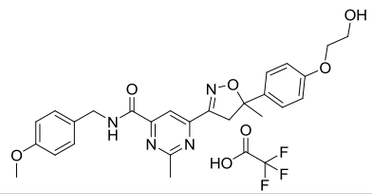
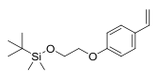
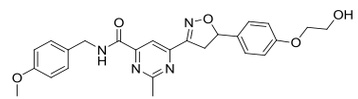
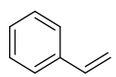
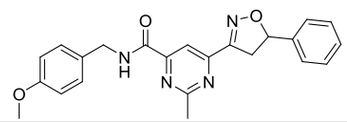
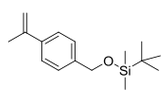
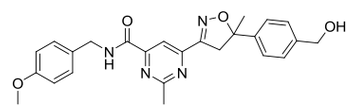
Preparación #	Compuesto halo	Producto (Olefina)	Referencias/fuente de compuesto halo	Datos analíticos	Método
F.1.27			WO 2008088881	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,78 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,55-6,48 (m, 1H), 5,47-5,42 (d, *J*=19,2 Hz, 1H), 5,00-4,97 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 4,87 (t, *J*=5,2 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,72-3,70 (q, 2H), MS m/z: 139,1 $(M+H)^+$.	II
F.1.28			Preparación #23 & Procedimiento General G	^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 13,66 (s, 1H) 8,698-8,693 (d, *J*=2 Hz, 1H) 8,316-8,311 (d, *J*=2 Hz, 1H) 8,144-8,140 (d, *J*=1,6 Hz, 1H) 6,8 (m, 1H) 5,976-5,932 (d, *J*=17,6 Hz, 1H) 5,330-5,300 (d, *J*=12 Hz, 1H), MS m/z: 146,2 $(M+H)^+$.	I
F.1.29			*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2000, 37, 1591-1596.	^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,664-7,640 (d, *J*=9,6, 1H), 7,079-7,055 (d, *J*=9,6, 1H), 6,879-6,807 (m, 1H), 5,996-5,951 (d, *J*=18, 1H), 5,393-5,365 (d, *J*=11,2, 1H), 3,083 (s, 1H), MS m/z: : 150 $(M+H)^+$.	II
F.1.30			US4,104,385	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO):δ 7,65 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 6,8 (m, 2H), 5,97 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,36 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 3,48 (t, *J*=6,4 Hz, 4H), 1,98 (m, 4H). MS m/z: 176,1 $(M+H)^+$.	II
F.1.31			WO 2009134400	LC/MS (Véase Tabla 1 Método d) R_t=0,20, m/z: 166,2 $(M+H)^+$.	II
F.1.32			Combi blocks	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO)δ 7,233-7,216 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 6,577-6,479 (m, 2H), 6,302-6,280 (dd, *J*=7 Hz,6, 1H), 5,85-5,806 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,481-5,454 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), LC/MS: (Tabla 1, Método-e) Rt: 2,336 min.	II
F.1.33			WO 2009134400	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7,560-7,530 (dd, *J*=9,6 Hz, 1H),7,224-7,218 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 6,606-6,552 (dd, *J*=12,4 Hz, 1H), 6,440 (m, 1H), 5,465-5,421(d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,135-5,107	II

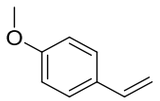
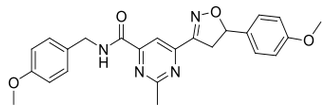
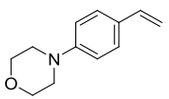
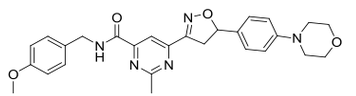
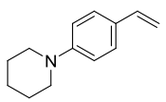
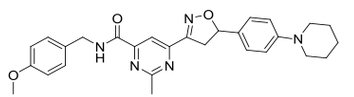
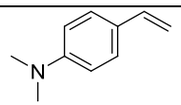
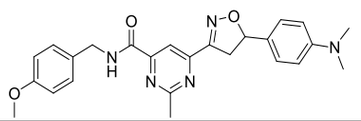
Preparación #	Compuesto halo	Producto (Olefina)	Referencias/fuente de compuesto halo	Datos analíticos	Método
				(d, *J*=11,2 Hz, 1H), 3,346 (m, 1H) 1,16 (m, 2H), 0,897 (m, 2H); LC/MS (Tabla 1, Método d) Rt: 2,42 min	
F.1.34			WO 2011015629	^{1}H RMN: (400 MHz,$CDCl_3$) δ :7,489-7,465 (d, *J*=9,6, 1H), 6,936-6,911 (d, *J*=10 Hz,1H), 6,72-6,52 (m, 1H), 5,808-5,763 (d, *J*=18 Hz, 1H), 5,521-5,493 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), MS m/z=137,1 $(M+H)^+$	II
F.1.35			Preparación #35	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) :δ 8,087 (s ancho, 1H), 7,774-7,768 (d, *J*=2,4 Hz, 1H),7,751-7,745 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,502-6,390 (m, 2H), 5,575-5,531 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,097-5,070 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), MS m/z=192,8 $(M+H)^+$.	II
F.1.36			WO 2009134400	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,551-7,544 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 7,234-7,228 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,596-6,573 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 6,457-6,13 (m, 1H), 5,476-5,432 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,28-5,23 (m, 1H), 5,141-5,113 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 1,371-1,354 (m, 6H), LC/MS (Tabla 1 Método e) Rt: 2,53 min	II
F.1.37			WO 2006004589	^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3): δ 7,553-7,530 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,028-6,941 (m, 2H), 6,063-6,019 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,577-5,549 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 4,142 (s, 3H); MS m/z : 137,1 (M+H)+.	II
F.1.38			WO 2009134400	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7,818-7,789 (dd, *J*=2,4 Hz, 9,3 Hz, 1H), 7,747-7,741 (m, 1H), 6,495-6,424 (m, 2H), 5,600-5,556 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,125-5,097 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 4,668	I

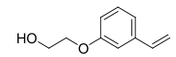
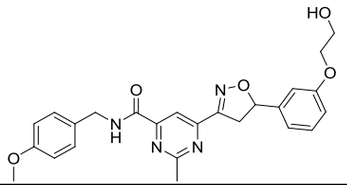
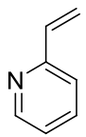
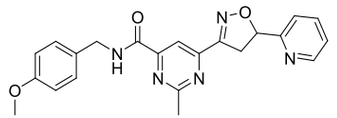
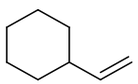
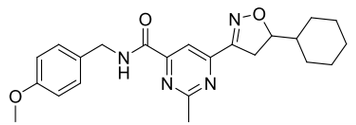
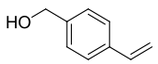
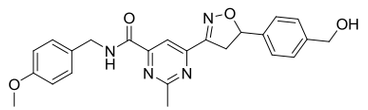
Preparación #	Compuesto halo	Producto (Olefina)	Referencias/fuente de compuesto halo	Datos analíticos	Método
				(s, 2H), 4,169-4,116 (m, 2H), 1,222-1,174 (m, 3H); MS m/z : 208,2 (M+H)+.	
F.1.39			WO 2010010017	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7,687-7,648, (dd, *J*=7,3 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,014-6,996 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,773-6,695 (m, 2H), 6,266-6,219 (dd, *J*=1,9 Hz, 17,1 Hz, 1H) 5,440-5,408 (dd, *J*= 1,9 Hz, 10,7 Hz, 1H), 3,875 (s, 3H). LC/MS (Tabla 1 Método e) Rt: 3,107 min	I
F.1.40			WO 2009134387	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,442-7,417 (d, *J*=10 Hz, 1H), 6,922-6,899 (m, 1H), 6,627-6,555 (m, 1H), 5,781-5,737 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,494-5,466 (d, *J*= 11,2 Hz, 1H), 4,179-4,120 (m, 1H), 1,171-1,121 (m, 2H), 1,035-0,991 (m, 2H). MS m/z : 163,0 (M+H)+.	II
F.1.41			Preparación #36	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,529-7,504 (d, *J*=10 Hz, 1H), 6,969-6,944 (d, *J*= 10 Hz, 1H), 6,645-6,573 (m,1H), 5,823-5,777 (d, *J*= 18,4H z, 1H), 5,549-5,521 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 4,865 (s, 1H), 4,272-4,219 (m, 2H), 1,308-1,259 (m, 3H). MS m/z : 209,0 (M+H)+.	II
F.1.42				^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,044-8,033 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 7,544-7,527 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 6,621-6,550 (m, 1H), 6,467-6,443 (dd, *J*=9,6 Hz, 1H), 6,337-6,332 (d, *J*=2 Hz, 1H), 6,021-5,977 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,522-5,494 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 4,463 (s, 2H), 2,510-2,505 d, *J*=2 Hz, 3H). MS m/z : 193,2 (M+H)+.	I
F.1.43				^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,4722-7,454 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,603-6,531 (m, 1H), 6,402-6,379 (m,	I

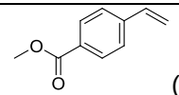
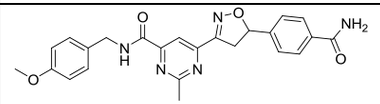
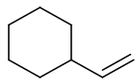
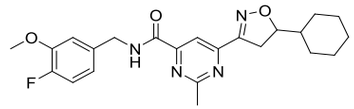
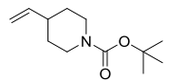
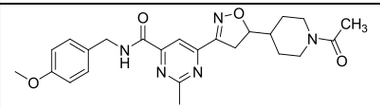
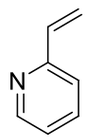
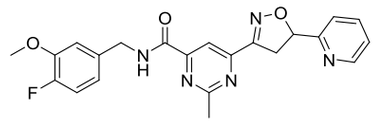
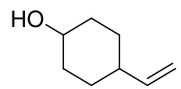
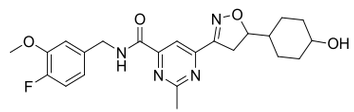
Preparación #	Compuesto halo	Producto (Olefina)	Referencias/fuente de compuesto halo	Datos analíticos	Método
				1H), 6,324 (s,1H), 5,995-5,951 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,501-5,474 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 3,305-3,287 (m, 1H), 1,070-0,990 (m, 4H); MS m/z : 162,2 (M+H)+.	

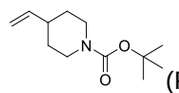
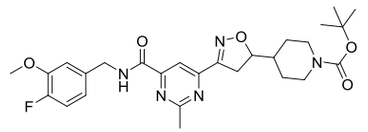
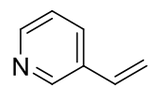
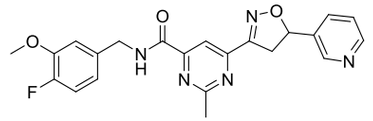
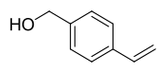
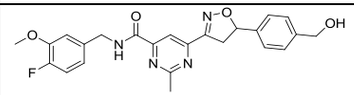
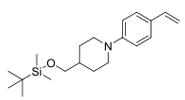
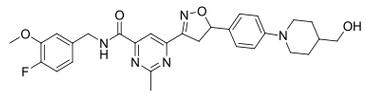
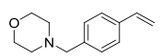
Tabla G.1 Ejemplos de isoxazolinas preparadas por medio del Procedimiento General G

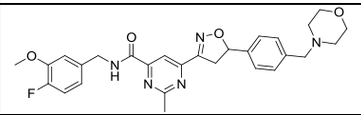
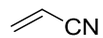
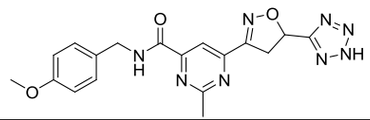
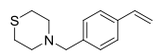
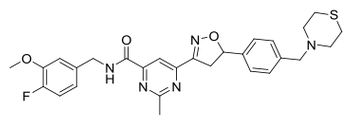
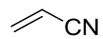
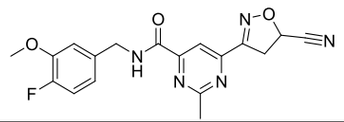
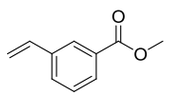
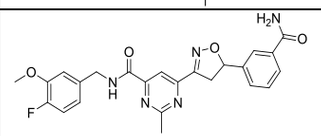
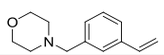
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.1	 (Preparación #E.1.14)	2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(4-(2-Hidroxietoxi)fenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1 & B (paso#1)	1,78 (b)	477,5
G.1.2	 (Preparación # E.1.1)	6-(5-(4-(2-Hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1& B (paso#1)	1,45 (b)	463,3
G.1.3	 Aldrich	*N*-(4-Metoxibencil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,93 (b)	403,4
G.1.4	 (Preparación # E.1.16)	6-(5-(4-(Hidroximetil)fenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1& B (paso#1)	1,73 (b)	447,4

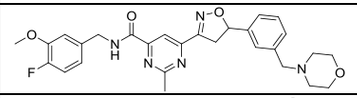
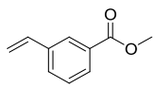
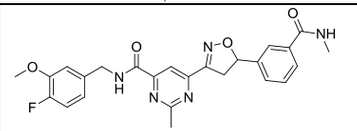
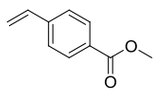
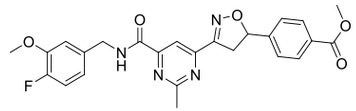
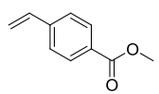
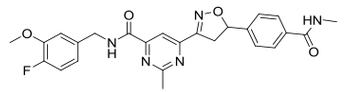
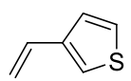
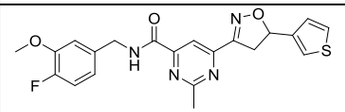
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G 1,5	 (Preparación # E.1.5)	*N*-(4-Metoxibencil)-6-(5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	1,90 (b)	433,3
G.1.6		*N*-(4-Metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-morfolinofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	2,21 (a)	488,4
G.1.7		*N*-(4-Metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(piperidin-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,65 (b)	486,3
G.1.8	 (Preparación # E.1.6)	6-(5-(4-(Dimetilamino)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	1,87 (b)	446,3

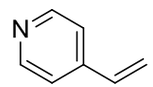
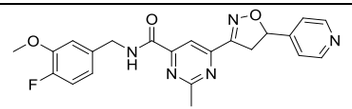
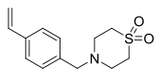
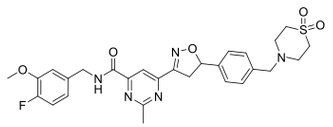
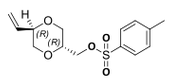
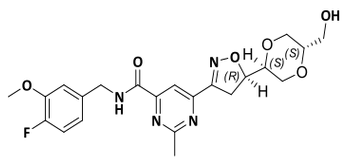
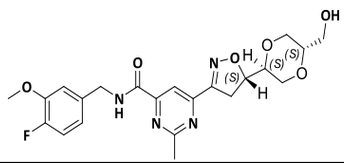
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.9	 (Preparación # E.1.15)	6-(5-(3-(2-Hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	1,71 (b)	463,3
G.1.10	 Aldrich	*N*-(4-Metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,67 (b)	404,3
G.1.11	 Aldrich	6-(5-Ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-2	1,69 (b)	409,4
G.1.12	 (Preparación # E.1.3)	6-(5-(4-(Hidroximetil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	1,67 (b)	433,2
G.1.13		6-(5-(4-Carbamoilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-		G -1&R	1,55 (b)	446,4

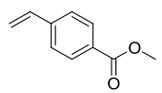
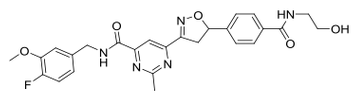
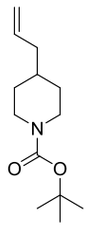
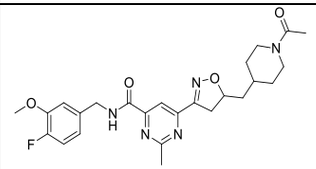
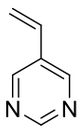
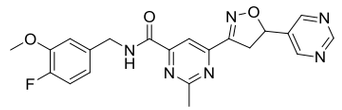
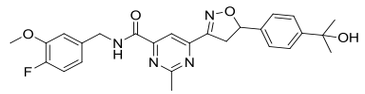
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
	 (Preparación # E.1.4)	metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida				
G.1.14	 Aldrich	6-(5-Ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2	2,09 (b)	427,2
G.1.15	 (Preparación # E.1.2)	6-(5-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G- 2, K & L	1,57 (b)	452,2
G.1.16	 Aldrich	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	3,14 (b)	422,2
G.1.17	 (EP 897928 A1)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-hidroxiciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	2,42 (c)	443,3

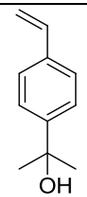
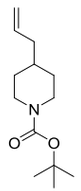
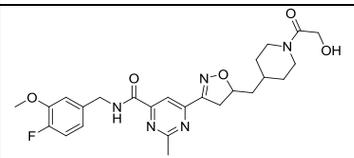
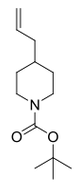
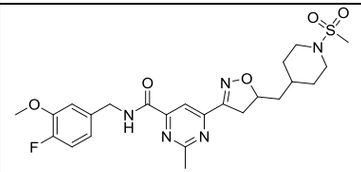
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.18	 (Preparación # E.1.2)	4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo		G -2		528,2
G.1.19	 (Preparación # E.1.7)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,72 (c)	422,2
G.1.20	 (Preparación # E.1.3)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(hidroximetil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	0,79 (c)	451,2
G.1.21	 (Preparación # E.1.18)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1& B(paso#1)	1,60 (c)	534,3
G.1.22	 (Preparación # E.1.19)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(morfolinometil)fenil)-4,5-		G-1	1,44 (c)	520,3

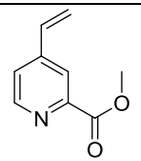
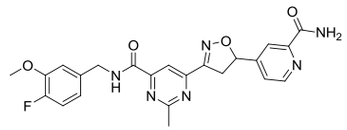
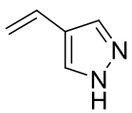
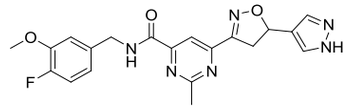
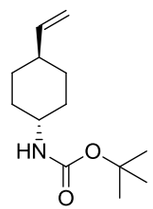
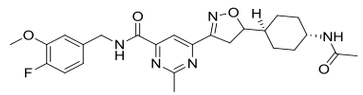
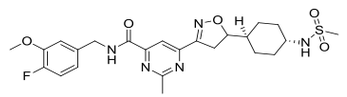
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
		dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida				
G.1.23	 (Spectrochem)	6-(5-Ciano-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1&T	1,42 (c)	395,2
G.1.24	 (Preparación #F.1.7)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(tiomorfolinometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	4,54 (c)	536,2
G.1.25	 (Spectrochem)	6-(5-Ciano-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1		
G.1.26	 (Preparación # F.1.8)	6-(5-(3-Carbamoilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1&R	4,50 (c)	464,3
G.1.27		*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(3-		G -1	4,20 (c)	520,2

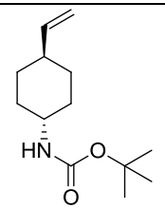
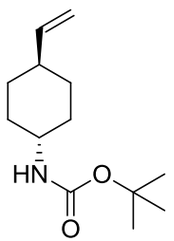
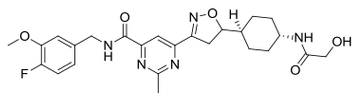
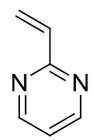
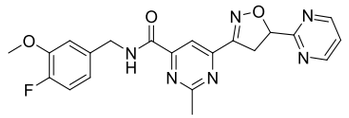
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
	(Preparación # F.1.2)	(morfolinometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida				
G ,1,28	 (Preparación #F.1.8)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(3-(metilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1&R	4,62 (c)	478,3
G.1.29	 (Preparación #E.1.4)	4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoato de metilo		G -1		
G.1.30	 (Preparación # E.1.4)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1&R	4,57 (c)	478,3
G.1.31	 (Preparación # E.1.8)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	2,02 (c)	427,2

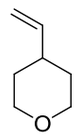
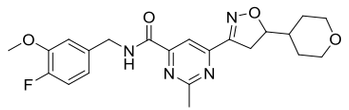
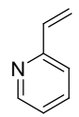
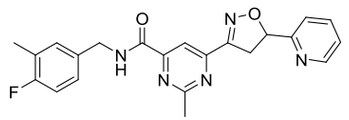
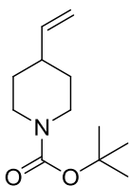
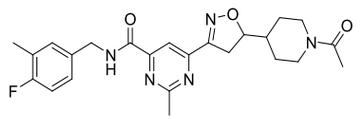
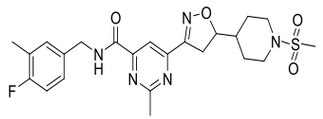
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.32	 Aldrich	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,30 (c)	422,2
G.1.33	 (Preparación #F.1.1)	pirimidin-4-carboxilato de 6-{5-[4-(1,1,1,-dioxo-tiomorfolina-4-ilmetil)fenil]-4,5-dihidro-isoxazol-3-il}-2-metilo		G -1	0,70 (c)	568,3
G.1.34	 (Preparación #11)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2& H	2,68 (e)	461,2
G.1.35		*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2&H	0,37 (d)	461,2

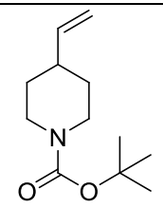
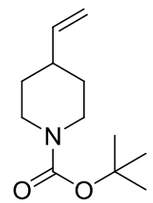
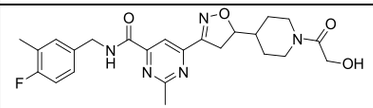
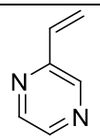
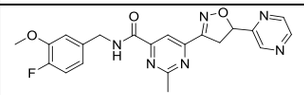
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.36	 (Preparación #E.1.4)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(2-hidroxietilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1, R[using 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etanamina], & B(paso#1)	0,53 (c)	508,3
G.1.37	 (Preparación #E.1.11)	6-(5-((1-Acetilpiperidin-4-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1, K & L	0,93 (c)	484,1
G.1.38	 (Preparación #F.1.3)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirimidin-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	0,51 (c)	423,2
G.1.39		*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	1,48 (c)	479,2

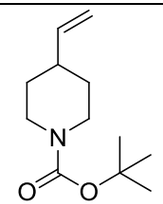
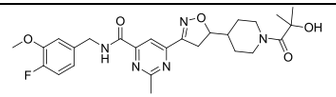
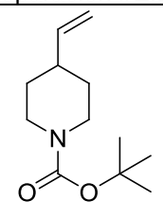
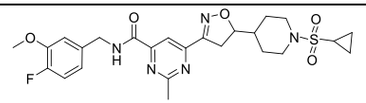
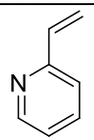
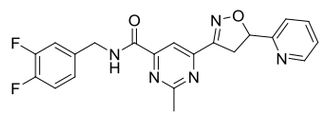
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
	 (Preparación #F.1.6)					
G.1.40	 (Preparación #D.1,11)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1, K & N	0,69 (c)	500,2
G.1.41	 (Preparación #E.1.11)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1, K & M	1,14 (c)	520,3

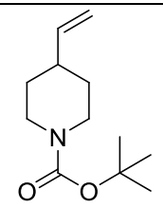
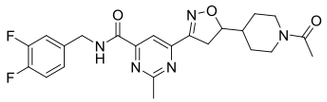
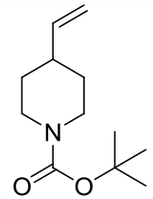
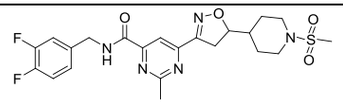
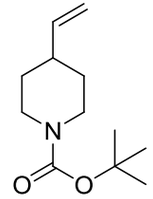
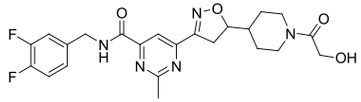
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.42	 (Preparación #F.1.9)	6-(5-(2-Carbamoilpiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1 &R	0,46 (c)	465,3
G 1,43	 (Preparación #F.1.4)	6-(5-(1*H*-Pirazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	0,78 (c)	411,2
G.1.44	 (Preparación #E.1.12)	6-(5-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & L	2,09 (c)	484,3
G.1.45		*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(metilsulfonamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2, K& M	1,72 (c)	520,3

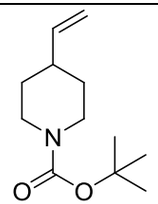
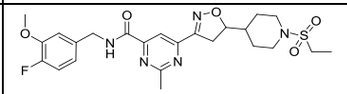
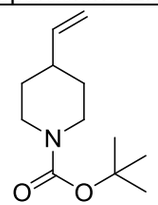
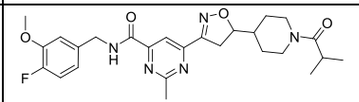
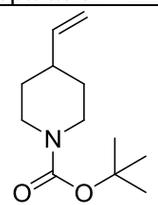
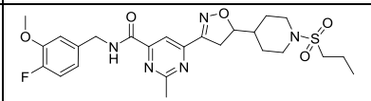
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
	 (Preparación #E.1.12)					
G.1.46	 (Preparación #E.1.12)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(2-hidroxiacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K& N	1,04 (c)	500,2
G.1.47	 (Preparación #F.1.5)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirimidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,62 (c)	423,2

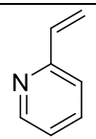
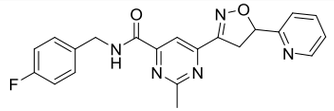
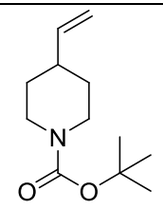
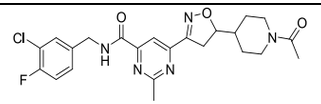
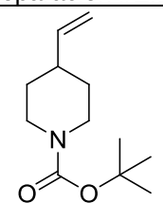
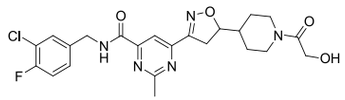
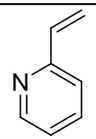
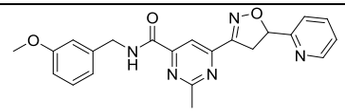
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.48	 (Preparación #E.1.13)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,95 (c)	429,3
G.1.49	 Aldrich	*N*-(4-Fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,91 (c)	406
G.1.50	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & L	1,74 (c)	454,3
G.1.51		*N*-(4-Fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2, K & M	2,02 (c)	490,2

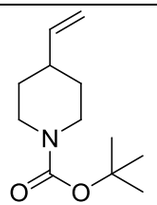
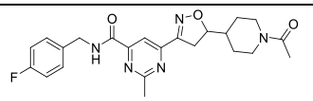
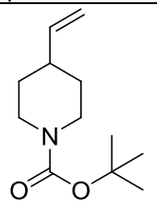
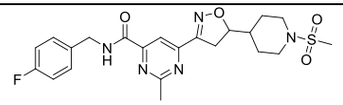
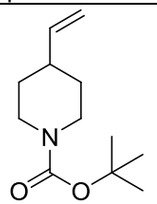
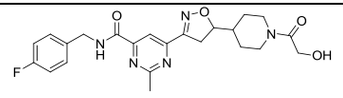
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
	 (Preparación #E.1.2)					
G.1.52	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metilbencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & N	1,68 (c)	470,4
G.1.53	 Aldrich	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirazin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,66 (c)	423,1

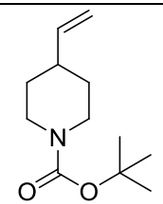
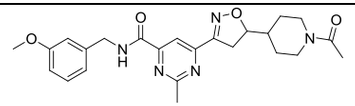
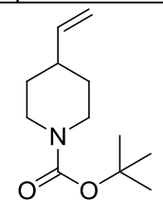
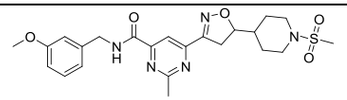
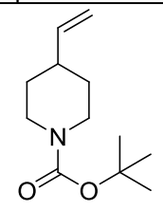
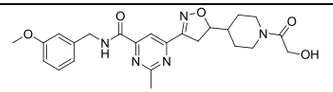
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.54	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & N	1,67 (c)	514,1
G.1.55	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2,K & M	2,18 (c)	532,4
G.1.56	 Aldrich	*N*-(3,4-Difluorobencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,81 (c)	410,4

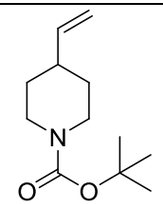
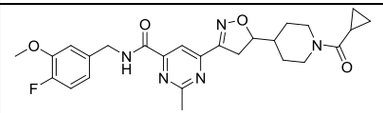
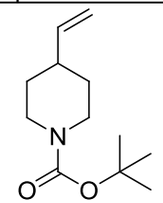
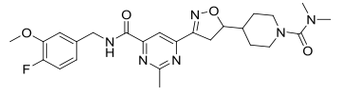
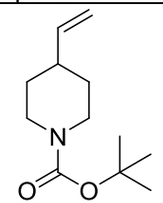
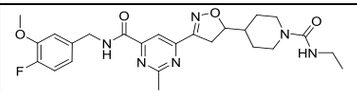
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.57	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & L	1,80 (c)	458,3
G.1.58	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(3,4-Difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2, K & M	1,97 (c)	494,4
G.1.59	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(3,4-Difluorobencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & N	1,73 (c)	474,3

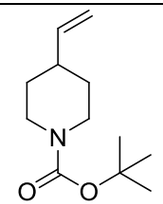
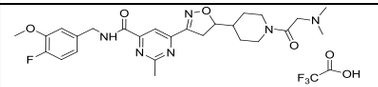
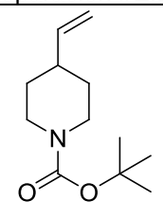
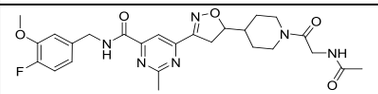
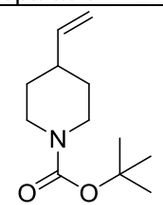
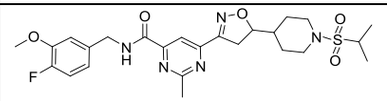
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.60	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-(Etilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & M	1,98 (c)	520,4
G.1.61	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-isobutyrilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K &L	1,90 (c)	498,3
G.1.62	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(propilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2, K & M	2,04 (c)	534,3

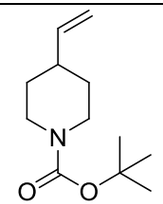
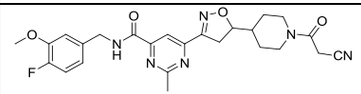
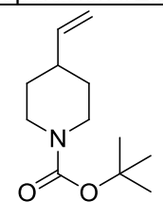
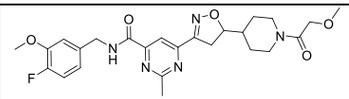
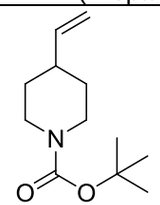
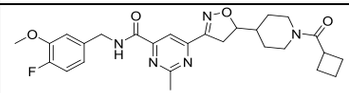
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.63	 Aldrich	*N*-(4-Fluorobencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,91 (c)	392,2
G.1.64	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K& L	1,87 (c)	474,3
G.1.65	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(3-Cloro-4-fluorobencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K& N	4,91 (c)	490,3
G.1.66		*N*-(3-Metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,82 (c)	404,2

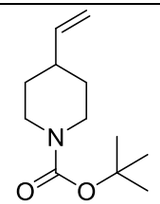
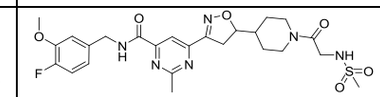
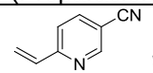
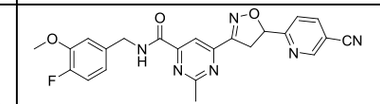
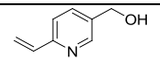
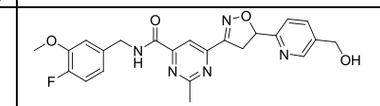
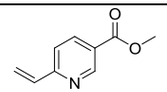
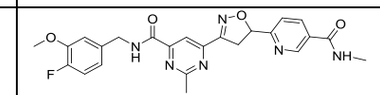
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
	Aldrich					
G.1.67	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & L	0,81 (d)	440,2
G.1.68	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2, K & M	1,38 (d)	476,2
G.1.69	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluorobencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & N	1,62 (c)	456,3

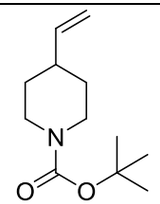
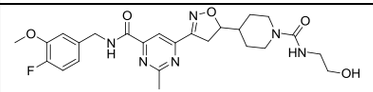
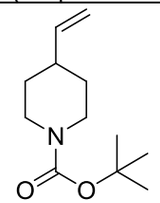
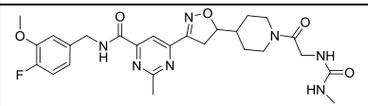
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.70	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & L	1,74 (c)	452,4
G.1.71	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(3-Metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2, K & M	1,87 (c)	488,4
G.1.72	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & N	0,78 (d)	468,1

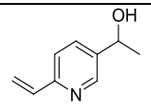
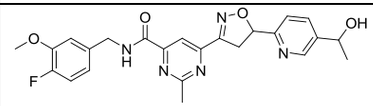
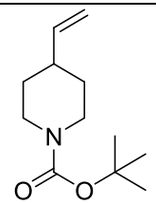
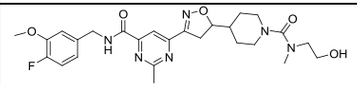
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.73	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-(Ciclopropancarbonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K& L	1,93 (c)	496,3
G.1.74	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-(d\Dimetilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & U	1,83 (c)	499,3
G.1.75	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-(Etilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & V	1,83 (c)	499,2

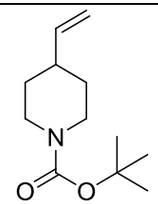
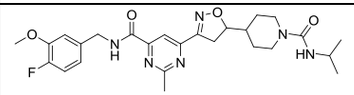
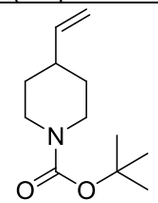
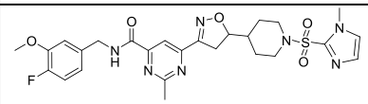
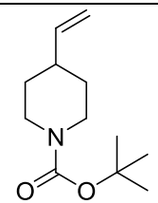
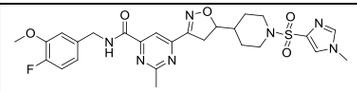
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.76	 (Preparación #E.1.2)	sal de ácido trifluoroacético de 6-(5-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & W	3,05 (e)	513,4
G1,77	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-(2-Acetamidoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-2, K & W	2,71 (e)	527,4
G.1.78	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-2, K & M	1,60 (d)	534,4

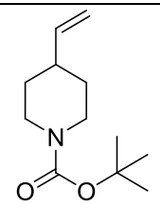
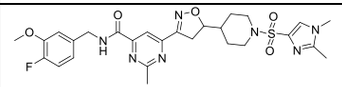
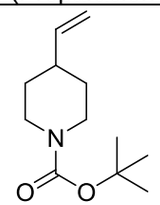
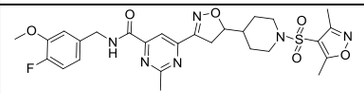
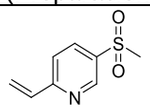
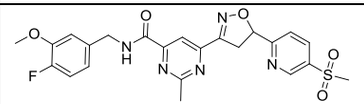
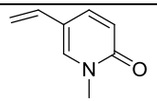
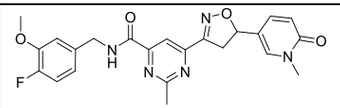
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.79	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & X	1,38 (c)	495,3
G.1.80	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & L	0,77 (d)	500,4
G.1.81	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-(Ciclobutanecarbonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K&L	1,51 (d)	510,3

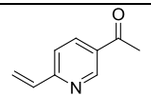
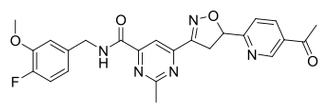
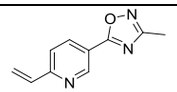
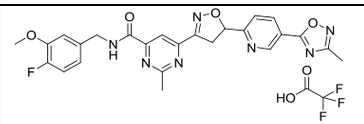
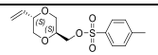
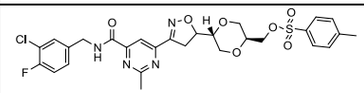
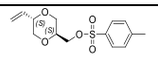
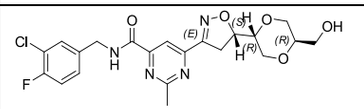
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.82	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilsulfonamido)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2, K,Y(usando *N*-Boc glycine éster activo), K & M	0,67 (d)	563,3
G.1.83	 WO 2009005646	6-(5-(5-Cianopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	1,26 (d)	447,2
G.1.84	 (Preparación #F.1.10)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	0,34 (d)	452,2
G.1.85	 (Preparación #F.1.14)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1& R.	0,44 (d)	479,3

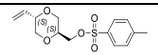
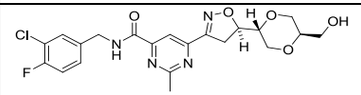
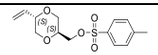
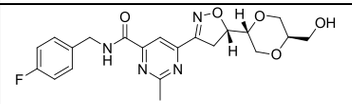
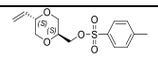
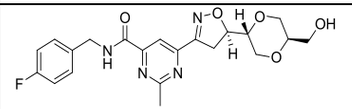
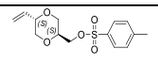
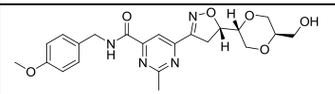
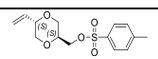
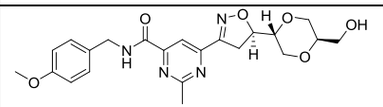
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.86	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 &Z	0,36 (d)	515,1
G.1.87	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(3-metilureido)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2, [using peYrfluorofenilo 2-(tert-butoxicarbonilamino)acetato de éster activo], K&AC	0,35 (d)	542,2

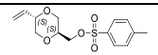
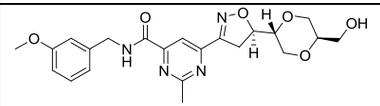
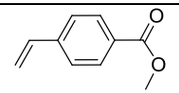
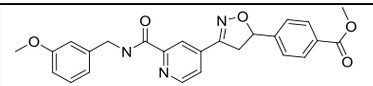
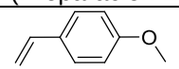
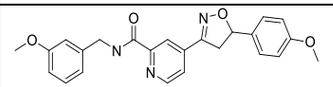
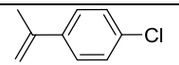
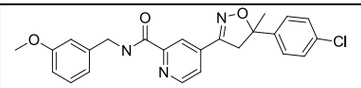
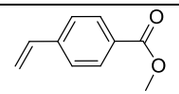
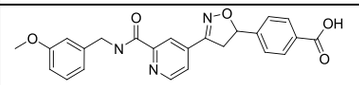
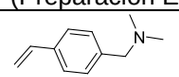
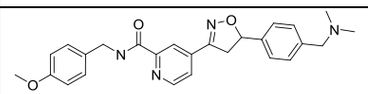
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.88	 (Preparación #F.1.11)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(5-(1-hidroxietil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	0,44 (d)	466,0
G.1.89	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-((2-hidroxietil)(metil)carbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 &Z	0,49 (d)	529,0

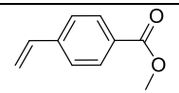
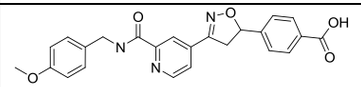
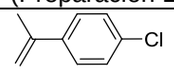
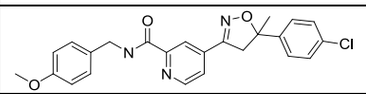
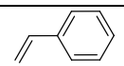
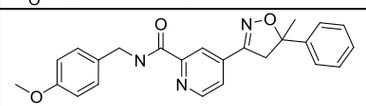
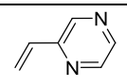
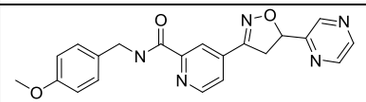
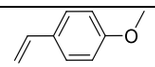
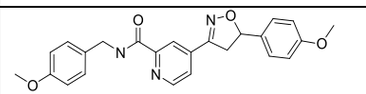
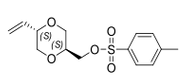
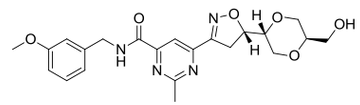
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.90	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(isopropilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 &Z	1,38 (d)	513,2
G.1.91	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2,K &M	1,01 (d)	572,3
G.1.92	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(1-metil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2 , K& M	1,22 (d)	572,2

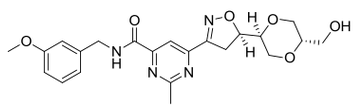
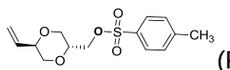
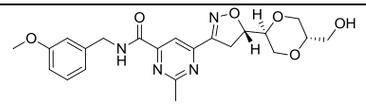
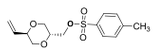
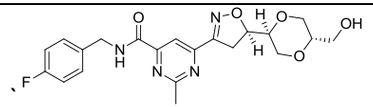
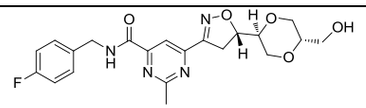
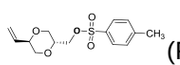
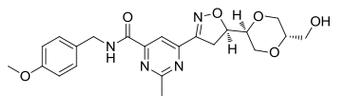
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.93	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 , K & M	1,30 (d)	586,3
G.1.94	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-(3,5-Dimetilisoxazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 ,K & M	1,61 (d)	585,1 (Modo negativo)
G.1.95	 (Preparación #F.1.16)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,33 (d)	500,2
G.1.96	 (Preparación #F.1.13)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	2,66 (e)	452,1

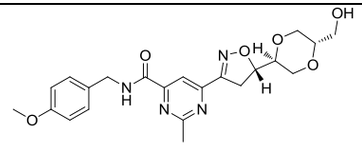
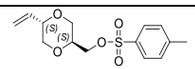
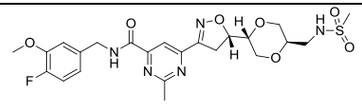
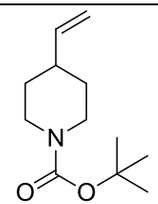
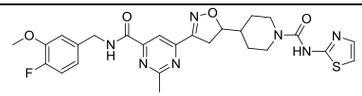
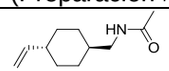
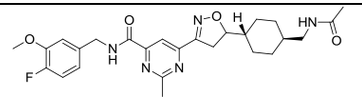
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.97	 (Preparación #F.1.12)	6-(5-(5-Acetilpiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	1,42 (d)	464,2
G.1.98	 (Preparación #AB.1)	2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,53 (d)	504,2
G.1.99	 (Preparación#11)	4-metilbencensulfonato de ((2*S*,5*R*)-5-(3-(6-(3-Cloro-4-fluorobencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo		G -2		619,1
G.1.100	 (Preparación#11)	*N*-(3-Cloro-4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 &H	1,23 (d)	465,2

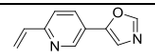
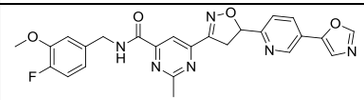
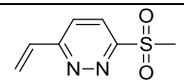
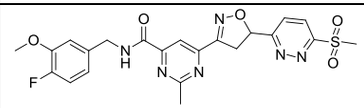
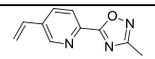
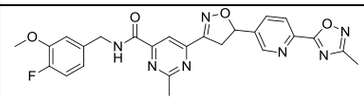
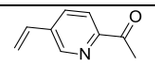
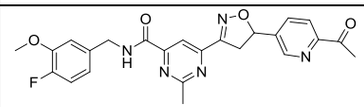
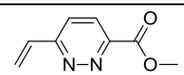
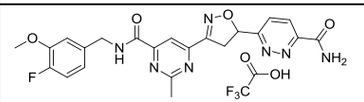
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.101	 (Preparación#11)	*N*-(3-Cloro-4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 &H	2,75 (e)	465,1
G.1.102	 (Preparación#11)	*N*-(4-Fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 &H	2,64 (e)	431,1
G.1.103	 (Preparación#11)	*N*-(4-Fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 &H	2,63 (e)	431,1
G.1.104	 (Preparación#11)	6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 &H	2,57 (e)	443,2
G.1.105	 (Preparación#11)	6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 &H	0,44 (d)	443,2

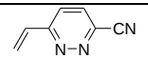
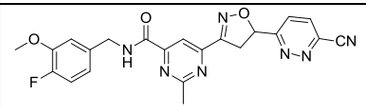
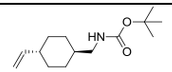
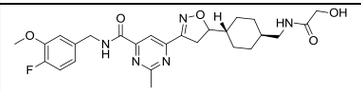
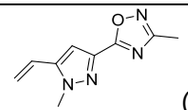
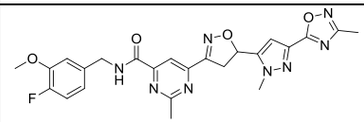
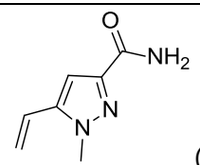
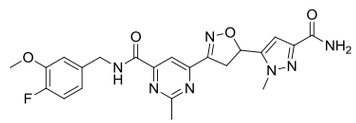
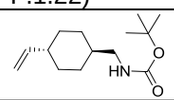
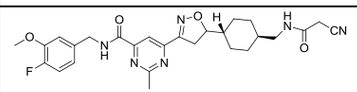
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.106	 (Preparación#11)	6-(5-((2*R*,5*R*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 &H	0,53 (d)	443,2
G.1.107	 (Preparación E.1.4)	4-(3-(2-(3-metoxibencilcarbamoil)piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoato de metilo		G -1	1,52 (f)	432,2
G.1.108	 (Preparación E.1.5)	*N*-(3-Metoxibencil)-4-(5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)picolinamida		G -1	1,91 (f)	418,3
G.1.109		4-(5-(4-Clorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)picolinamida		G -1	2,13 (f)	436,3
G.1.110	 (Preparación E.1.4)	ácido 4-(3-(2-(3-Metoxibencilcarbamoil)piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoico		G -1	1,64 (f)	445,2
G.1.111		4-(5-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida		G -1	1,75 (f)	445,4

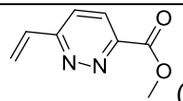
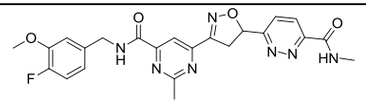
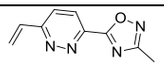
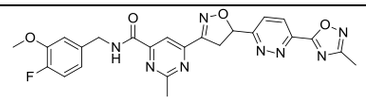
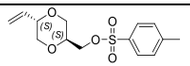
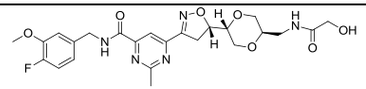
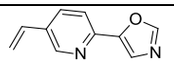
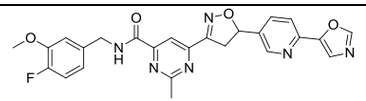
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.112	 (Preparación E.1.4)	ácido 4-(3-(2-(4-Metoxibencilcarbamoil)piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoico		G -1	1,79 (f)	431,9
G.1.113		4-(5-(4-Clorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida		G -1	2,36 (f)	435,9
G.1.114	 Aldrich	*N*-(4-Metoxibencil)-4-(5-metil-5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)picolinamida		G -1	2,15 (f)	402,4
G.1.115	 Aldrich	*N*-(4-Metoxibencil)-4-(5-(pirazin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)picolinamida		G -1	1,76 (f)	390,0
G.1.116	 (Preparación E.1.5)	*N*-(4-Metoxibencil)-4-(5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)picolinamida		G -1	1,91 (f)	418,3
G.1.117	 (Preparación#11)	6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 & H	0,77 (d)	443,3

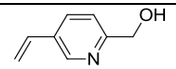
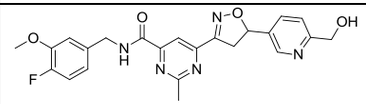
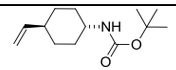
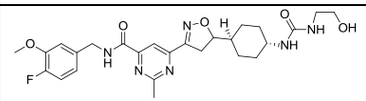
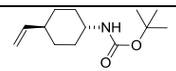
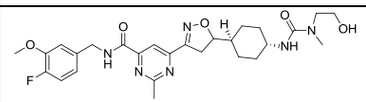
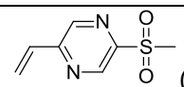
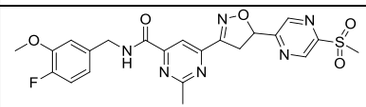
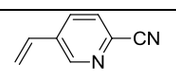
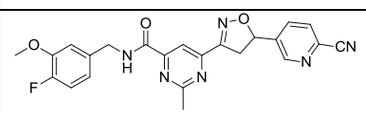
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.118		6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida			2,55 (e)	443,0
G.1.119	 (Preparación #11)	6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 & H	2,59 (e)	443,1
G.1.120	 (Preparación#11)	*N*-(4-Fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2S,5S)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-2&H	2,54 (e)	431,1
G.1.121		*N*-(4-Fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2S,5S)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida			2,57 (e)	431,2
G.1.122	 (Preparación#11)	6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-Metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2&H	2,69 (e)	443,1

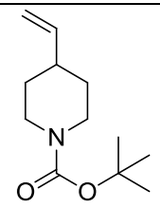
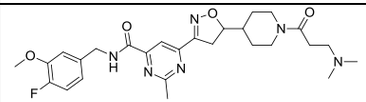
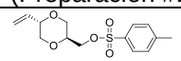
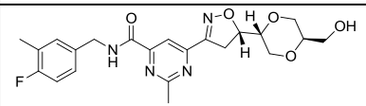
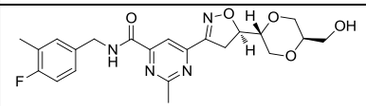
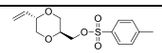
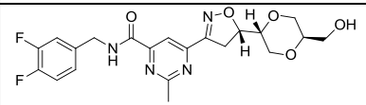
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.123		6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida			2,63 (e)	443,1
G.1.124	 (Preparación#11)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metilsulfonamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G-2, J & M	1,33 (d)	583,1
G.1.125	 (Preparación #E.1.2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(tiazol-2-ilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2,K& AA	1,39 (d)	554,0
G.1.126	 (Preparación E.1.20)	6-(5-((1r,4r)-4-(Acetamidometil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K&L	1,39 (d)	498,1

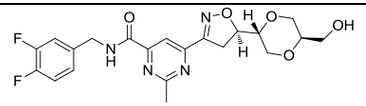
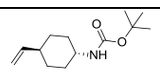
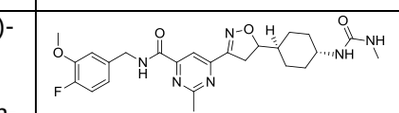
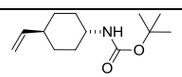
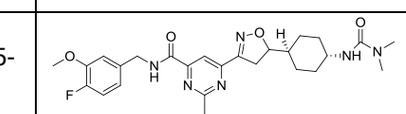
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.127	 (Preparación F.1.17)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,32 (d)	489,1
G.1.128	 (Preparación F.1.18)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(metilsulfonil)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,33 (d)	501,2
G.1.129	 (Preparación #X.1,1)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,46 (d)	504
G.1.130	 (Preparación F.1.19)	6-(5-(6-Acetilpiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	1,50 (d)	464,2
G.1.131	 (Preparación F.1.20)	2,2,2-trifluoroacetato de 6-(3-(6-((4-Fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piridazin-3-carboxamida		G -1,W	2,72 (e)	466,1

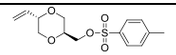
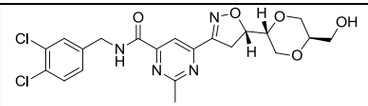
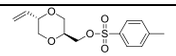
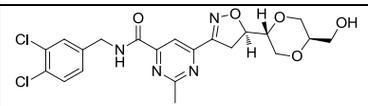
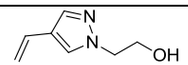
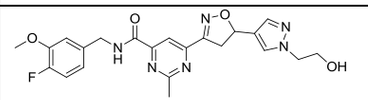
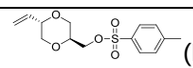
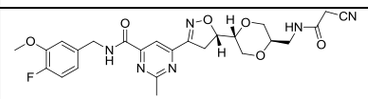
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.132	 (Preparación F.1.21)	6-(5-(6-Cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	4,76 (e)	448,0
G.1.133	 (Preparación # E.1.20)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-((2-hidroxiacetamido)metil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K &N	1,24 (d)	514,0
G.1.134	 (Preparación # X.1,2)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,53 (d)	507,1
G.1.135	 (Preparación F.1.22)	6-(5-(3-Carbamoil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	1,86 (g)	468,2
G.1.136		6-(5-((1r,4r)-4-((2-Cianoacetamido)metil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-		G -2, K &L	2,20 (g)	523,4

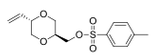
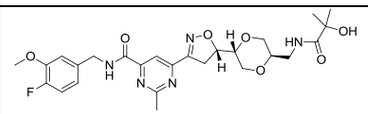
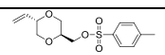
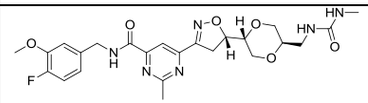
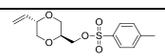
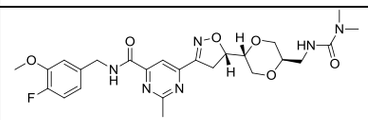
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
	(Preparación # E.1.20)	*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida				
G 1,137	 (Preparación F.1.20)	6-(3-(6-((4-Fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-metilpiridazin-3-carboxamida		G -1&R	1,95 (g)	480,0
G.1.138	 (Preparación #X.1,3)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	2,16 (g)	505,1
G.1.139	 (Preparación E.1.17 a)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-((2-hidroxiacetamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-2, J &N	1,83 (g)	518,2
G.1.140	 (Preparación F.1.23)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	2,16 (g)	489,3

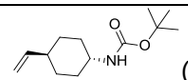
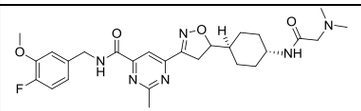
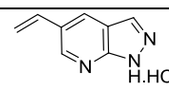
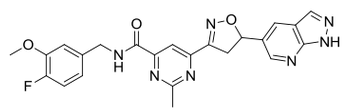
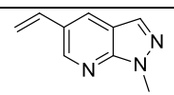
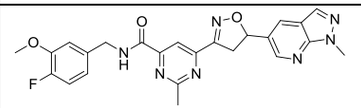
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.141	 (preparación F.1.24)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	1,40 (g)	452,3
G.1.142	 (Preparación #E.1.12)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & Z	1,89 (g)	529,4
G.1.143	 (Preparación #E.1.12)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxietil)-3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2,K & Z	1,92 (g)	543,3
G.1.144	 (Preparación #F.1.25)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(metilsulfonil)pirazin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	2,14 (g)	501,1
G.1.145	 (Preparación #F.1.26)	6-(5-(6-Cianopiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	2,26 (g)	447,2

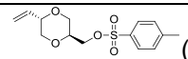
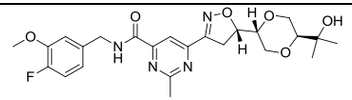
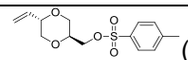
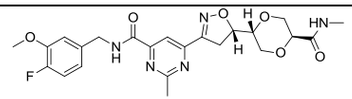
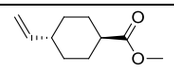
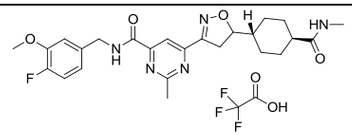
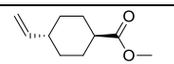
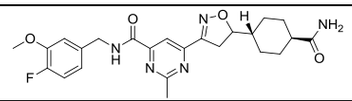
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.146	 (Preparación #E.1.2)	6-(5-(1-(3-(Dimetilamino)propanoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & L	2,93 (e)	527,3
G.1.147	 (Preparación #11)	*N*-(4-Fluoro-3-metilbencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2& H	2,06 (d)	445,3
G.1.148		*N*-(4-Fluoro-3-metilbencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida			2,03 (d)	445,3
G.1.149	 (Preparación #11)	*N*-(3,4-Difluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2&H	1,92 (d)	449,4

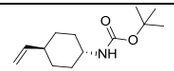
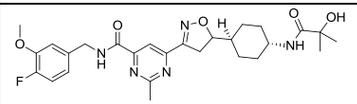
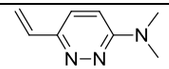
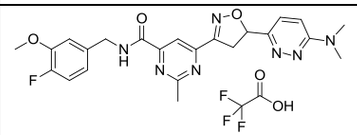
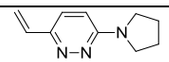
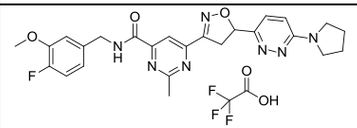
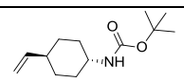
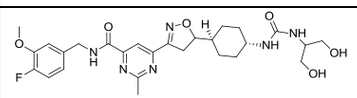
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.150		*N*-(3,4-Difluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida			1,86 (d)	449,3
G.1.151	 (Preparación #E.1.12)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2, K & AC	2,02 (d)	499,4
G.1.152	 (Preparación #E.1.12)	6-(5-((1r,4r)-4-(3,3-Dimetilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & U	2,13 (d)	513,5

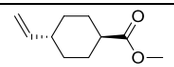
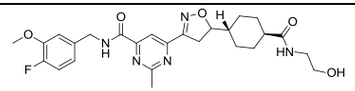
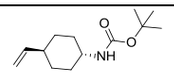
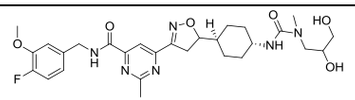
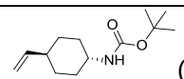
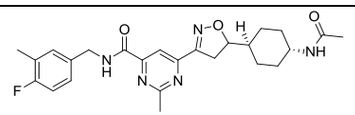
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.153	 (Preparación #11)	*N*-(3,4-Diclorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2& H	2,20 (d)	481,2
G.1.154	 (Preparación #11)	*N*-(3,4-Diclorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2& H	2,17 (d)	481,2
G.1.155	 (Preparación #F.1.27)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	1,91 (d)	455,0
G.1.156	 (Preparación #11)	6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-Cianoacetamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-		G -2, J, R(paso 2)	1,94 (d)	527,2

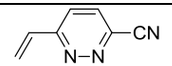
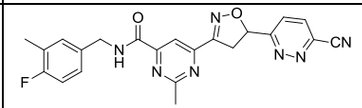
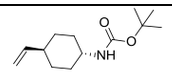
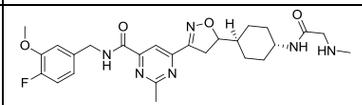
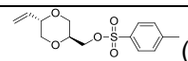
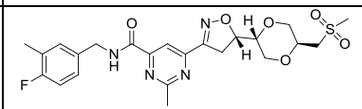
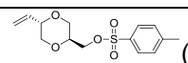
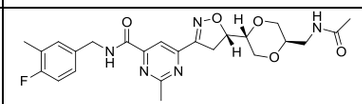
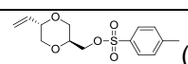
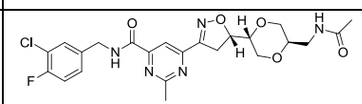
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
		metilpirimidin-4-carboxamida				
G.1.157	 (Preparación #11)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-hidroxi-2-metilpropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, J& N	1,88 (d)	546,3
G.1.158	 (Preparación #11)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3-metilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2, J & AC	1,80 (d)	517,3
G.1.159	 (Preparación #11)	6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3,3-Dimetilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2,J& U	1,98 (d)	531,2

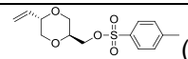
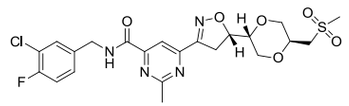
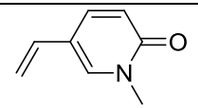
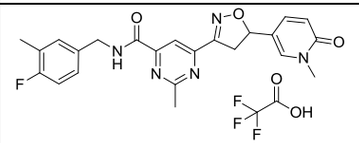
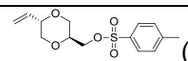
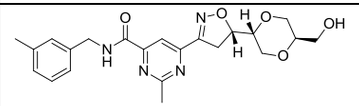
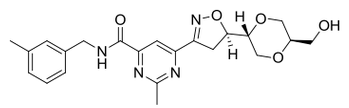
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.160	 (Preparación #E.1.12)	6-(5-((1r,4r)-4-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & L	1,73 (d)	527,2
G.1.161	 (Preparación #F.1.28)	6-(5-(1*H*-Pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	1,92 (d)	462,4
G.1.162	 (Preparación # 26)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	2,21 (d)	476,0

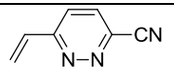
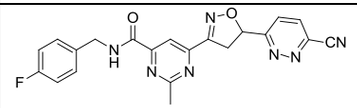
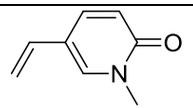
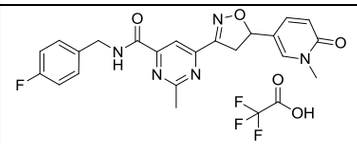
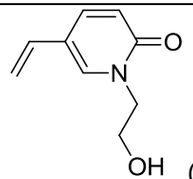
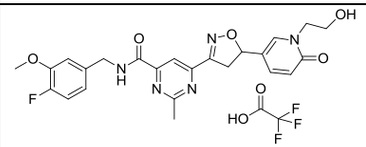
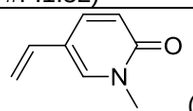
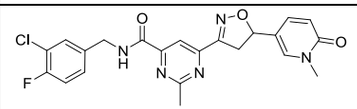
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.163	 (Preparación #11)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, H, Q, &S	2,13 (d)	489,2
G.1.164	 (Preparación #11)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(metilcarbamoil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2, H, Q& R	1,94 (d)	488,3
G.1.165	 (Preparación #E.1.21)	2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2 & R	2,08 (d)	484,3
G.1.166	 (Preparación #E.1.21)	6-(5-((1r,4r)-4-Carbamoilciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-		G -2 &R	2,04 (d)	470,3

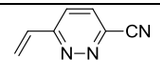
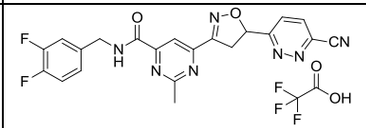
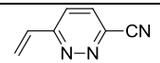
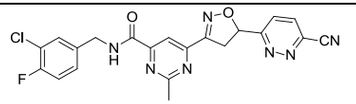
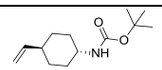
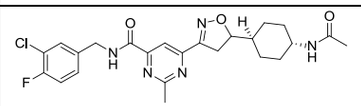
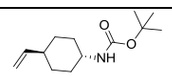
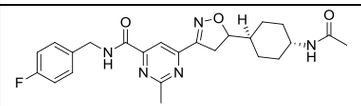
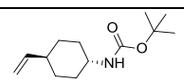
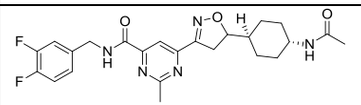
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
		fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida				
G.1.167	 Preparación #E.1.12)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & N	2,04 (d)	528,3
G.1.168	 (Preparación #F.1.30)	2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(6-(Dimetilamino)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	2,82 (e)	466,2
G.1.169	 (Preparación #F.1.31)	2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	3,09 (e)	492,1
G.1.170	 (Preparación #E.1.12)	6-(5-((1r,4r)-4-(3-(1,3-Dihidroxipropan-2-il)ureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & Z	1,83 (d)	559,2

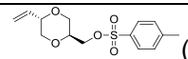
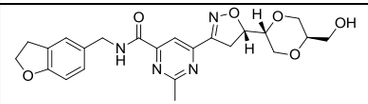
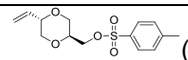
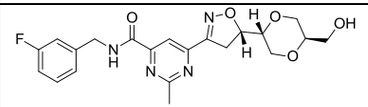
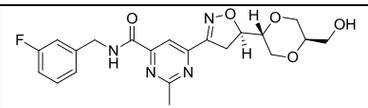
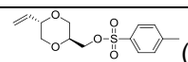
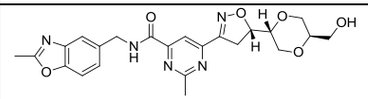
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.171	 (Preparación #E.1.21)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-((2-hidroxietil)carbamoil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 &R-2 (Paso 2)	1,85 (d)	514,3
G.1.172	 (Preparación #E.1.12)	6-(5-((1r,4r)-4-(3-(2,3-Dihidroxipropil)-3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K & Z	1,80 (d)	573,4
G.1.173	 (Preparación #E.1.12)	6-(5-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K& L	2,18 (d)	468,3

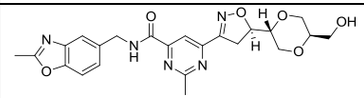
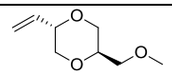
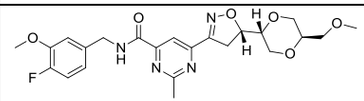
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.174	 (Preparación #F.1.21)	6-(5-(6-Cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	2,31 (d)	432,0
G.1.175	 (Preparación #E.1.12)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2, K, R (Paso 2) &K	2,12 (e)	513,0
G.1.176	 (Preparación #11)	*N*-(4-Fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2 &AO	2,25 (d)	507,2
G.1.177	 (Preparación #11)	6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(Acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, J& L	2,07 (d)	486,3
G.1.178	 (Preparación #11)	6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(Acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, J & L	1,99 (d)	506,1

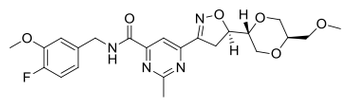
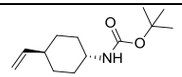
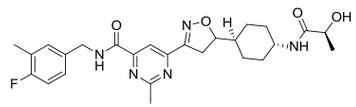
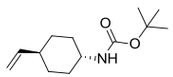
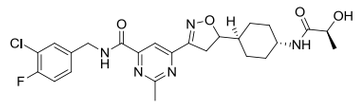
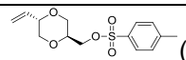
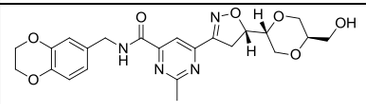
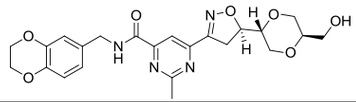
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.179	 (Preparación #11)	*N*-(3-Cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -2 &O	2,17 (d)	527,2
G.1.180	 (Preparación #F.1.13)	2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-Fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	5,62 (d)	436,1
G.1.181	 (Preparación #11)	6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida		G -2 & H	2,06 (d)	427,1
G.1.182		6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida			1,97 (d)	426,9

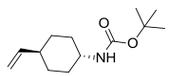
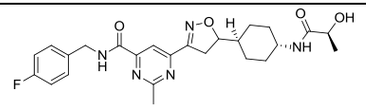
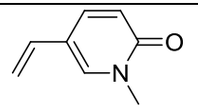
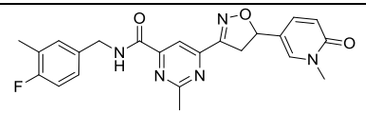
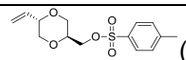
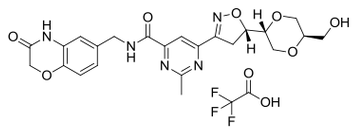
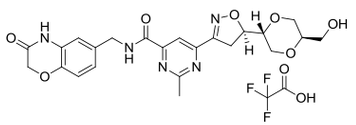
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.183	 (Preparación #F.1.21)	6-(5-(6-Cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	2,28 (d)	418,1
G.1.184	 (Preparación #F.1.13)	2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-Fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	1,90 (d)	422,3
G.1.185	 (Preparación #F.1.32)	2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	1,83 (d)	482,0
G.1.186	 (Preparación #F.1.13)	*N*-(3-Cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G -1	2,04 (d)	456,1

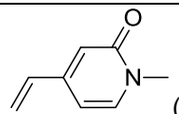
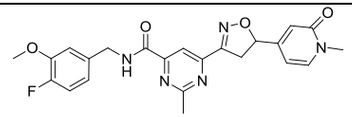
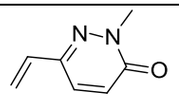
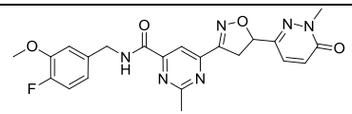
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.187	 (Preparación #F.1.21)	2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(6-Cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	2,23 (d)	436,1
G.1.188	 (Preparación #F.1.21)	*N*-(3-Cloro-4-fluorobencil)-6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -1	2,34 (d)	451,9
G.1.189	 (Preparación #E.1.12)	6-(5-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 K & L	2,23 (d)	488,2
G.1.190	 (Preparación #E.1.12)	6-(5-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 K & L	2,00 (d)	454,1
G.1.191	 (Preparación #E.1.12)	6-(5-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 K & L	2,08 (d)	472,1

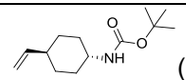
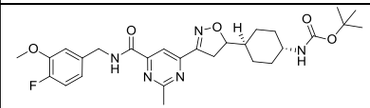
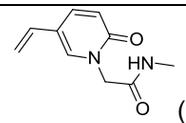
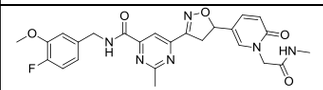
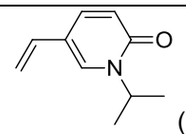
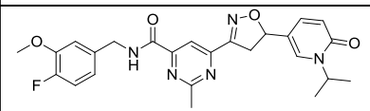
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.192	 (Preparación #11)	*N*-((2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 & H	2,905 (d)	455,3
G.1.193	 (Preparación #11)	*N*-(3-Fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 & H	1,96 (d)	431,1
G.1.194		*N*-(3-Fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida			1,85 (d)	431,0
G.1.195	 (Preparación #11)	6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida		G -2 &H	2,70 (d)	468,3

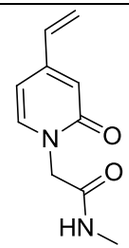
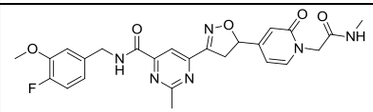
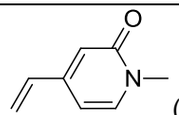
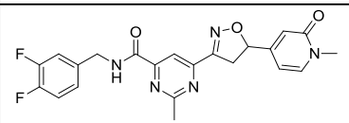
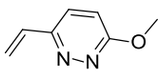
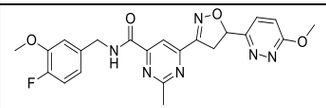
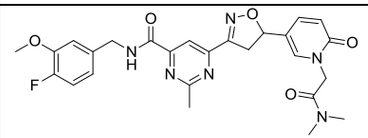
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.196		6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((2-metilbenzo[*d*]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida			2,67 (d)	468,1
G.1.197	 (Preparación # AF.1)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2	3,27(d)	473,3 (Modo negativo)

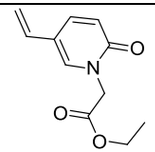
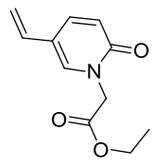
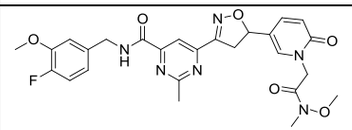
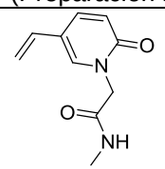
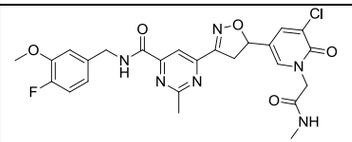
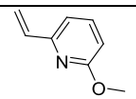
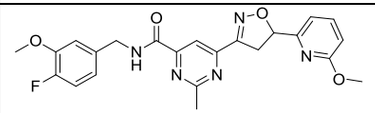
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.198		*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida			3,22(d)	475,2
G.1.199	 (Preparación #E.1.12)	6-(5-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K &N	3,20 (d)	498,3
G.1.200	 (Preparación #E.1.12)	*N*-(3-Cloro-4-fluorobencil)-6-(5-((1S,4r)-4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K &N	3,21 (d)	518,2
G.1.201	 (Preparación #11)	*N*-((2,3-Dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2 & H	2,62 (e)	471,1
G.1.202		*N*-((2,3-Dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-			2,86 (d)	471,2

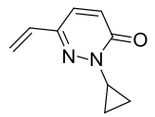
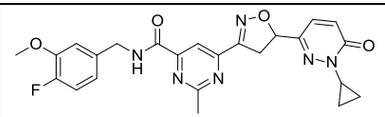
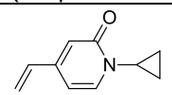
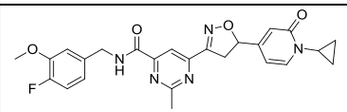
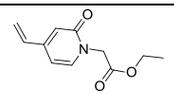
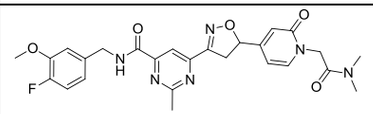
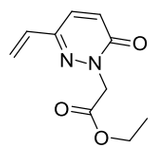
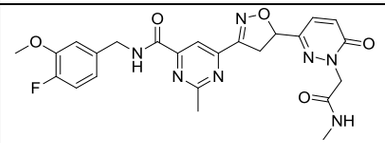
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
		il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida				
G.1.203	 (Preparación #E.1.12)	*N*-(4-Fluorobencil)-6-(5-((1S,4r)-4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G -2, K &N	3,00 (d)	484,3
G.1.204	 (Preparación #F.1.13)	*N*-(4-Fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G-1	3,13 (e)	436,3
G.1.205	 (Preparación #11)	2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida		G -2 & H	2,65 (e)	484,1
G.1.206		2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-			2,63 (e)	484,2

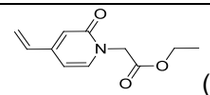
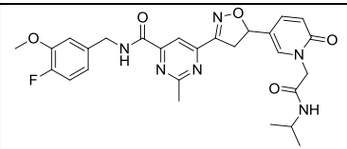
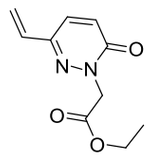
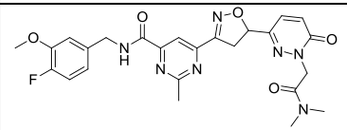
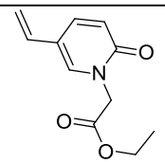
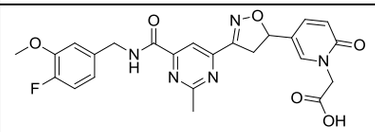
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
		il)metil)pirimidin-4-carboxamida				
G.1.207	 (Preparación #F.1.32)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G-1	2,75(d)	452,3
G.1.208	 (Preparación # F.1.34)	*N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G-1	2,10 (d)	453,2

Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.209	 (Preparación # E.1.12	((1r,4r)-4-(3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo		G -2	3,77 (d)	542,3
G.1.210	 (Preparación # F.1.35)	*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G-1	1,84 (e)	509,4
G.1.211	 (Preparación # F.1.36)	*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-1	2,86 (e)	480,4

Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.212	 (Preparación # F.1.35)	*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G-1	1,79 (d)	509,3
G.1.213	 (Preparación #F.1.32)	*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G-1	2,71 (e)	440,3
G.1.214	 (Preparación # F.1.37)	*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-1	2,40 (d)	453,3
G.1.215		6-(5-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-		G-1, X	2,10 (d)	523,4

Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
	 (Preparación # F.1.38)	metilpirimidin-4-carboxamida				
G.1.216	 (Preparación # F.1.38)	*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-1, R	2,23 (d)	540,1
G.1.217	 (Preparación # F.1.35)	6-(5-(5-cloro-1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-1,	2,21 (d)	543,4
G.1.218	 (Preparación # F.1.39)	*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-metoxipiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-1	2,85 (d)	452,1

Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.219	 (Preparación # F.1.40)	6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-1	2,38 (d)	479,2
G.1.220	 (Preparación # F.1.43)	6-(5-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-1	2,24 (d)	476,3
G.1.221	 (Preparación # F.1.42)	6-(5-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-1, X	2,05 (d)	523,3
G.1.222	 (Preparación # F.1.41)	*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		G-1, X	2,02 (d)	510,3

Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.223	 (Preparación # F.1.42)	*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-1, X	2,25 (d)	537,3
G.1.224	 (Preparación # F.1.41)	6-(5-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-1, R	2,13 (d)	524,4
G.1.225	 (Preparación # F.1.38)	6-(5-(1-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-1, R (paso 1)	2,08 (d)	494,4 (M-H)

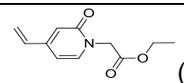
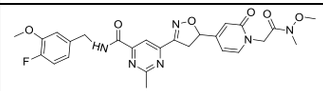
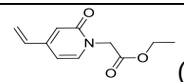
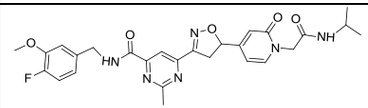
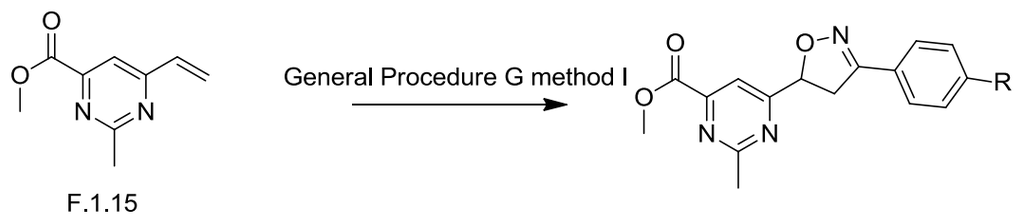
Ej. #	Olefina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
G.1.226	 (Preparación # F.1.42)	*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-1,R	2,20 (d)	537,3
G.1.227	 (Preparación # F.1.42)	*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida		G-1,R	2,18 (d)	537,3

Tabla G.2: Isoxazolinse prepara con metilo 2-metil-6-vinilpirimidin-4-carboxilato de usando el Procedimiento General G método 1



F.1.15

Tabla G.2 -

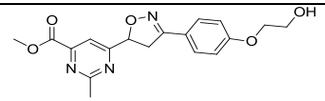
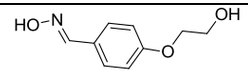
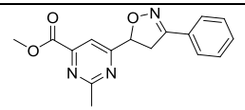
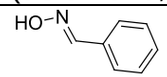
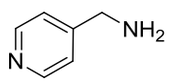
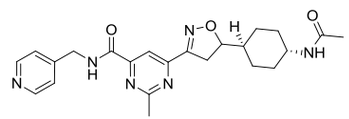
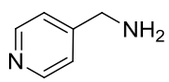
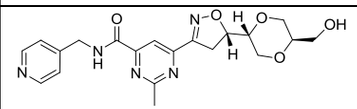
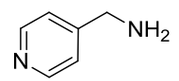
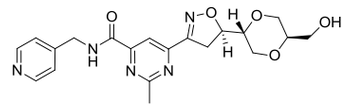
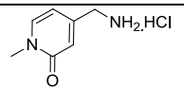
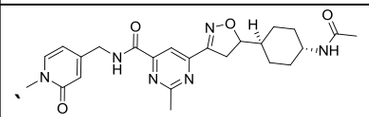
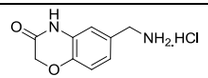
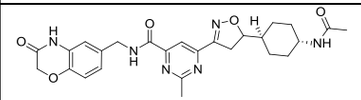
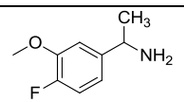
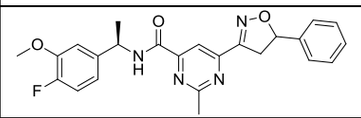
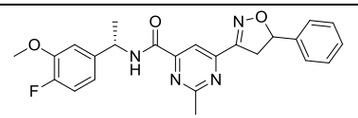
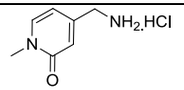
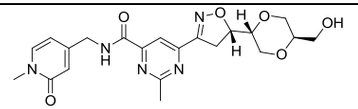
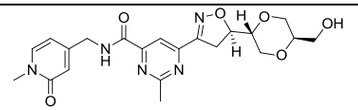
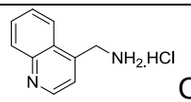
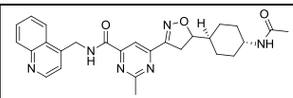
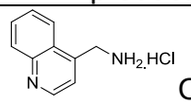
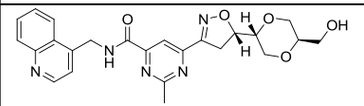
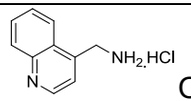
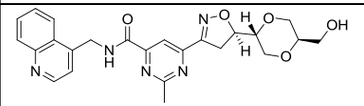
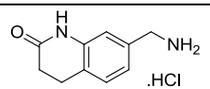
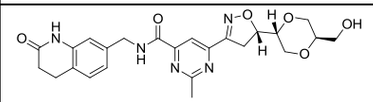
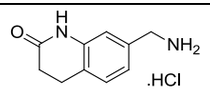
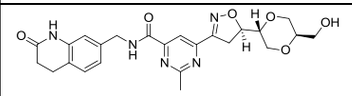
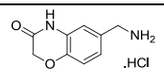
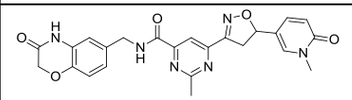
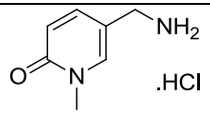
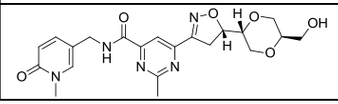
Preparación#	Producto	m/z ESMS $(M+H)^+$	Oxime
G.2.1		358	 (JOC **2010**, *75,* 627-636)
G.2.2		298	 (WO 2010075290)

Tabla R.1: Ejemplos de isoxazolinas preparadas por medio del Procedimiento General R

Ej. #	Bencilamina	Producto (Isoxazolina)		Procedimiento General	LC/ MS* Rt en min (método)	m/z ESMS $(M+H)^+$
		Nombre IUPAC	Estructura			
R.1.1	 Aldrich	6-(5-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida		R	2,41 (e)	437,2
R.1.2		6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(Hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida		R	2,30 (e)	414,2

	Aldrich					
R.1.3	 Aldrich	6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(ydroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida		R	2,28 (e)	414,3
R.1.4	 (Preparación #AG.1)	6 6-(5-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)pirimidin-4-carboxamida		R	1,73 (d)	467,3
R.1.5	 WO2008/63671	6-(5-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida		R	1,72 (d)	507,2
R.1.6		*N*-((*R*)-1-(4-Fluoro-3-metoxifenil)etil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		R	2,59 (d)	435,0

	Preparación #16	*N*-((*S*)-1-(4-Fluoro-3-metoxifenil)etil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida		R	2,59 (d)	435,3
R.1.7	 (preparación #AG.1)	6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)pirimidin-4-carboxamida		R	2,25 (e)	444,3
		6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)pirimidin-4-carboxamida		R	2,20 (e)	444,4

R.1.8	 Oakwood productos	6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-(quinolin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida		R	2,59 (e)	487,1
R.1.9	 Oakwood productos	6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(quinolin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida		R	2,46 (e)	464,3
R.1.10	 Oakwood productos	6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(quinolin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida		R	1,07 (e)	464,2
R.1.11	 WO2006/128184A2	6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)pirimidin-4-carboxamida			1,33 (d)	482,3
R.1.12	 WO2006/128184A2	6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)pirimidin-4-carboxamida			1,24 (d)	480,3
R.1.13	 WO2008/63671	2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida			1,51 (d)	475,3
R.1.14		6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-			2,34 (e)	444,0

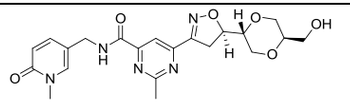
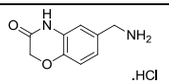
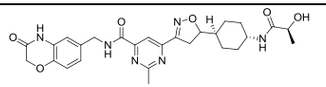
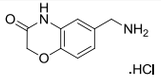
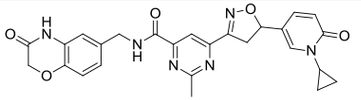
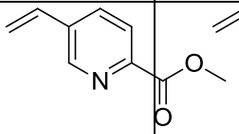
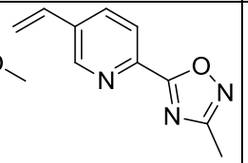
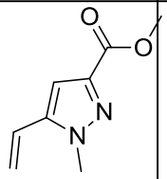
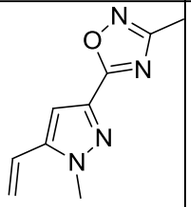
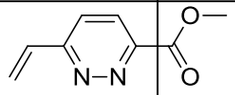
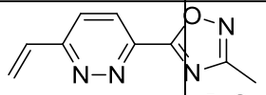
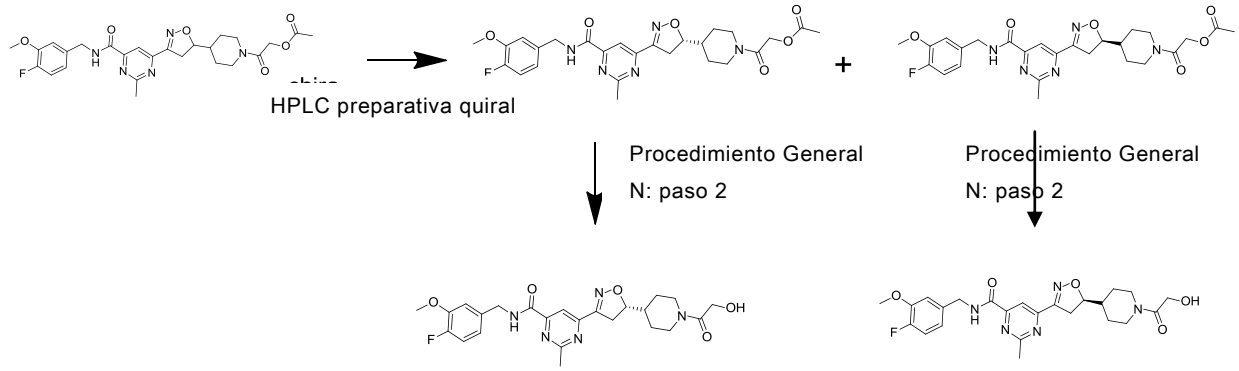
	(preparación #AG.2)	*N*-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)pirimidin-4-carboxamida				
R.1.15		6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)pirimidin-4-carboxamida			2,31 (e)	444,4
R.1.16	 WO2008/63671	6-(5-((1S,4r)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida			1,87 (d)	537,4
R.1.17	 WO2008/63671	6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida			1,82 (d)	501,3

Tabla X.1: Oxadiazol olefinas preparadas por medio del Procedimiento General X.

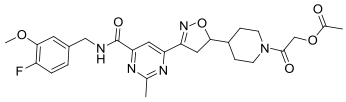
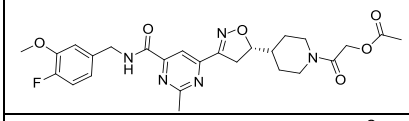
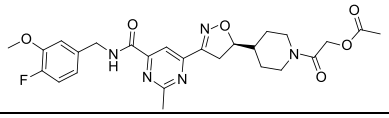
Preparación#	Olefin	Producto	
X.1,1			^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,8 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,8 (m, 1H), 5,97 (d, *J*=18 Hz, 1H), 5,5 (d, *J*=11,2 Hz, 1H) 2,5 (s, 3H), MS m/z : 188 $(M+H)^+$.

X.1,2	 F.1.22		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) :δ 6,92 (s, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,83-5,73 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), MS m/z : 191 $(M+H)^+$.
X.1,3	 F.1.20		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) :δ 8,406-8,385 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,225-8,203 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,60-6,65 (m, 1H), 5,91-5,88 (m, 1H), 2,59 (s, 3H); MS m/z : 189,2 $(M+H)^+$.

Separación enantiomérica del producto del paso 1 del Ejemplo #N.1 usando



Los enantiómeros aisladosde Ejemplo #N.1 paso 1 se separan usando HPLC preparativa quiral (Método i, Tabla 2). Éstos se someten a hidrólisis básica usando las condiciones descritas en el Procedimiento General N paso 2 para obtener AA.5 y AA.6

Estructura	Eantiómeros puros	m/z ESMs $(M+H)^+$	ee (Método-j, Tabla 2)
 Ejemplo #N.1 paso 1		528,4	99,58 %
		528,4	94,68%

Ejemplo #	Estructura	LC/MS Rt en min (Método-e, Tabla 1)	m/z ESMs $(M+H)^+$
AA.1		3,16	486,4

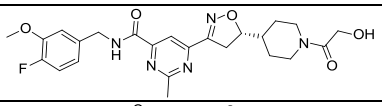
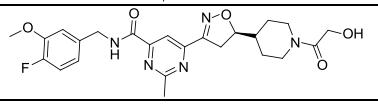
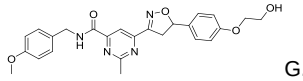
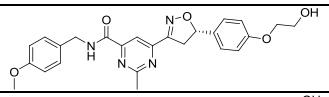
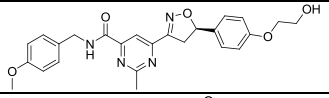
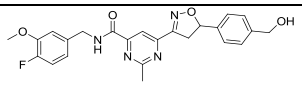
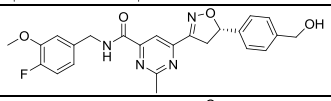
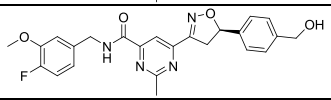
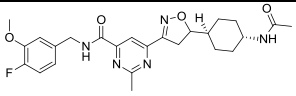
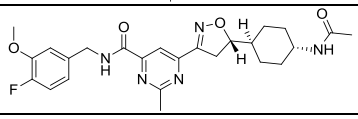
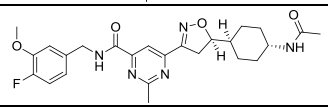
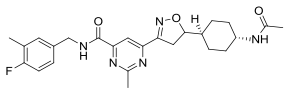
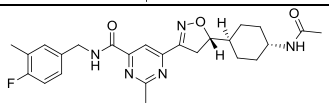
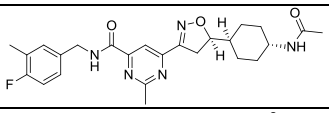
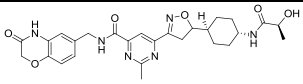
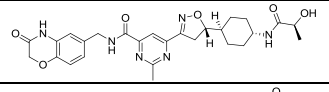
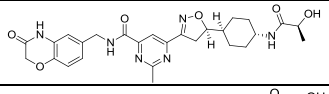
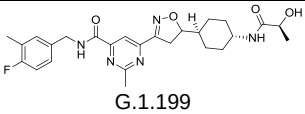
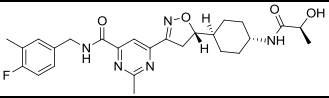
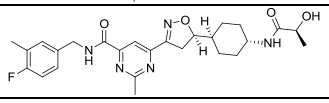
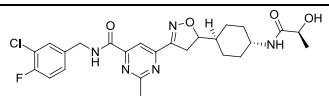
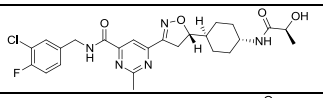
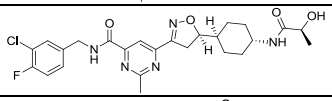
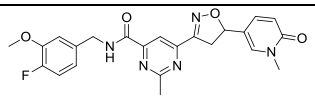
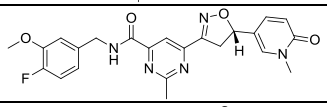
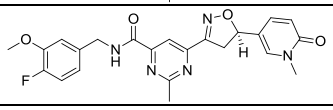
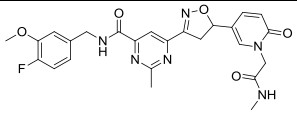
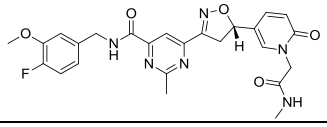
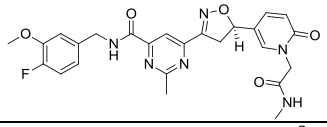
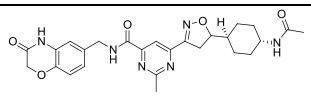
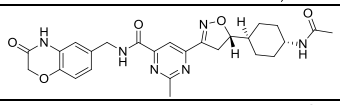
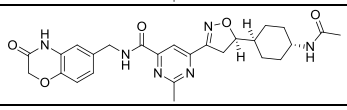
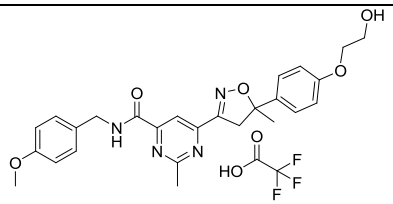
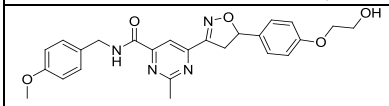
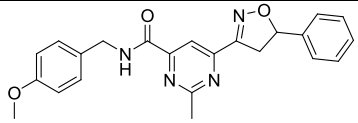
			
AA.2		3,13	486,1

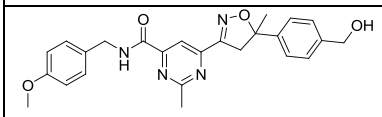
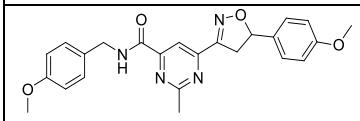
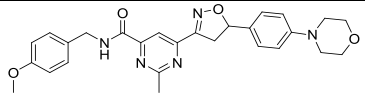
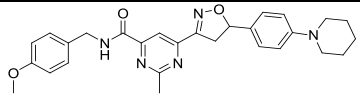
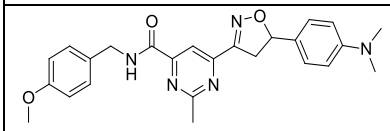
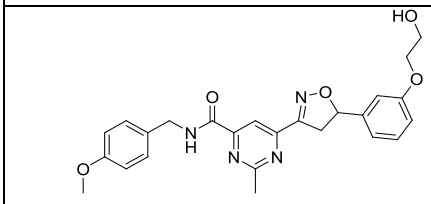
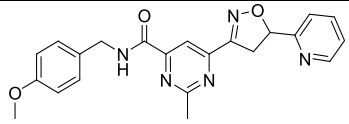
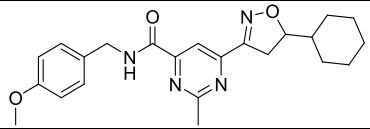
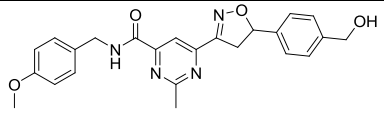
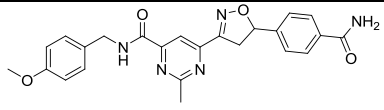
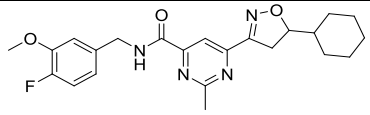
Tabla AA: Ejemplos separados en enantiómeros aislados usando HPLC preparativa quiral

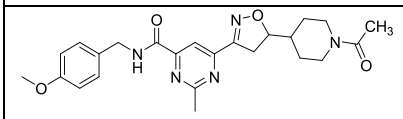
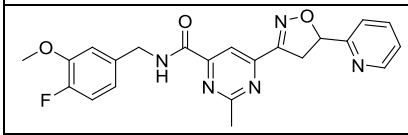
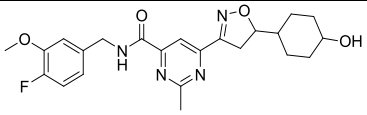
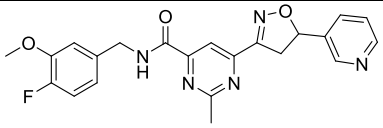
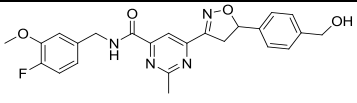
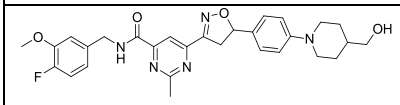
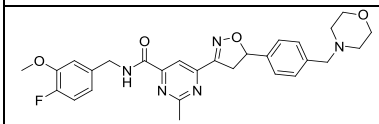
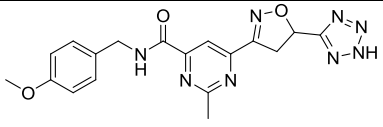
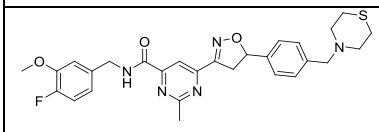
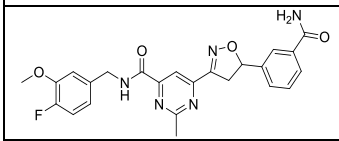
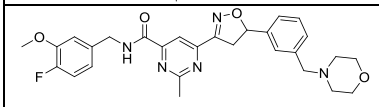
Ejemplo #	Estructura	Enantiómeros	Método de HPLC prep. (Tabla 2)	LCMs Rt en min (Método)	m/z ESMs $(M+H)^+$
AA,3	 G.1.2		c-1	1,43 (b)	
AA,4			c-2	1,44 (b)	
AA.5	 G.1.20		c-3	2,05 (c)	451,3
AA,6			c-3	1,98 (c)	451,3
AA,7	 G.1.44		c-4	3,42 (d)	484,0
AA,8			c-4	3,07 (d)	484,0
AA,9	 G.1.173		c-5	2,970 (e)	468,4
AA.10			c-5	2,971 (e)	468,4
AA.11	 R.1.16		c-14	1,81 (d)	535,2
AA.12			c-14	1,80 (d)	535,3
AA.13	 G.1.199		c-6	3,124(d)	498,3
AA.14			c-6	3,123(d)	498,4

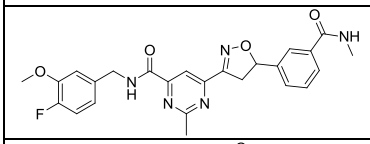
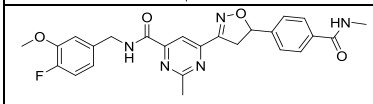
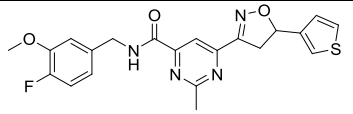
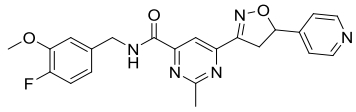
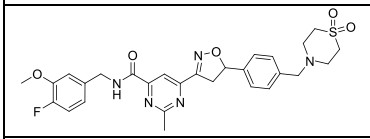
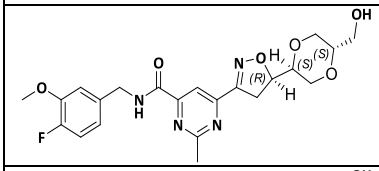
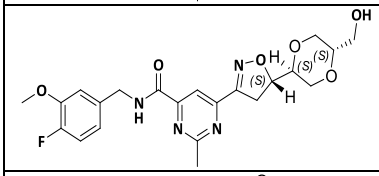
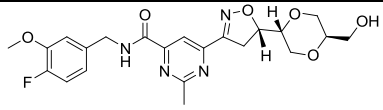
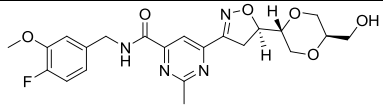
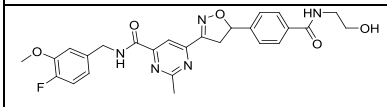
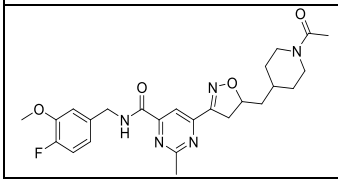
AA.15	 G.1.200		c-6	3,13(d)	518,2
AA.16			c-6	3,137(d)	518,2
AA.17	 G.1.96		c-7	2,46 (d)	452,3
AA.18			c-7	2,45 9(d)	452,3
AA.19	 G.1.210		c-11	2,82 (e)	509,3
AA.20			c-11	2,76 (e)	509,1
AA.21	 R.1.5		c-13	1,92 (d)	507,3
AA.22			c-13	1,92 (d)	507,3

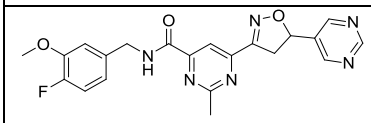
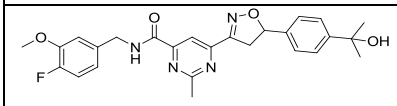
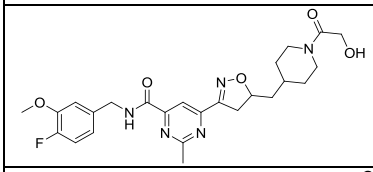
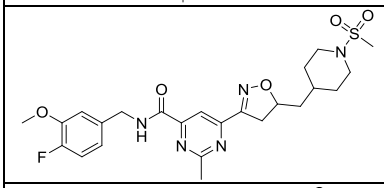
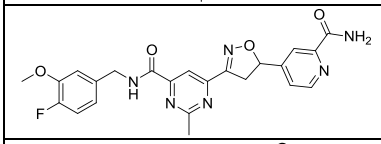
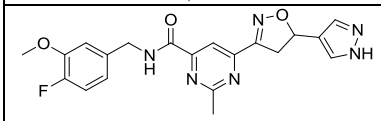
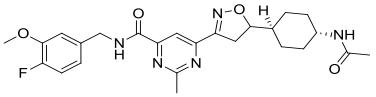
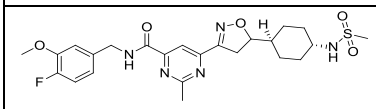
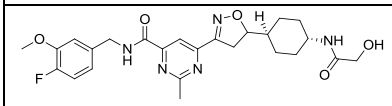
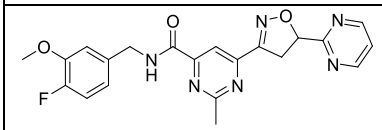
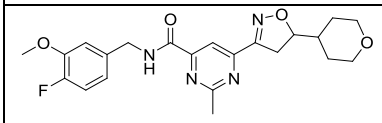
Potencia del dominio catalítico (CD) MMP13 de los ejemplos descritos determinado usando ensayos enzimáticos de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (FRET):

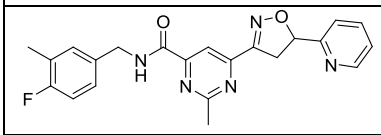
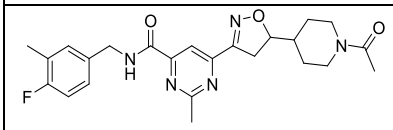
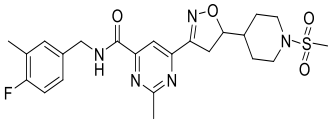
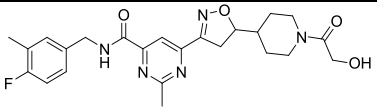
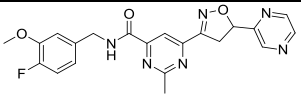
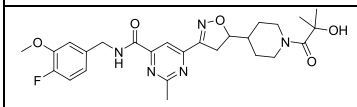
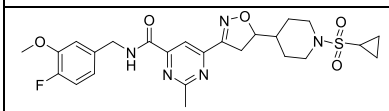
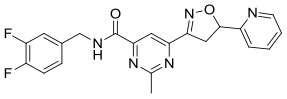
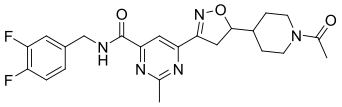
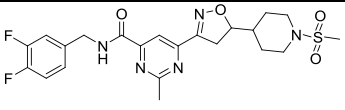
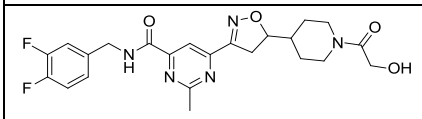
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	**
	***
	***

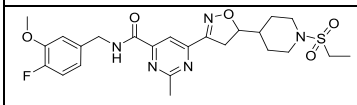
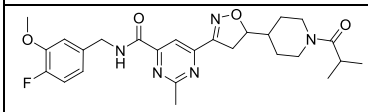
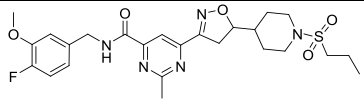
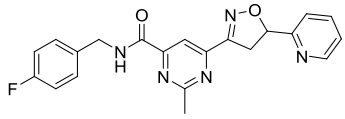
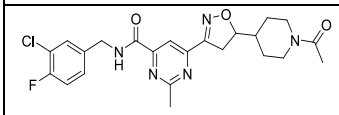
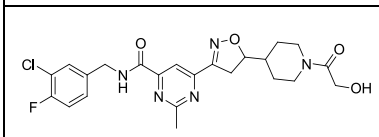
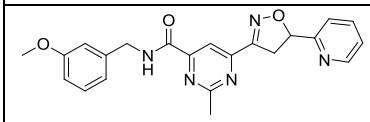
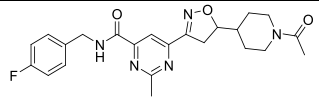
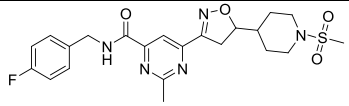
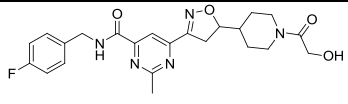
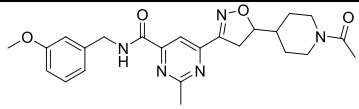
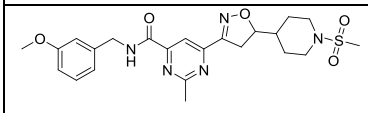
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	**
	***
	***
	**
	**
	***
	**
	***
	***
	****
	****

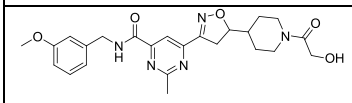
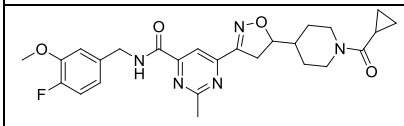
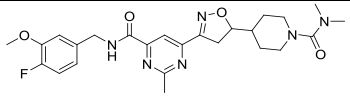
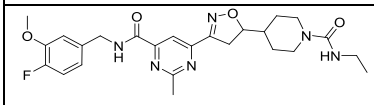
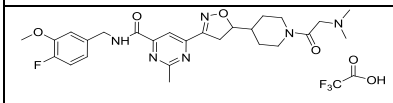
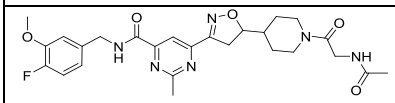
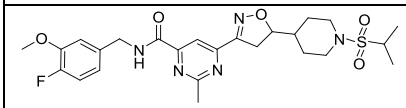
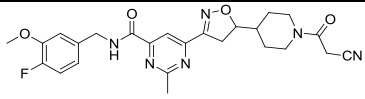
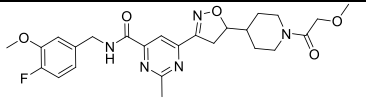
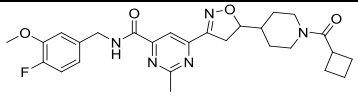
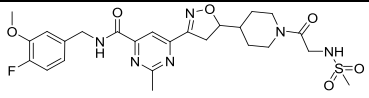
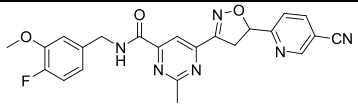
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	**
	***
	****
	****
	****
	***
	***
	*
	****
	****
	****

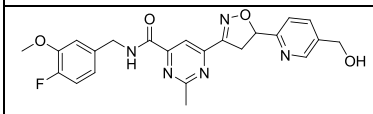
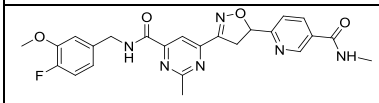
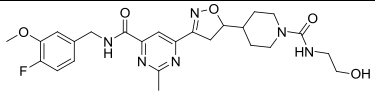
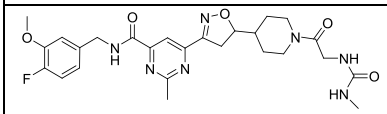
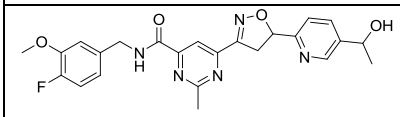
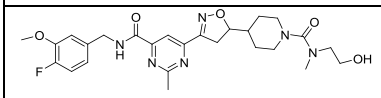
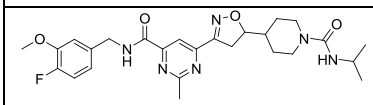
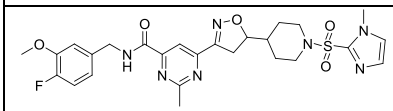
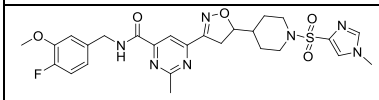
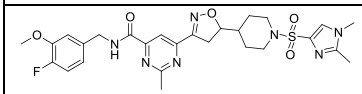
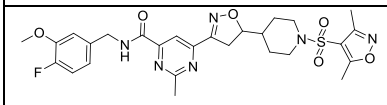
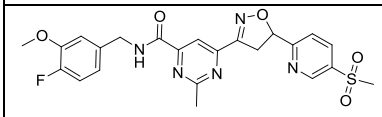
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	***
	****
	****
	****
	****
	**
	***
	****
	**
	***
	***

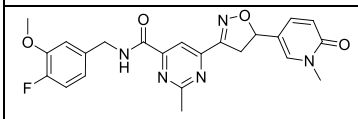
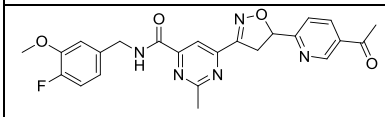
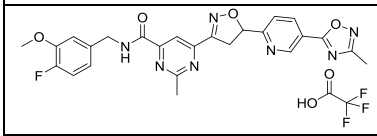
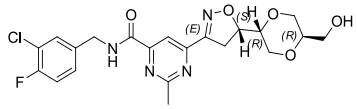
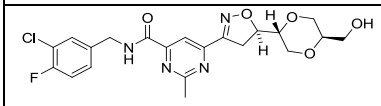
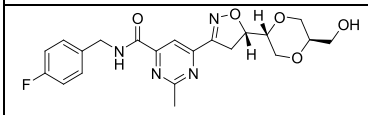
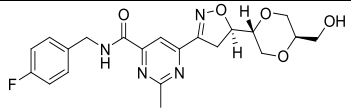
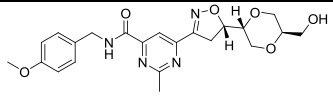
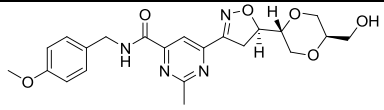
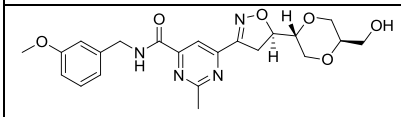
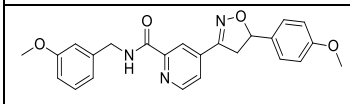
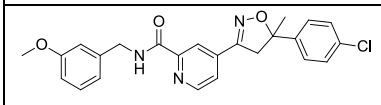
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	***
	***
	***
	***
	***
	***
	****
	****
	****
	***
	****

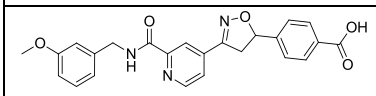
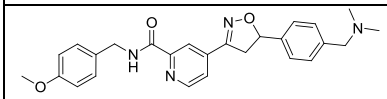
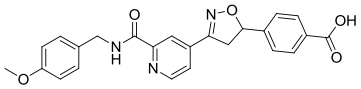
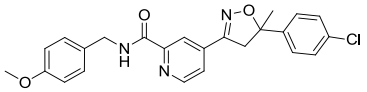
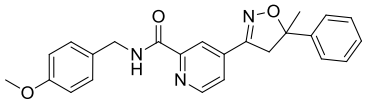
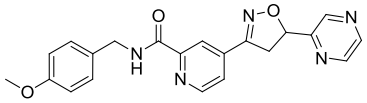
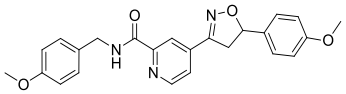
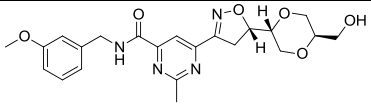
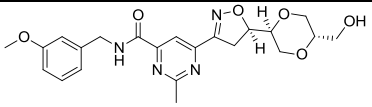
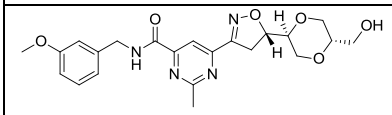
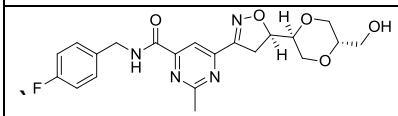
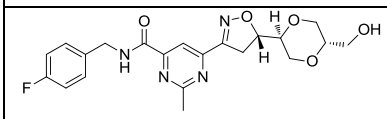
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	***
	***
	****
	***
	***
	***
	***
	***
	***
	***
	***

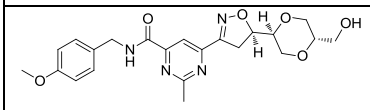
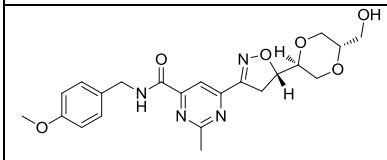
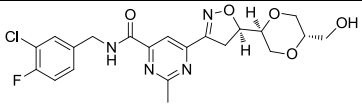
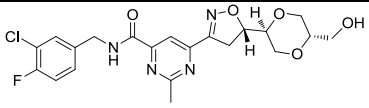
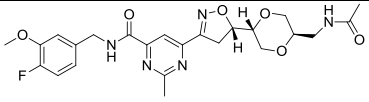
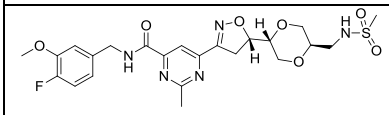
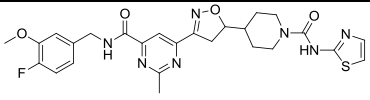
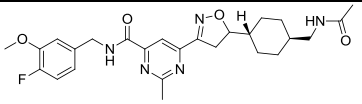
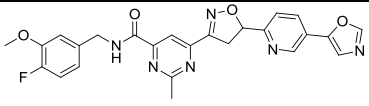
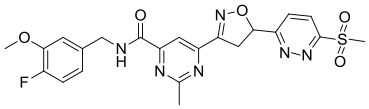
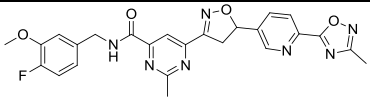
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	****
	***
	****
	***
	***
	***
	***
	***
	****
	***
	***
	****

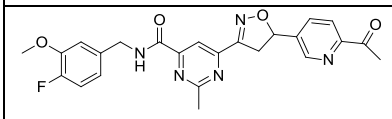
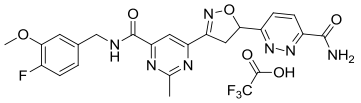
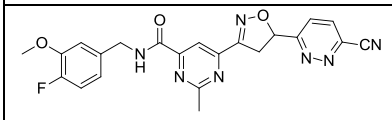
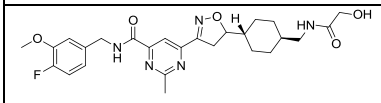
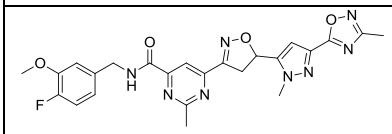
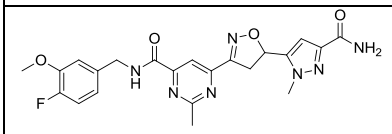
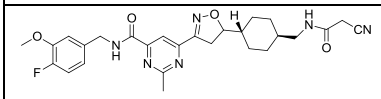
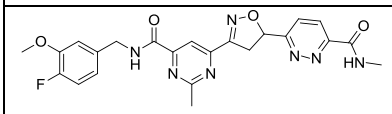
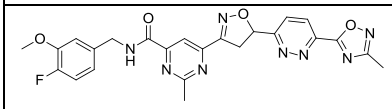
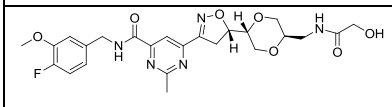
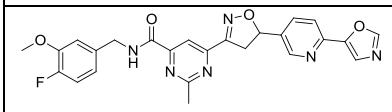
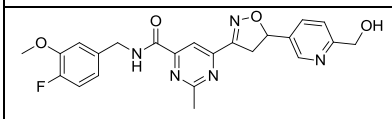
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	***
	***
	****
	***
	***
	***
	****
	***
	***
	***
	***
	****

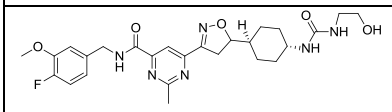
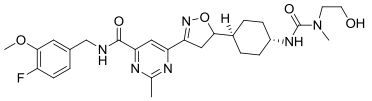
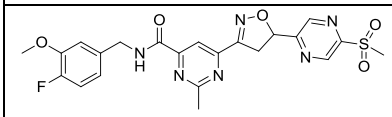
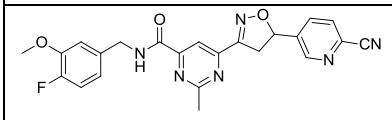
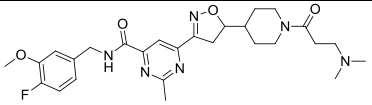
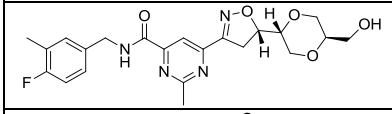
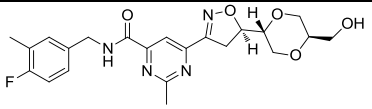
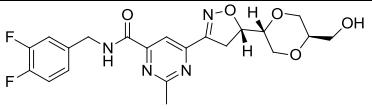
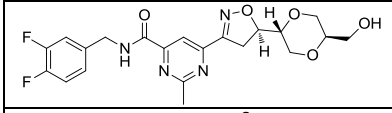
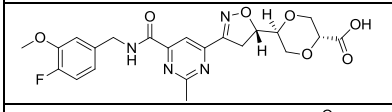
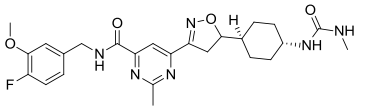
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	****
	***
	****
	***
	****
	****
	***
	****
	****
	****
	****
	****

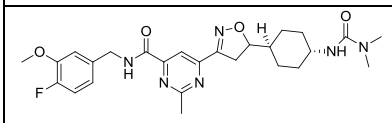
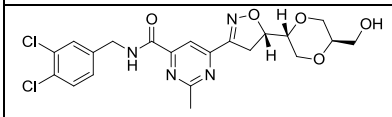
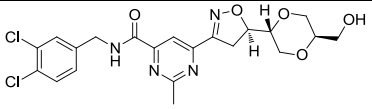
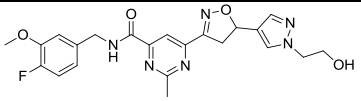
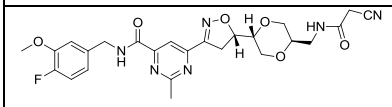
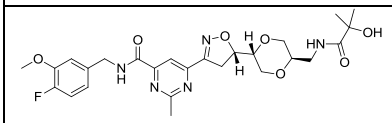
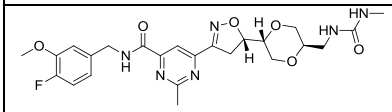
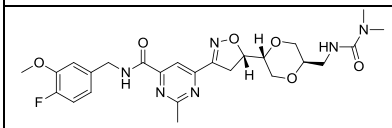
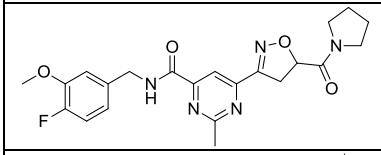
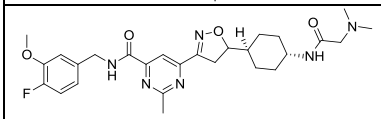
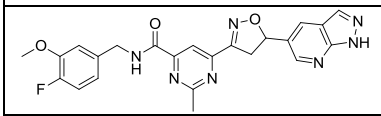
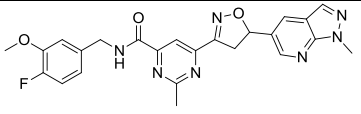
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	***
	****
	****
	****
	**
	***
	*
	***
	*
	*
	***
	*

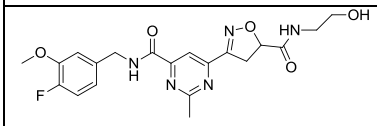
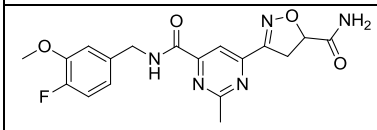
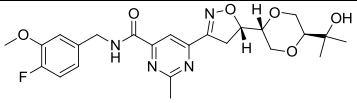
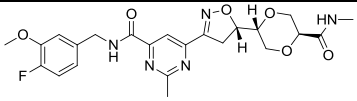
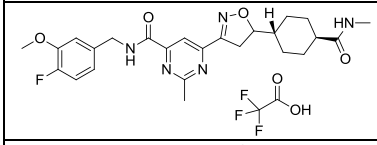
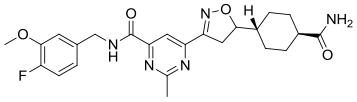
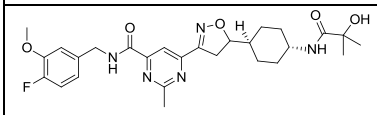
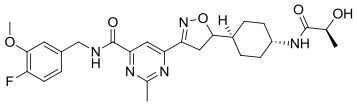
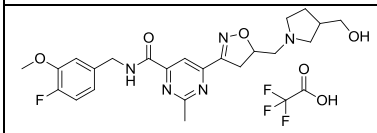
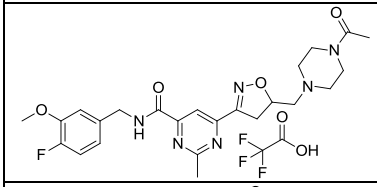
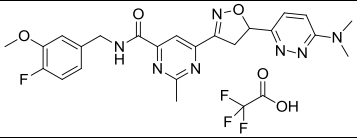
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	****
	*
	***
	**
	*
	*
	**
	***
	*
	***
	*
	***

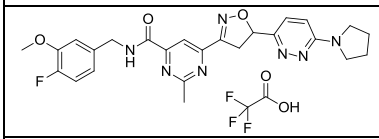
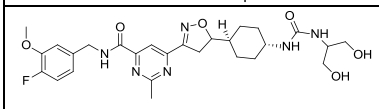
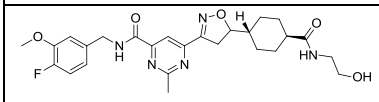
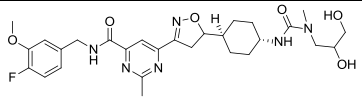
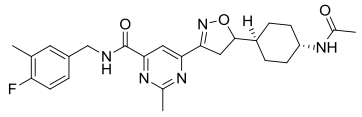
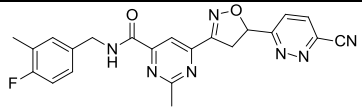
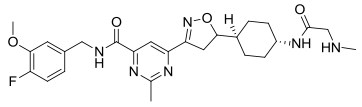
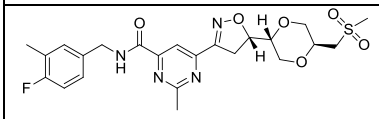
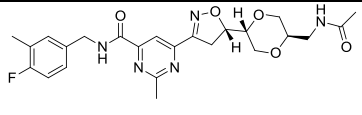
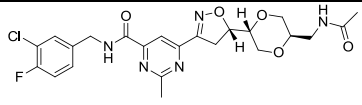
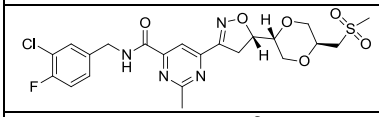
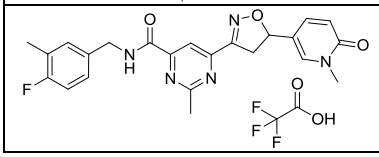
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	*
	*
	*
	***
	****
	****
	***
	****
	****
	***
	****

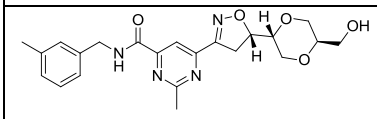
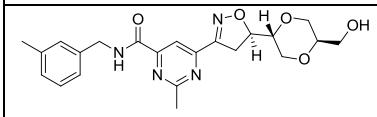
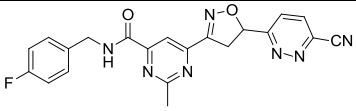
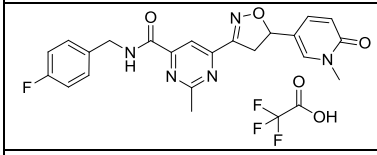
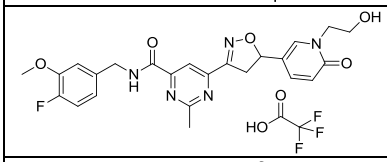
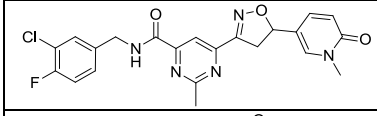
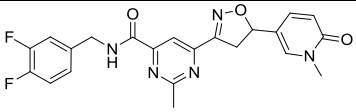
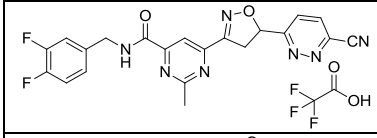
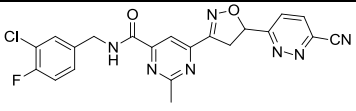
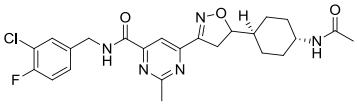
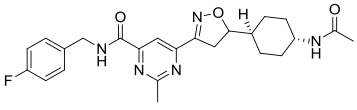
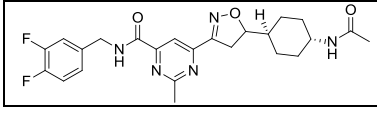
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	****
	***
	****
	****
	***
	**
	****
	***
	****
	****
	****
	***

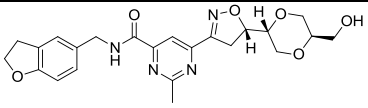
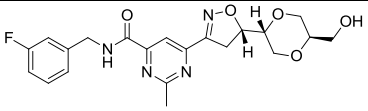
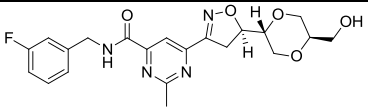
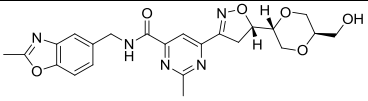
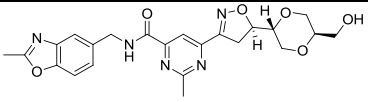
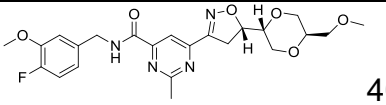
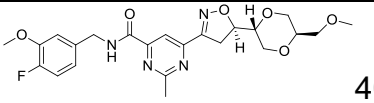
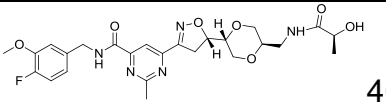
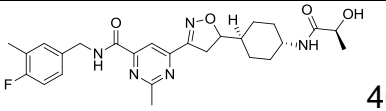
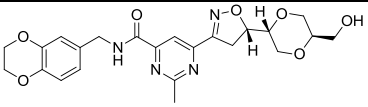
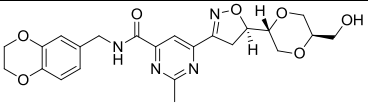
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	****
	****
	***
	****
	***
	
	**
	***
	*
	***
	****

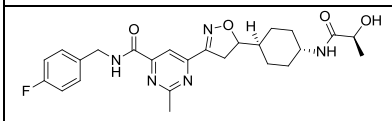
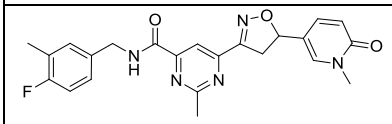
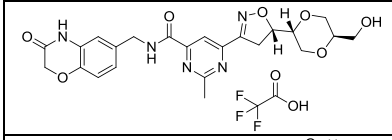
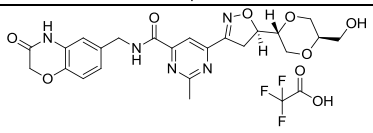
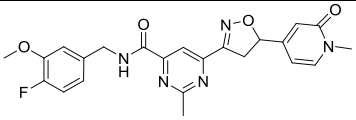
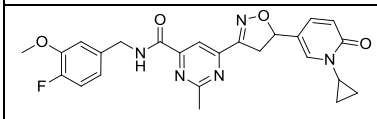
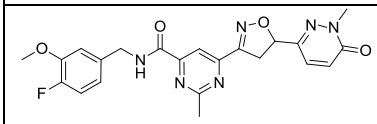
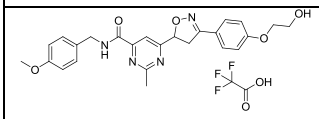
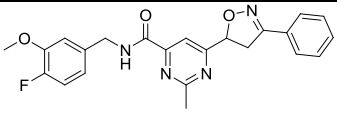
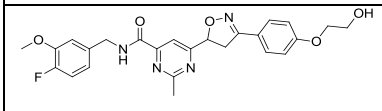
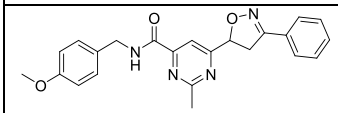
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	****
	*
	*
	*
	****
	***
	***
	***
	*
	***
	***
	***

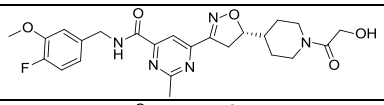
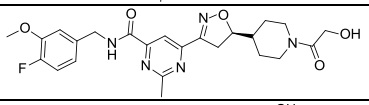
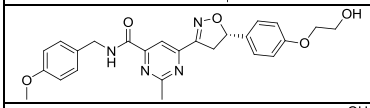
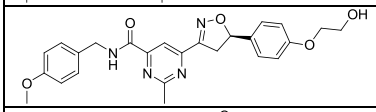
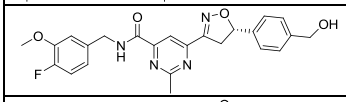
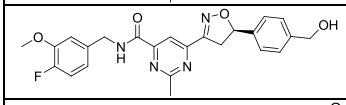
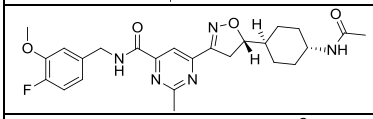
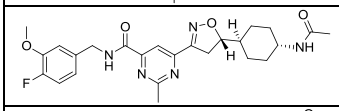
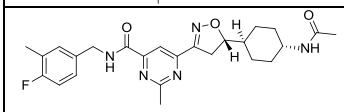
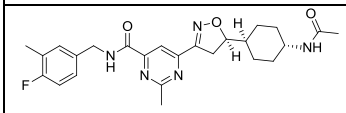
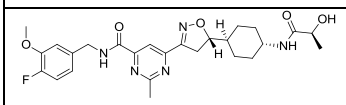
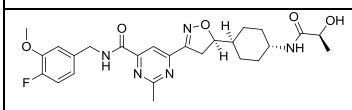
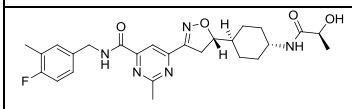
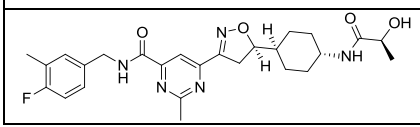
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	**
	*
	***
	****
	****
	****
	***
	****
	*
	*
	*

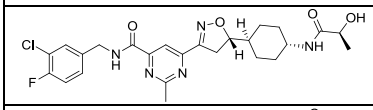
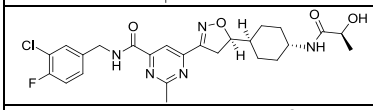
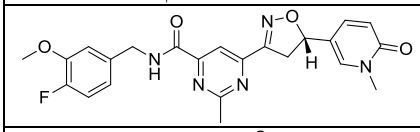
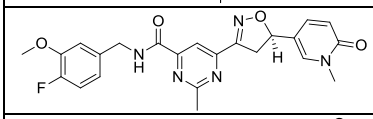
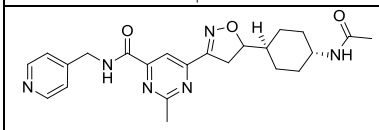
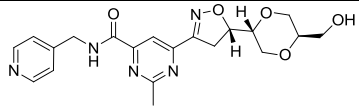
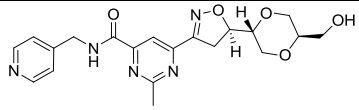
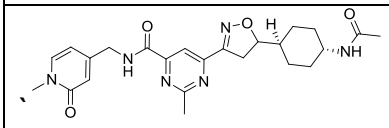
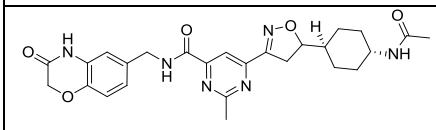
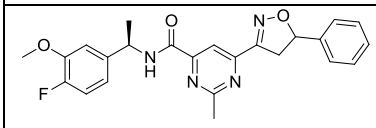
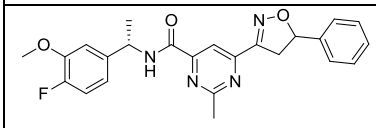
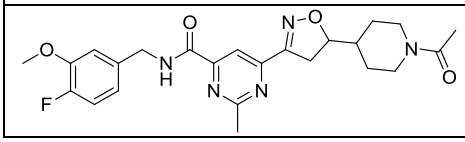
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	*
	***
	****
	****
	****
	****
	***
	****
	****
	****
	****
	****

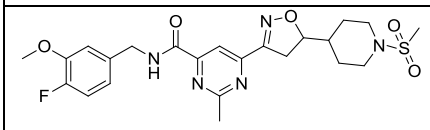
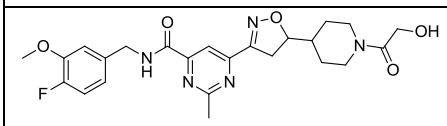
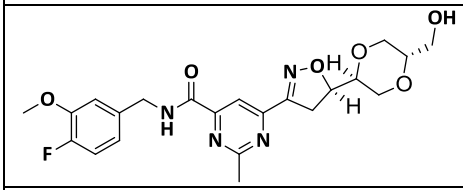
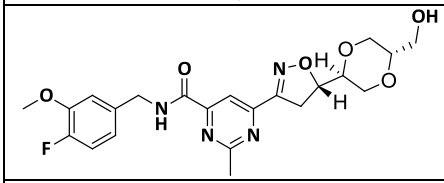
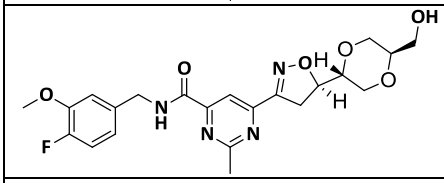
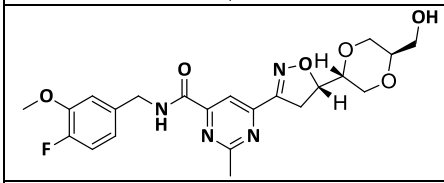
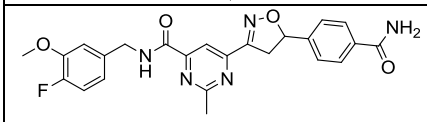
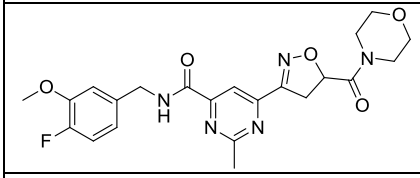
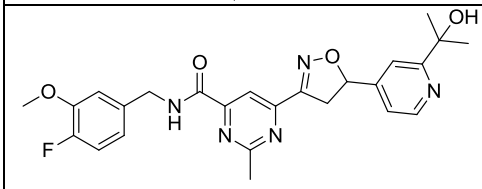
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	*
	*
	***
	***
	***
	****
	***
	***
	***
	****
	***
	

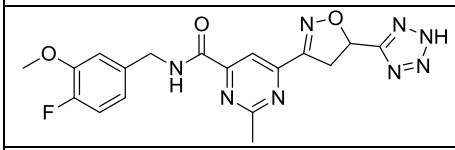
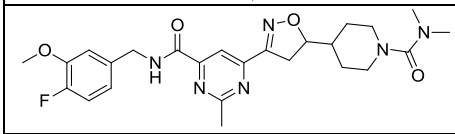
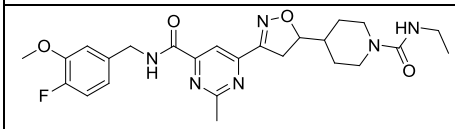
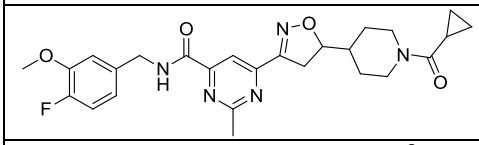
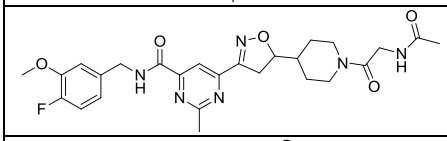
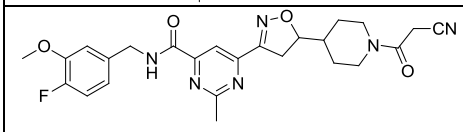
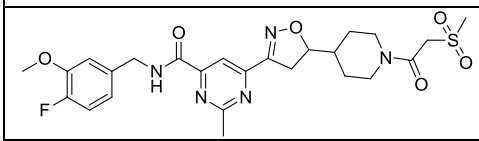
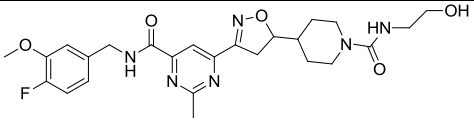
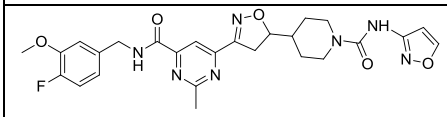
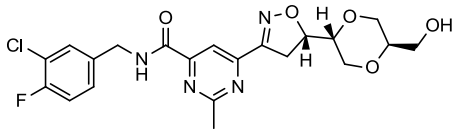
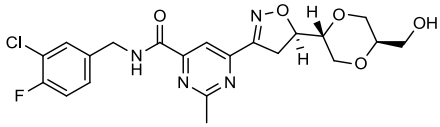
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	***
	***
	*
	*
	***
	*
 401	***
 402	*
 403	****
 404	****
	***
	*

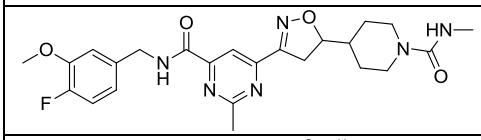
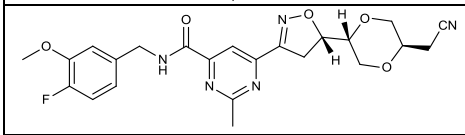
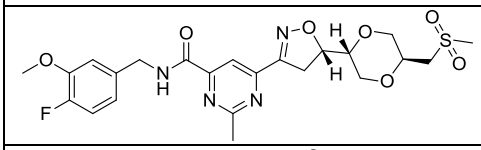
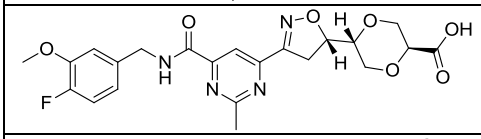
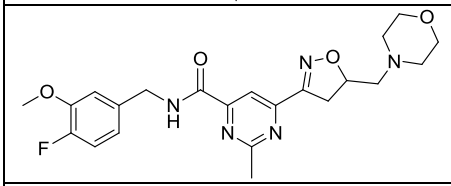
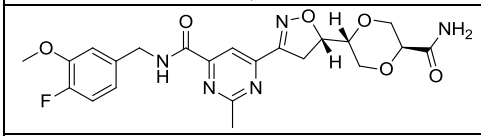
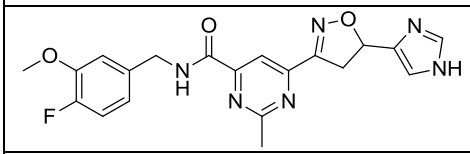
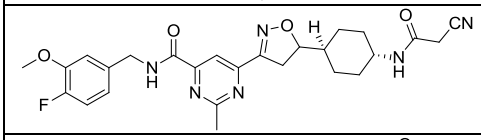
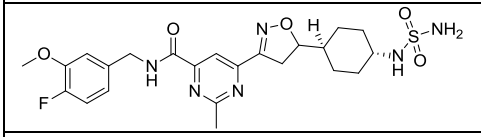
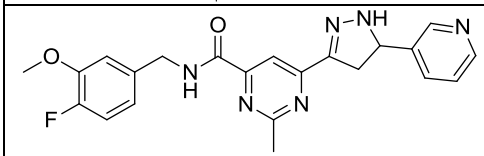
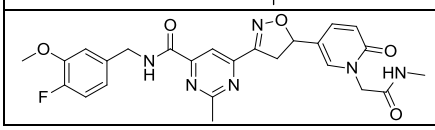
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	***
	****
	****
	***
	***
	****
	***
	***
	***
	***
	**
	****

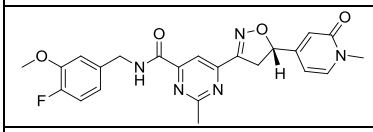
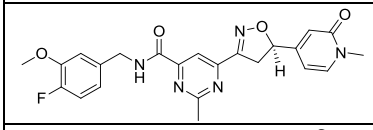
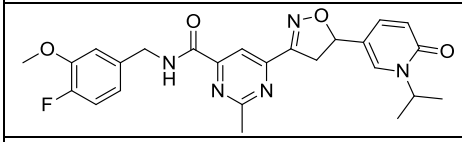
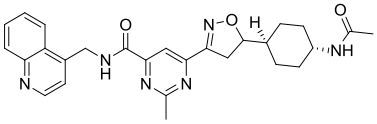
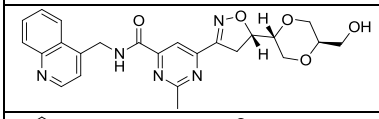
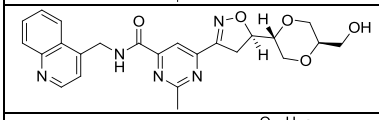
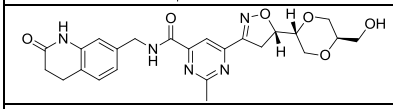
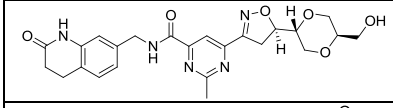
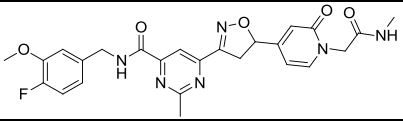
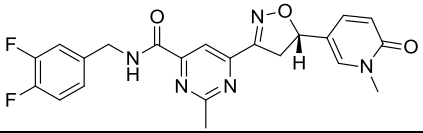
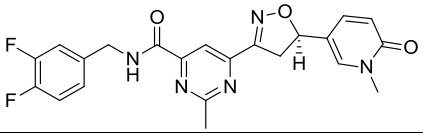
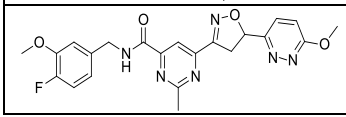
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	
	***
	****
	***
	*
	****
	****
	***
	****
	***
	****
	***
	****
	***

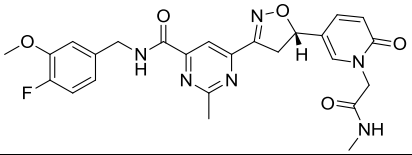
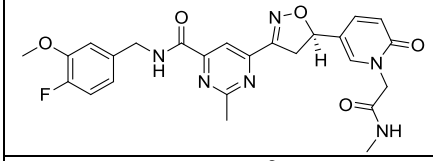
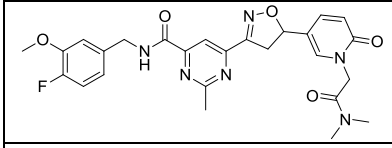
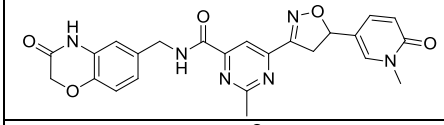
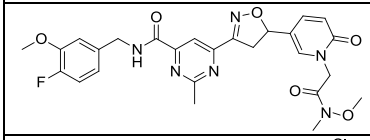
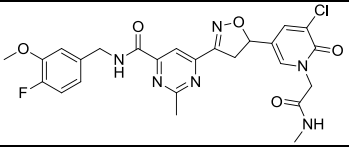
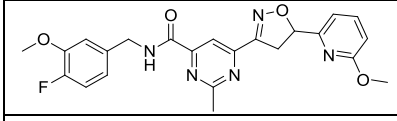
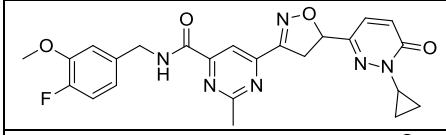
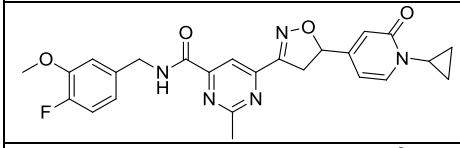
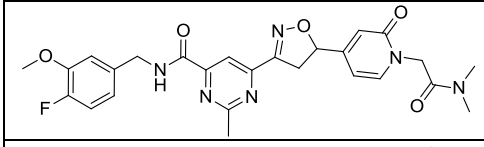
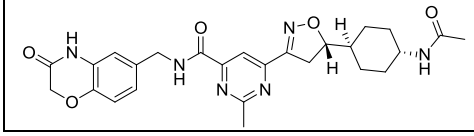
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	****
	***
	****
	**
	***
	***
	*
	*
	****
	*
	*
	***

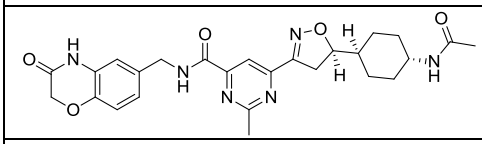
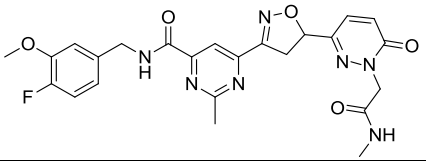
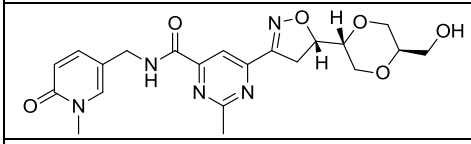
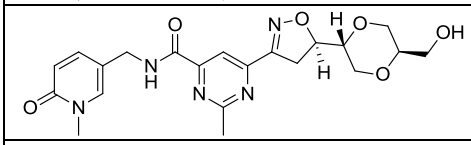
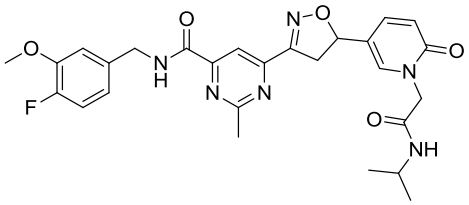
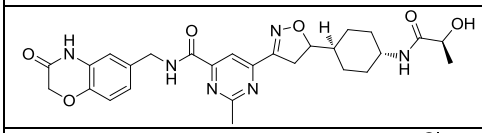
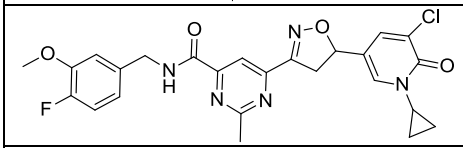
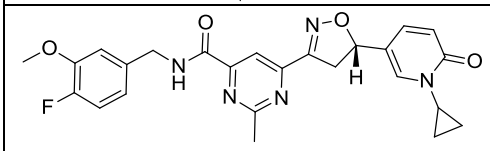
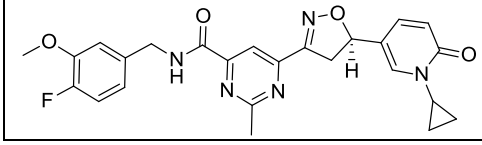
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	****
	***
	**
	***
	**
	****
	****
	*
	***

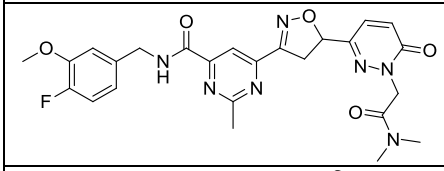
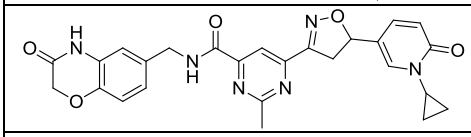
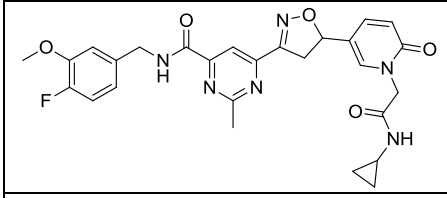
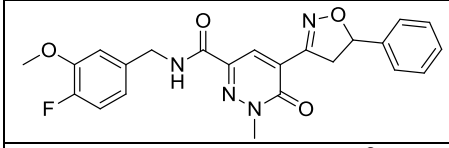
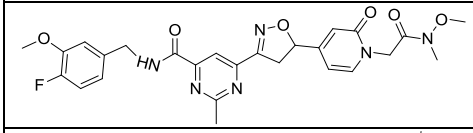
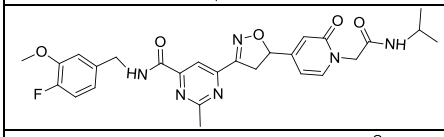
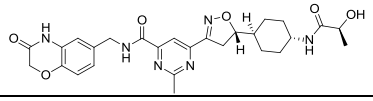
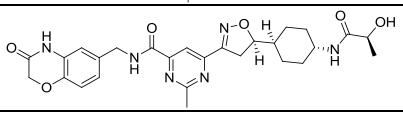
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	*
	****
	***
	***
	***
	***
	***
	****
	***
	***
	*

Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	****
	****
	***
	****
	*
	****
	*
	****
	****
	***
	****

Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	****
	**
	****
	**
	**
	**
	***
	**
	***
	****
	**
	***

Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	****
	***
	***
	****
	****
	****
	***
	***
	***
	***
	****

Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	****
	***
	***
	**
	***
	****
	****
	****
	***

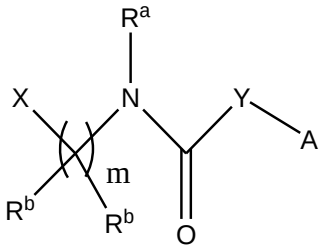
Estructura	MMP13 (CD) IC_{50}
	***
	****
	****
	***
	***
	***
	****
	****

IC_{50} del dominio catalítico MMP-13: >1000 nM	*
IC_{50} del dominio catalítico MMP-13:100 nM-1000 nM	**
IC_{50} del dominio catalítico MMP-13:10 nM-100 nM	***

IC_{50} del dominio catalítico MMP-13:< 10 nM	****

REIVINDICACIONES

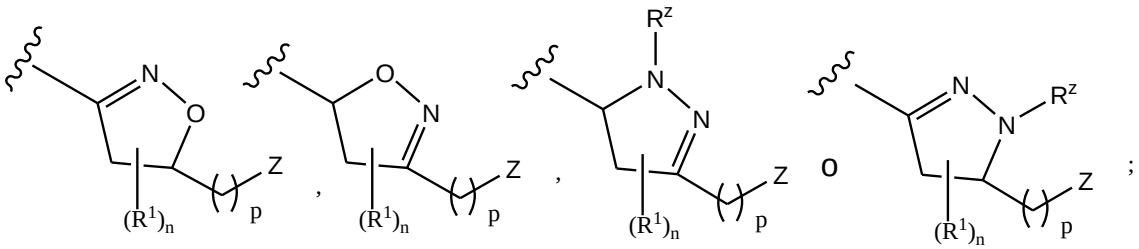
1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de Fórmula (I)



Fórmula (I)

metabolitos biológicamente activos, prodrogas, isómeros, estereoisómeros, solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo donde

A es



X es un sistema de anillos opcionalmente sustituido que es aromático, parcialmente aromático o no aromático con uno o más sistemas de anillos fusionados;

Y es heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z es $–C(O)NR^cR^d$, $-C(O)OCH_3$, $–NR^cR^d$, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R^a es en forma independiente H, (C_1-C_3)alquilo opcionalmente sustituido o (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^b es en forma independiente H, CF_3, (C_1-C_3)alquilo opcionalmente sustituido o (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^c es H y R^d es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido; o

R^c y R^d, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un sistema de anillos heterocíclico saturado o insaturado, aromático o no aromático de 5 o 6 miembros;

R^1 es en forma independiente H, OR^a, Br, Cl, F, (C_1-C_3)alquilo opcionalmente sustituido o (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^z es H, (C_1-C_3)alquilo opcionalmente sustituido o (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2 o 3; y

p es 0, 1, 2 o 3;

con la condición de que cuando Y es piridinilo, no está sustituido con fenilo opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE

X es naftilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, azaindolilo opcionalmente sustituido, benzo[1,4]oxazin-3-onilo opcionalmente sustituido, benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, 2,3-

dihidrobenzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, purinilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, 1H-quinoxalin-2-onilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1 donde Y es furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo

opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, triazinilo opcionalmente sustituido, o 1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1 donde Z es $–C(O)NH_2$, -C(O)-morfolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-pirrolidinilo opcionalmente sustituido, $-C(O)-N(H)CH_2CH_2OH$, (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, azaindolilo opcionalmente sustituido, azepinilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, isoindolinilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, purinilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, N-metilpirazonilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, N-

metilpiridazonilo opcionalmente sustituido, N-(C_1-C_6)alquilpiridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, N-(C_1-C_6)alquilpirimidonilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinucludinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido, tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, o tropanilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE

X es naftilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, azaindolilo opcionalmente sustituido, benzo[1,4]oxazin-3-onilo opcionalmente sustituido, benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo

opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, purinilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, 1H-quinoxalin-2-onilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido;

Y es furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, triazinilo opcionalmente sustituido, o 1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido; y

Z es $–C(O)NH_2$, -C(O)-morfolinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-pirrolidinilo opcionalmente sustituido, $-C(O)-N(H)CH_2CH_2OH$, (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, azaindolilo opcionalmente sustituido, azepinilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, benzo(b)tienilo

opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, isoindolinilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, purinilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, N-metilpirazonilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, N-metilpiridazonilo opcionalmente sustituido, N-(C_1-C_6)alquilpiridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, N-(C_1-C_6)alquilpirimidonilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinucludinilo opcionalmente sustituido,

tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido, tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, o tropanilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 5 CARACTERIZADO PORQUE X es naftilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, benzo[1,4]oxazin-3-onilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 6 CARACTERIZADO PORQUE Z es (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente

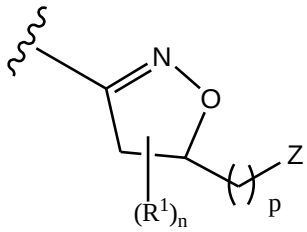
sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, purinilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, o tiomorfolinilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 7 donde X es fenilo opcionalmente sustituido, benzo[1,4]oxazin-3-onilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido.

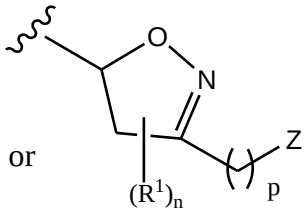
9. El compuesto de la reivindicación 8 donde Z es (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo

opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, o tiomorfolinilo opcionalmente sustituido.

10. El compuesto de la reivindicación 9 CARACTERIZADO PORQUE A es



or



.

11. El compuesto de la reivindicación 10 CARACTERIZADO PORQUE m es 1, 2 o 3.

12. El compuesto de la reivindicación 11 CARACTERIZADO PORQUE n es 0 o 1.

13. El compuesto de la reivindicación 12 CARACTERIZADO PORQUE p es 0.

14. El compuesto de la reivindicación 13 CARACTERIZADO PORQUE X es fenilo opcionalmente sustituido, benzo[1,4]oxazin-3-onilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo

opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, o pirimidinonilo opcionalmente sustituido.

15. El compuesto de la reivindicación 14 CARACTERIZADO PORQUE X está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en Br, Cl, F, CF_3, CN, COR^b, COOH, OCF_3, OH, $-N(R^c)(R^d)$, $-NO_2$, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi opcionalmente sustituido, $-S(O)R^d$, o $-S(O)_2(R^d)$; donde

R^c es en forma independiente H, $(C_1\text{-}C_3)$alquilo opcionalmente sustituido o $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^d es H, $-C(O)R^b$, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de la reivindicación 14 o 15 CARACTERIZADO PORQUE Y es imidazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido o triazinilo opcionalmente sustituido.

17. El compuesto de la reivindicación 16 CARACTERIZADO PORQUE Z es $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo

opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, pirimidinonilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, o tiomorfolinilo opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de la reivindicación 17 CARACTERIZADO PORQUE Z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre Br, Cl, F, CF_3, CN, $-COR^f$, $-C(O)CH_2N(R^c)(R^e)$, $-CON(R^c)(R^e)$, $COOR^e$, $-N(R^c)(R^e)$, $-N(R^a)C(O)OR^a-$, $-N(R^c)C(O)R^e$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$, $-N(R^c)S(O)_2R^e$, $-N(R^c)S(O)_2N(R^c)(R^e)$, $-NO_2$, oxo, -OH, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2(R^e)$, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, $-(C(R^b)_2)_rR^f$; donde

R^b es en forma independiente H, CF_3, $(C_1\text{-}C_3)$alquilo opcionalmente sustituido o $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido; o

$(R^b)_2$, junto con el átomo de carbono al cual está unido, puede formar un cicloalquilo de entre 3 y 6 miembros

R^e es H, $-C(O)R^c$, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; o

R^c y R^e junto con el átomo al cual están unidos puede formar un heterociclo opcionalmente sustituido;

R^f es H, Br, Cl, F, CF_3, CN, OCF_3, $-COR^e$, $-C(O)CH_2N(R^c)(R^e)$, $-CON(R^c)(R^e)$, $COOR^e$, $-N(R^c)(R^e)$, $-N(R^c)C(O)R^e$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$, -

$N(R^c)S(O)_2R^e$, $-NO_2$, oxo, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, OR^c, $-S(R^c)$, $-S(R^c)$, $-S(O)R^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2(R^c)$, $-S(O)_2(R^e)$, $-S(O)_2N(R^c)(R^e)$, azetidinilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido o triazolilo opcionalmente sustituido; y

r es 0, 1 o 2;

con la condición de que r no es 0 cuando R^f es OCF_3, OR^c, $-S(R^c)$, $-S(R^c)$, $-S(O)R^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2(R^c)$, $-S(O)_2(R^e)$, o $-S(O)_2N(R^c)(R^e)$.

19. El compuesto de la reivindicación 18 CARACTERIZADO PORQUE Z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre Br, Cl, F, CF_3, CN, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OC(O)CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, $-C(O)C(H)(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CN$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C(CH_3)_2OH$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2N(H)S(O)_2CH_3$, $-C(O)CH_2N(H)C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2N(H)C(O)N(H)CH_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)CH_3$, $-C(O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(O)N(H)CH(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)CH_2CH_2OH$, -C(O)N(H)-isoxazolilo, -C(O)N(H)tiazolilo, $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-ciclobutilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OC(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-N(H)C(O)CH_3$-, -

$N(H)C(O)CH_2OH$, $-N(H)C(O)CH_2CN$, $-N(H)C(O)C(CH_3)_2OH$, $-N(H)C(O)C(H)(OH)CH_3$, $-N(H)C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-N(H)C(O)CH_2N(H)CH_3$, $-N(H)C(O)(OH)CH_3$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$, $-N(H)C(O)N(CH_3)_2$, $-N(H)C(O)N(H)CH_3$-$N(H)C(O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)C(O)N(H)C(H)(CH_2OH)_2$, $-N(H)C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-N(H)C(O)N(CH_3)CH_2C(H)(OH)CH_2OH$, $-N(H)C(O)O(CH_3)_3$, $-N(H)S(O)_2NH_2$, $-N(H)S(O)_2CH_3$, $-N(R^c)S(O)_2N(R^c)(R^e)$, $-NO_2$, oxo, $-OH$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)CH_2CH_3$, $-S(O)CH_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2C(H)(CH_3)_2$, $-S(O)_2$ciclopropilo, $-S(O)_2$-imidazolilo opcionalmente sustituido, $-S(O)_2$-isoxazolilo opcionalmente sustituido, $-CH_2C(O)N(H)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OS(O)_2$-fenilo opcionalmente sustituido, $-C(CH_3)OH$, $-C(H)(CH_2)_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(H)C(O)CH_3$, $-CH_2N(H)C(O)C(H)(OH)CH_3$, $-CH_2N(H)C(O)CH_2CN$, $-CH_2N(H)C(O)CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(O)C(CH_3)_2OH$, $-CH_2N(H)C(O)N(H)CH_3$, $-CH_2N(H)C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_1$-$C_6)$alcoxi opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, $(C_3$-$C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, y $-(C(R^b)_2)_rR^f$; donde

R^b es en forma independiente H, CF_3, $(C_1$-$C_3)$alquilo opcionalmente sustituido o $(C_3$-$C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido; o

$(R^b)_2$, junto con el átomo de carbono al cual está unido, puede formar un cicloalquilo de entre 3 y 6 miembros

R^e es H, $-C(O)R^c$, $(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3$-$C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; o

R^c y R^e junto con el átomo al cual están unidos puede formar un heterociclo opcionalmente sustituido;

R^f es H, Br, Cl, F, CF_3, CN, OCF_3, $-COR^e$, $-C(O)CH_2N(R^c)(R^e)$, $-CON(R^c)(R^e)$, $COOR^e$, $-N(R^c)(R^e)$, $-N(R^c)C(O)R^e$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$, $-N(R^c)S(O)_2R^e$, $-NO_2$, oxo, $(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3$-$C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, OR^c, $-S(R^c)$, $-S(R^c)$, $-S(O)R^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2(R^c)$, $-S(O)_2(R^e)$, $-S(O)_2N(R^c)(R^e)$, azetidinilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, 1,2,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido o triazolilo opcionalmente sustituido; y

r es 0, 1 o 2;

con la condición de que r no es 0 cuando R^f es OCF_3, OR^c, $-S(R^c)$, $-S(R^c)$, $-S(O)R^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2(R^c)$, $-S(O)_2(R^e)$, o $-S(O)_2N(R^c)(R^e)$.

20. El compuesto de la reivindicación 19 CARACTERIZADO PORQUE Z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre Br, Cl, F, CF_3, CH_3, CN, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OC(O)CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, $-C(O)C(H)(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CN$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C(CH_3)_2OH$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, -

$C(O)CH_2N(H)S(O)_2CH_3$, $-C(O)CH_2N(H)C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2N(H)C(O)N(H)CH_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)CH_3$, $-C(O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(O)N(H)CH(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)CH_2CH_2OH$, -C(O)N(H)-isoxazolilo, -C(O)N(H)tiazolilo, $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-ciclobutilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OC(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-N(H)C(O)CH_3$-, $-N(H)C(O)CH_2OH$, $-N(H)C(O)CH_2CN$, $-N(H)C(O)C(CH_3)_2OH$, $-N(H)C(O)C(H)(OH)CH_3$, $-N(H)C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-N(H)C(O)CH_2N(H)CH_3$, $-N(H)C(O)(OH)CH_3$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$, $-N(H)C(O)N(CH_3)_2$, $-N(H)C(O)N(H)CH_3$-$N(H)C(O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)C(O)N(H)C(H)(CH_2OH)_2$, $-N(H)C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-N(H)C(O)N(CH_3)CH_2C(H)(OH)CH_2OH$, $-N(H)C(O)O(CH_3)_3$, $-N(H)S(O)_2NH_2$, $-N(H)S(O)_2CH_3$, $-N(R^c)S(O)_2N(R^c)(R^e)$, $-NO_2$, 1,2,4-oxadiazolilo, oxo, -OH, $-S(O)CH_3$, $-S(O)CH_2CH_3$, $-S(O)CH_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2C(H)(CH_3)_2$, $-S(O)_2$ciclopropilo, $-S(O)_2$-imidazolilo opcionalmente sustituido, $-S(O)_2$-isoxazolilo opcionalmente sustituido, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)N(H)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OS(O)_2$-fenilo opcionalmente sustituido, $-C(CH_3)OH$, $-C(H)(CH_2)_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(H)C(O)CH_3$, $-CH_2N(H)C(O)C(H)(OH)CH_3$, $-CH_2N(H)C(O)CH_2CN$, $-CH_2N(H)C(O)CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(O)C(CH_3)_2OH$, $-CH_2N(H)C(O)N(H)CH_3$, $-CH_2N(H)C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2$-morfolinilo, $-CH_2$-tiomorfolinilo, morfolinilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, y (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido

donde R^e es H, $-C(O)R^c$, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente

sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

21. El compuesto de la reivindicación 20 CARACTERIZADO PORQUE Y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en CF_3, CN, -COH, -COOH, NO_2,-$N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, -$C(O)N(R^a)_2$, -$S(O)R^a$, -$S(O)_2R^a$, halógeno, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido.

22. El compuesto de la reivindicación 21 CARACTERIZADO PORQUE

X es fenilo opcionalmente sustituido, benzo[1,4]oxazin-3-onilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, pirazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinonilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, o piridinilo opcionalmente sustituido;

Y es pirimidinilo opcionalmente sustituido; y

Z es ciclohexilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido, piridonilo opcionalmente sustituido, o piridinilo opcionalmente sustituido.

23. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es

6-(5-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-Carbamoilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(morfolina-4-carbonil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(2-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(2*H*-tetrazol-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida; this is preparation

6-(5-(1-(etilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(ciclopropancarbonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-acetamidoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilsulfonil)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(isoxazol-3-ilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*, 5*R*)-5-(hidroximetil)-1, 4-dioxan-2-il)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*, 5*R*)-5-(hidroximetil)-1, 4-dioxan-2-il)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*, 5*R*)-5-(cianometil)-1, 4-dioxan-2-il)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

ácido (2*S*,5*R*)-5-((*S*)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(morfolinometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-Carbamoil-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1*H*-imidazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-(hidroximetil)fenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-6-(5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-morfolinofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(piperidin-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-(hidroximetil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-carbamoilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-hidroxiciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(hidroximetil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(morfolinometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-ciano-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(tiomorfolinometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-ciano-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-carbamoilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(3-(morfolinometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(3-(metilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoato de metilo;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

pirimidin-4-carboxilato de 6-{5-[4-(1,1,1,-Dioxo-tiomorfolina-4-ilmetil)fenil]-4,5-dihidro-isoxazol-3-il}-2-metilo;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(2-cianoacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(sulfamoilamino)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(3-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(3-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(2-hidroxietilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirimidin-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(2-carbamoilpiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1*H*-pirazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(metilsulfonamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(2-hidroxiacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirimidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(metilsulfonamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(2-hidroxiacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirazin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-isobutyrilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(propilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(ciclopropancarbonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(dimetilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(etilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-acetamidoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(ciclobutanecarbonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilsulfonamido)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(5-cianopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(3-metilureido)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(5-(1-hidroxietil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-((2-hidroxietil)(metil)carbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(isopropilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(1-metil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(5-acetilpiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

4-metilbencensulfonato de ((2*S*,5*R*)-5-(3-(6-(3-cloro-4-fluorobencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida ;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

4-metilbencensulfonato de ((2*S*,5*R*)-5-((*S*)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo;

4-(3-(2-(3-metoxibencilcarbamoil)piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoato de metilo;

N-(3-metoxibencil)-4-(5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)picolinamida;

4-(5-(4-clorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)picolinamida;

ácido 4-(3-(2-(3-metoxibencilcarbamoil)piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoico;

4-(5-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida;

ácido 4-(3-(2-(4-metoxibencilcarbamoil)piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoico;

4-(5-(4-clorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida;

N-(4-metoxibencil)-4-(5-(pirazin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)picolinamida;

N-(4-metoxibencil)-4-(5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)picolinamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2S,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((R)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metilsulfonamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(metilsulfonilmetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(tiazol-2-ilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(Acetamidometil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((1r,4*R*)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(metilsulfonil)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-acetilpiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piridazin-3-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-((2-hidroxiacetamido)metil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-((2-hidroxiacetamido)metil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-carbamoil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-((2-cianoacetamido)metil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-metilpiridazin-3-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-((2-hidroxiacetamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxietil)ureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxietil)-3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(metilsulfonil)pirazin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(3-(dimetilamino)propanoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

ácido (2*R*,5*S*)-5-((*S*)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(3,3-dimetilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-diclorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-diclorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-cianoacetamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-hidroxi-2-metilpropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3-metilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3,3-dimetilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(bromometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-*N*-(2-hidroxietil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida;

3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida;

3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(metilcarbamoil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-carbamoilciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)ureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-((2-hidroxietil)carbamoil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(3-(2,3-dihidroxipropil)-3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((2-metilbenzo[*d*]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(((*S*)-2-hidroxipropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-((1S,4r)-4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

((1r,4r)-4-(3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

6 6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-((*S*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(quinolin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

(*S*)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((1r,4S)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(quinolin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(quinolin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-hidroxi-2-metilpropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((1r,4S)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluorobencil)-6-(5-((1S,4r)-4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-((2-oxo-1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolin-7-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((R)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(S)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(R)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(R)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(5-cloro-1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-metoxi-5,6-dihidropiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((1s,4R)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((R)-5-((1r,4R)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1S,4r)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-cloro-5-ciclopropil-4-oxociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(R)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(R)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-ca)rboxamida;

6-(5-(1-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-1-metil-6-oxo-5-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(1-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida; o

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(isopropilamino)alil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es

N-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(2-hidroxiacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(metilsulfonilmetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*, 5*R*)-5-(hidroximetil)-1, 4-dioxan-2-il)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metilsulfonamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((1r,4*R*)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(metilsulfonil)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(*S*)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

ácido (2*R*,5*S*)-5-((*S*)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(3,3-dimetilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-diclorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-cianoacetamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3-metilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

ácido (2*S*,5*R*)-5-((*S*)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3,3-dimetilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(metilcarbamoil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-carbamoilciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)ureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(2-cianoacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-Carbamoil-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1r,4r)-4-((2-hidroxietil)carbamoil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(3-(2,3-dihidroxipropil)-3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1r,4r)-4-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((2-metilbenzo[*d*]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((1r,4S)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(((*S*)-2-hidroxipropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-((1S,4r)-4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluorobencil)-6-(5-((1S,4r)-4-((*S*)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

(*S*)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((1r,4S)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(R)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(5-cloro-1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((1s,4R)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((R)-5-((1r,4R)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1S,4r)-4-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-cloro-5-ciclopropil-4-oxociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(R)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-1-metil-6-oxo-5-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

25. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto, un metabolito biológicamente activo, prodroga, isómero, estereoisómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

26. Un conjunto de elementos CARACTERIZADO PORQUE comprende una composición de la reivindicación 25, envase e instrucciones para su uso.

27. Un método para tratar una enfermedad o condición CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

28. El método de la reivindicación 27 CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o condición es osteoartritis, lesión articular traumática (desgarro de ligamento cruzado anterior/desgarro de menisco), artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriática, artritis gotosa, enfermedad articular degenerativa, lupus sistémico eritematoso, trastornos cardiovasculares, como por ejemplo infarto de miocardio agudo, síndrome coronario agudo, falla cardiaca crónica, infarto de miocardio, ateroesclerosis, miocarditis viral, rechazo de aloinjerto cardíaco, y asociada a disfunción cardiaca por sepsis. Además, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central tales como meningitis meningocócica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, el tratamiento de una condición ocular, cáncer, espondilitis anquilosante, tumores sólidos, sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, reacciones de hipersensibilidad, trastornos de movimiento hiperquinético, neumonitis por hipersensibilidad, hipertensión, trastornos de movimiento hipoquinético, aneurismas aórtico y periférico, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, disección aórtica, hipertensión arterial, arterioesclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, degeneraciones espinocerebelares, miositis por estreptococos, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, FAB de células T o ALL, telangiectasia, tromboangitis obliterante, trasplantes, trauma/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad

de tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemofagocítico asociado a virus, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de trasplante cardíaco, hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombolítica trombocitopénica, hemorragia, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpos, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, gripe A, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveitis/neuritis óptica, atrofia muscular espinal juvenil, linfoma, mieloma, leucemia, ascitis maligna, tipos de cáncer hematopoyético, una condición diabética tal como diabetes mellitus insulino-dependiente, glaucoma, retinopatía diabética o microangiopatía, anemia falciforme, inflamación crónica, glomerulonefritis, rechazo de injerto, enfermedad de Lyme, enfermedad de von Hippel Lindau, pemfigoide, enfermedad de Paget, fibrosis, sarcoidosis, cirrosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma o edema subsiguiente a quemaduras, trauma, radiación, apoplejía, hipoxia, isquemia, síndrome de hiperestimulación ovárica, síndrome posterior a perfusión, síndrome luego de bomba, síndrome de cardiotomía post-MI, preeclampsia, menometrorragia, endometriosis, hipertensión pulmonar, hemangioma infantil, o infección por *Herpes simplex*, *Herpes Zoster*, virus de inmunodeficiencia en humanos, parapoxvirus, protozoarios o toxoplasmosis, parálisis supranuclear progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno de Raynaud,

enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho, hipertensión renovascular, cardiomiopatía restrictiva, sarcoma, corea senil, demencia senil del tipo con cuerpos de Lewy, shock, aloinjerto de piel, síndrome de cambios en la piel, edema ocular o macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveitis, vitritis, miopía, fosetas del nervio óptico, desprendimiento crónico de retina, complicaciones posteriores al tratamiento con láser, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt, enfermedad de Eales, retinopatía, degeneración macular, restenosis, lesión por isquemia/reperfusión, apoplejía isquémica, oclusión vascular, enfermedad obstructiva de la carótida, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, diabetes mellitus, diabetes mellitus insulino-dependiente, enfermedades alérgicas, esclerodermia dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo en trasplante de órganos, rechazo en trasplante de médula ósea, enfermedad inmune aguda o crónica asociada con trasplante de órganos, sarcoidosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis activa crónica, shock séptico, síndrome de shock tóxico, síndrome séptico, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades por parásitos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, apoplejía, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, malignidades, enfermedad de Addison, enfermedad de Addison idiopática, esporádica, deficiencia poliglandular de tipo I y deficiencia poliglandular de tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de angustia respiratoria en adultos, alopecía, alopecía areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de

Reiter, artropatía psoriática, artropatía de la colitis ulcerativa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonella, enfermedad ateromatosa/arterioesclerosis, alergia atópica, enfermedad ampollosa autoinmune, pémfigo vulgar, pémfigo foliáceo, pemfigoide, enfermedad lineal por IgA, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica Coombs positiva, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, encefalitis miálgica/enfermedad de Royal Free, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de células gigantes, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, enfermedad del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, arritmias del haz de His, infección por VIH/neuropatía por VIH, inmunodeficiencia común variada, hipogammaglobulinemia variable común, cardiomiopatía dilatada, infertilidad femenina, falla de ovarios, falla de ovarios prematura, enfermedad de pulmón fibrótico, cicatrización de heridas crónicas, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial asociada con enfermedades del tejido conectivo, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada con lupus sistémico eritematoso, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedad pulmonar

asociada con hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por drogas, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterante, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune de tipo-1 (hepatitis autoinmune clásica o lupoide), hepatitis autoinmune de tipo-2 (hepatitis con anticuerpos anti-LKM), hipoglucemia mediada por procesos autoinmunes, resistencia a la insulina de tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad inmune aguda asociada con trasplante de órganos, enfermedad inmune crónica asociada con trasplante de órganos, osteoartritis, colangitis esclerosante primaria, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, leucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal relacionada con NOS [óxido nítrico sintasa], glomerulonefritis, vasulitis microscópica de los riñones, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso discoide, infertilidad masculina idiopática o relacionada con NOS [óxido nítrico sintasa], autoinmunidad del esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, agudo dolor, crónica dolor, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de la poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, enfermedad/arteritis de Takayasu, trombocitopenia autoinmune, toxicidad, trasplantes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidal debido a degeneración macular relacionada con la edad, hemangiomas infantiles, ascitis, efusiones, exudados, edema macular, edema cerebral, lesión pulmonar aguda, síndrome de angustia respiratoria en adultos, trastornos proliferativos, restenosis, trastornos fibróticos, cirrosis hepática,

ateroesclerosis, trastornos proliferativos de células mesangiales, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, glomerulopatías, angiogénesis en miocardio, colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis isquémica de las extremidades, lesión por isquemia/reperfusión, enfermedades relacionadas con la úlcera péptica por *Helicobacter*, trastornos angiogénicos inducidos viralmente, preeclampsia, menometrorragia, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, trastornos hiperproliferativos, hiperplasia de tiroides, enfermedad de Grave, quistes, hipervascularidad del estroma ovárico característica del síndrome de ovarios poliquístico, síndrome de Stein-Leventhal, o riñón poliquístico.

29. El método de la reivindicación 28 CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o condición es osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriática, enfermedad articular degenerativa o lupus sistémico eritematoso.

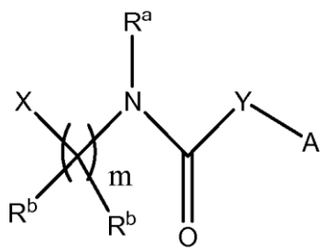
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-10-13 (30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 1272/DEL/2011 (32) ***Fecha*** 30-04-11 (33) ***País*** IN	(51) Int Cl: A61K 31/422 (71) Solicitante(s): **ABBVIE, INC.** (72) Inventor(es): CALDERWOOD, David J.; BREINLINGER, Eric C.; SWANN, Steven L.; MUKHERJEE, Subhendu; CHITTY, Venkata Srikanth; THUNUGUNTLA, Siva Sanjeeva Rao y HOSAHALLI, Subramanya Seetharama Shastry. (74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-11-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: *30-04-12* No. de solicitud: ***PCT/US2012/035832***	(87) Publicación internacional Fecha: ***08-11-12*** No. publicación: ***WO 2012/151158 A1***
(54) Titulo: **"ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS"**	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

metabolitos biológicamente activos, prodrogas, isómeros, estereoisómeros, solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo donde las variables se han definido en la presente. Los compuestos de la invención son útiles para tratar condiciones inmunológicas.

Sector: Industria farmacéutica, compuestos orgánicos no condensados que presentan compuestos heterocíclicos y composiciones farmacéuticas que los comprenden útiles en el tratamiento de condiciones inmunológicas.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HANLEY, Elizabeth, A.
McCarter & English, LLP
265 Franklin Street
Boston, Massachusetts 02110
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
17 December 2012 (17.12.2012)

Applicant's or agent's file reference
117813-99120

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/035832

International filing date *(day/month/year)*
30 April 2012 (30.04.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
ABBOTT LABORATORIES
100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.: 847-937-5714
Facsimile No.: 847-938-2923
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
ABBVIE INC.
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☒ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Mondon Catherine
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HANLEY, Elizabeth, A.
McCarter & English, LLP
265 Franklin Street
Boston, Massachusetts 02110
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
14 December 2012 (14.12.2012)

Applicant's or agent's file reference
117813-99120

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/035832

International filing date *(day/month/year)*
30 April 2012 (30.04.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
THUNUGUNTLA, Siva Sanjeeva Rao
A 103, Temple Meadows, #3
27th Cross, Banashankari 2nd Stage
Karnataka
Bangalore 560070
India

State of Nationality: IN
State of Residence: IN
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
THUNUGUNTLA, Siva Sanjeeva Rao
H.NO: 52 Phase II Jaya Prakash Narayan Nagar Colony Miyapur
Hyderabad 500049
Andhra Pradesh
India

State of Nationality: IN
State of Residence: IN
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☒ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Mondon Catherine
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HANLEY, Elizabeth, A.
McCarter & English, LLP
265 Franklin Street
Boston, Massachusetts 02110
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
14 December 2012 (14.12.2012)

Applicant's or agent's file reference
117813-99120

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/035832

International filing date *(day/month/year)*
30 April 2012 (30.04.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
CHITTY, Venkata Srikanth
S/O C.V.S.S Sastry
H.NO: 7-109 Madhura puricolony
Dilsukhnagar, Hyderabad
Andhra Pradesh 500060
India

State of Nationality: IN
State of Residence: IN
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
CHITTY, Venkata Srikanth
S/O C.V.S.S Sastry
H.NO: 7-109 Madhurapuri colony
Dilsukhnagar, Hyderabad
Andhra Pradesh 500060
India

State of Nationality: IN
State of Residence: IN
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☒ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Mondon Catherine
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HANLEY, Elizabeth, A.
McCarter & English, LLP
265 Franklin Street
Boston, Massachusetts 02110
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
14 December 2012 (14.12.2012)

Applicant's or agent's file reference
117813-99120

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/035832

International filing date *(day/month/year)*
30 April 2012 (30.04.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
HOSAHALLI, Subramanyah Seetharama Shastry
H.NO: 52 Phase II
Jaya Prakash Narayan Nagar Colony
Miyapur, Hyderabad
Andhra Pradesh 500049
India
India

State of Nationality: IN
State of Residence: IN
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
HOSAHALLI, Subramanya Seetharama Shastry
A 103, Temple Meadows
#3 27th Cross
Banashankari 2nd Stage
Bangalore 560070
Karnataka
India

State of Nationality: IN
State of Residence: IN
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☒ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Mondon Catherine
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 10991WO01	**FOR FURTHER ACTION**	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US12/35832	International filing date *(day/month/year)* 30 April 2012 (30.04.2012)	Priority date *(day/month/year)* 30 April 2011 (30.04.2011)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC: **A61K 31/422** (2012.01) USPC: 514/378		
Applicant ABBOTT LABORATORIES		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:

   a. ☐ *(sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 0 sheets, as follows:

      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions).

      ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4*bis*, 70.2(e), 70.16 and 91.2).

      ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No.I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)).

   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s))
   _____ containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3*bis* of Annex C of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21 November 2012 (21.11.2012)	Date of completion of this report 01 April 2013 (01.04.2013)
Name and mailing address of the IPEA/ US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer William Krynski Telephone No. 571-272-1700

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 2011)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US12/35832

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into English which is the language of a translation furnished for the purposes of:

☐ international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

☐ publication of the international application (Rule 12.4(a)).

☐ international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b)).

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

☒ the international application as originally filed/furnished

☒ the description:
pages 1-309 as originally filed/furnished
pages* NONE received by this Authority on _____
pages* NONE received by this Authority on _____

☒ the claims:
pages 310-354 as originally filed/furnished
pages* NONE as amended (together with any statement) under Article 19
pages* NONE received by this Authority on _____
pages* NONE received by this Authority on _____

☐ the drawings:
pages NONE as originally filed/furnished
pages* NONE received by this Authority on _____
pages* NONE received by this Authority on _____

☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____
☐ the claims, Nos. _____
☐ the drawings, sheets/figs _____
☐ the sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and(*c-bis*)):

☐ the description, pages _____
☐ the claims, Nos. _____
☐ the drawings, sheets/figs _____
☐ the sequence listing (*specify*): _____

5. ☐ This report has been established:

☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-*bis*) and 70.2(e)).

☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.4*bis*) and 70.2(e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____ has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45*bis*.8(b) and (c)).

* *If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US12/35832

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims 23-29	YES
	Claims 1-22	NO
Inventive Step (IS)	Claims 23-29	YES
	Claims 1-22	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1-29	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and Explanations (Rule 70.7)
Please See Continuation Sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US12/35832

Supplemental Box

In case **the space in any of the preceding boxes is not sufficient.**
Continuation of:

V. 2. Citations and Explanations:
Claims 1-21 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Nanchen et al. (hereafter Nanchen).

Regarding claim 1, Nanchen discloses a compound of Formula (I) biologically active metabolites, pro-drugs, isomers, stereoisomers, solvates, hydrates and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A is the first shown substituted ring on the left; X is an optionally substituted ring system which is aromatic; Y is optionally substituted heteroaryl; Z is optionally substituted aryl; Ra is H; Rb is H; R1 is optionally substituted (C1)alkyl; m is 1; n is 1; and p is 0; provided that when Y is pyridinyl it is not substituted by optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 2, Nanchen discloses the compound of claim 1, wherein X is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 3, Nanchen discloses the compound of claim 1, wherein Y is optionally substituted thienyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 4, Nanchen discloses the compound of claim 1, wherein Z is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 5, Nanchen discloses the compound of claim 1, wherein X is optionally substituted phenyl; Y is optionally substituted thienyl; and Z is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 6, Nanchen discloses the compound of claim 5, wherein X is optionally substituted phenyl (compounds of the shown

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US12/35832

Supplemental Box

formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 7, Nanchen discloses the compound of claim 6, wherein Z is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 8, Nanchen discloses the compound of claim 7 wherein X is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 9, Nanchen discloses the compound of claim 8, wherein Z is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 10, Nanchen discloses the compound of claim 9, wherein A is the first shown substituted ring (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 11, Nanchen discloses the compound of claim 10, wherein m is 1 (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 12, Nanchen discloses the compound of claim 11, wherein n is 1 (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 13, Nanchen discloses the compound of claim 12 wherein p is 0 (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 14, Nanchen discloses the compound of claim 13, wherein X is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 15, Nanchen discloses the compound of claim 14, wherein X is optionally substituted with one or more substituents of Cl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 16, Nanchen discloses the compound of claim 14, wherein wherein Y is optionally substituted imidazolyl (compound of formula (I), wherein X is NR5', where R5' is H; X1 is N and X2 is CR3', where R3' is H; B1, B2,, and B3 are each CR2', where each R2' is independently H or R2; R1 is C1 alkyl substituted with one or more R4 substituents; R4 is halogen; each R2 is independently halogen; Z is a group –C(W)-NR5R6; W is O, R5 is H; R6 is C1-akyl substituted with a radical Q", wherein Q" has the meaning of Q when Q is C6-carbocyclic ring system, Pgs. 1-3).

Regarding claim 17, Nanchen discloses the compound of claim 16, wherein Z is optionally substituted phenyl (compound of formula (I), wherein X is NR5', where R5' is H; X1 is N and X2 is CR3', where R3' is H; B1, B2,, and B3 are each CR2', where each R2' is independently H or R2; R1 is C1 alkyl substituted with one or more R4 substituents; R4 is halogen; each R2 is independently halogen; Z is a group –C(W)-NR5R6; W is O, R5 is H; R6 is C1-akyl substituted with a radical Q", wherein Q" has the meaning of Q when Q is C6-carbocyclic ring system, Pgs. 1-3).

Regarding claim 18, Nanchen discloses the compound of claim 17, wherein Z is optionally substituted with one or more substitutents independently selected from Br, Cl, F, etc. (compound of formula (I), wherein X is NR5', where R5' is H; X1 is N and X2 is CR3', where R3' is H; B1, B2, and B3 are each CR2', where each R2' is independently H or R2; R1 is C1 alkyl substituted with one or more R4 substituents; R4 is halogen; each R2 is independently halogen; Z is a group –C(W)-NR5R6; W is O, R5 is H; R6 is C1-akyl substituted with a radical Q", wherein Q" has the meaning of Q when Q is C6-carbocyclic ring system, Pgs. 1-3).

Regarding claim 19, Nanchen discloses the compound of claim 18, wherein Z is optionally substituted with one or more substitutents independently selected from Br, Cl, F, etc. (compound of formula (I), wherein X is NR5', where R5' is H; X1 is N and X2 is CR3', where R3' is H; B1, B2, and B3 are each CR2', where each R2' is independently H or R2; R1 is C1 alkyl substituted with one or more R4 substituents; R4 is halogen; each R2 is independently halogen; Z is a group –C(W)-NR5R6; W is O, R5 is H; R6 is C1-akyl substituted with a radical Q", wherein Q" has the meaning of Q when Q is C6-carbocyclic ring system, Pgs. 1-3).

Regarding claim 20, Nanchen discloses the compound of claim 19, wherein Z is optionally substituted with one or more substitutents independently selected from Br, Cl, F, etc. (compound of formula (I), wherein X is NR5', where R5' is H; X1 is N and X2 is CR3', where R3' is H; B1, B2, and B3 are each CR2', where each R2' is independently H or R2; R1 is C1 alkyl substituted with one or more R4 substituents; R4 is halogen; each R2 is independently halogen; Z is a group –C(W)-NR5R6; W is O, R5 is H; R6 is C1-akyl substituted with a radical Q", wherein Q" has the meaning of Q when Q is C6-carbocyclic ring system, Pgs. 1-3).

Regarding claim 21, Nanchen discloses the compound of claim 20, wherein Y is optionally substituted by optionally substituted (C1-C6)alkyl (compound of formula (I), wherein X is NR5', where R5' is C1-C6-alkyl; X1 is N and X2 is CR3', where R3' is H; B1, B2, and B3 are each CR2', where each R2' is independently H or R2; R1 is C1 alkyl substituted with one or more R4 substituents; R4 is halogen; each R2 is independently halogen; Z is a group –C(W)-NR5R6; W is O, R5 is H; R6 is C1-akyl substituted with a radical Q", wherein

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US12/35832

Supplemental Box

Q" has the meaning of Q when Q is C6-carbocyclic ring system, Pgs. 1-3).

Claims 1 and 5-22 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Mita et al. (hereafter Mita).

Regarding claim 1, Mita discloses a compound of Formula (I) biologically active metabolites, pro-drugs, isomers, stereoisomers, solvates, hydrates and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A is the first shown substituted ring on the left; X is an optionally substituted ring system which is aromatic; Y is optionally substituted heteroaryl; Z is optionally substituted aryl; Ra is H; Rb is H; R1 is optionally substituted (C1)alkyl; m is 1; n is 1; and p is 0; provided that when Y is pyridinyl it is not substituted by optionally substituted phenyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 5, Mita discloses the compound of claim 1, wherein X is optionally substituted phenyl; Y is optionally substituted pyrimidinyl; and Z is optionally substituted pyridinyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 6, Mita discloses the compound of claim 5, wherein X is optionally substituted phenyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 7, Mita discloses the compound of claim 6, wherein Z is optionally substituted pyridinyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 8, Mita discloses the compound of claim 7, wherein X is optionally substituted phenyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 9, Mita discloses the compound of claim 8, wherein Z is optionally substituted pyridinyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 10, Mita discloses the compound of claim 9, wherein A is the first shown substituted ring on the left (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 11, Mita discloses the compound of claim 10, wherein m is 1 (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 12, Mita discloses the compound of claim 11, wherein n is 1 (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 13, Mita discloses the compound of claim 12, wherein p is 0 (an isoxazoline-substituted benzamide compound of

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US12/35832

Supplemental Box

formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 14, Mita discloses the compound of claim 13, wherein X is optionally substituted phenyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 15, Mita discloses the compound of claim 14, wherein X is optionally substituted with one of more substituents independently selected from the group consisting of Br, Cl, F, CN, etc. (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 16, Mita discloses the compound of claim 14, wherein Y is optionally substituted pyrimidinyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 17, Mita discloses the compound of claim 16, wherein Z is optionally substituted pyridinyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 18, Mita discloses the compound of claim 17, wherein Z is optionally substituted by one of more substituents independently selected from the group consisting of Br, Cl, F, CN, etc. (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from halogen atom, cyano, etc., when m is 2, 3, or 4; Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 19, Mita discloses the compound of claim 18, wherein Z is optionally substituted by one of more substituents independently selected from Br, Cl, F, CN, etc. (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from halogen atom, cyano, etc., when m is 2, 3, or 4; Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 20, Mita discloses the compound of claim 19, wherein Z is optionally substituted by one of more substituents independently selected from the group consisting of Br, Cl, F, CN, etc. (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from halogen atom, cyano, etc., when m is 2, 3, or 4; Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 21, Mita discloses the compound of claim 20, wherein Y is optionally substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of Br, Cl, F, CN, etc. (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from halogen atom, cyano, etc., when m is 2, 3, or 4; Y is selected from halogen atom, cyano, etc., when n is 2; R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 22, Mita discloses the compound of claim 21, wherein X is optionally substituted phenyl; Y is optionally substituted

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US12/35832

Supplemental Box

pyrimidinyl; and Z is optionally substituted pyridinyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from halogen atom, cyano, etc., when m is 2, 3, or 4; Y is selected from halogen atom, cyano, etc., when n is 2; R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Claims 23-29 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest certain subject matter in the claims as follows.

As to claim 23, the prior art of record the prior art of record, individually or in combination, does not teach or fairly suggest the compound of claim 1, wherein the compound is one of the listed names, such as N-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-(5-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)pyrimidine-4-carboxamide.

Claim 24 depends from claim 23, and therefore has novelty for at least the same reasons as claim 23.

As to claim 25, the prior art of record the prior art of record, individually or in combination, does not teach or fairly suggest a pharmaceutical composition comprising a compound, biologically active metabolite, pro-drug, isomer, stereoisomer, solvate, hydrate or pharmaceutically acceptable salt of Formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

Claim 26 depends from base claim 25, and therefore has novelty for at least the same reasons as claim 25.

As to claim 27, the prior art of record the prior art of record, individually or in combination, does not teach or fairly suggest a method of treating a disease or condition comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I).

Claims 28 and 29 depend from base claim 27, and therefore have novelty for at least the same reasons as base claim 27.

The following prior art is made of record to support and further define the reasons for novelty of claim 23.

Regarding claim 23, Mita et al. teach a compound similar to the listed compound N-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-(5-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)pyrimidine-4-carboxamide of the claim (Mita et al. teach an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is benzene ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is C1alkyl, when n is 2; R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is C1alkoxy, when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl, Paras. [0032]-[0061]); However, Mita et al. lack the explicit disclosure wherein the compound is N-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-(5-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)pyrimidine-4- carboxamide or any othe the other listed compounds in the claim. The prior art fails to teach or fairly suggest compounds containing a core group 6-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)pyrimidine-4-carboxamide.

Claims 1-29 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

---------- NEW CITATIONS ----------

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: GAYLE O'BRIEN
100 RESEARCH DRIVE
WORCESTER, MA 01605

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	27 JUL 2012
Applicant's or agent's file reference 10991WOO1	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2012/035832	30 April 2012	30 April 2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A61K 31/422 (2012.01)
USPC - 514/378

Applicant ABBOTT LABORATORIES

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- [x] Box No. I Basis of the opinion
- [ ] Box No. II Priority
- [ ] Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- [ ] Box No. IV Lack of unity of invention
- [x] Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- [ ] Box No. VI Certain documents cited
- [ ] Box No. VII Certain defects in the international application
- [ ] Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US	Date of completion of this opinion	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	06 July 2012	Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2012/035832

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2012/035832

Box No. V **Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	23-29	YES
	Claims	1-22	NO
Inventive step (IS)	Claims	23-29	YES
	Claims	1-22	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-29	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-21 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Nanchen et al. (hereafter Nanchen).

Regarding claim 1, Nanchen discloses a compound of Formula (I) biologically active metabolites, pro-drugs, isomers, stereoisomers, solvates, hydrates and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A is the first shown substituted ring on the left; X is an optionally substituted ring system which is aromatic; Y is optionally substituted heteroaryl; Z is optionally substituted aryl; Ra is H; Rb is H; R1 is optionally substituted (C1)alkyl; m is 1; n is 1; and p is 0; provided that when Y is pyridinyl it is not substituted by optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 2, Nanchen discloses the compound of claim 1, wherein X is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 3, Nanchen discloses the compound of claim 1, wherein Y is optionally substituted thienyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 4, Nanchen discloses the compound of claim 1, wherein Z is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 5, Nanchen discloses the compound of claim 1, wherein X is optionally substituted phenyl; Y is optionally substituted thienyl; and Z is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 6, Nanchen discloses the compound of claim 5, wherein X is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 7, Nanchen discloses the compound of claim 6, wherein Z is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 8, Nanchen discloses the compound of claim 7 wherein X is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 9, Nanchen discloses the compound of claim 8, wherein Z is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.38, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 10, Nanchen discloses the compound of claim 9, wherein A is the first shown substituted ring (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 11, Nanchen discloses the compound of claim 10, wherein m is 1 (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2012/035832

Supplemental Box

In case **the space in any of the preceding boxes is not sufficient.**
Continuation of:

Regarding claim 12, Nanchen discloses the compound of claim 11, wherein n is 1 (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 13, Nanchen discloses the compound of claim 12 wherein p is 0 (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 14, Nanchen discloses the compound of claim 13, wherein X is optionally substituted phenyl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 15, Nanchen discloses the compound of claim 14, wherein X is optionally substituted with one or more substituents of Cl (compounds of the shown formula wherein the meaning of A is given Table 1, Pg. 43; compound 1.37, Table 1 Pg. 46).

Regarding claim 16, Nanchen discloses the compound of claim 14, wherein wherein Y is optionally substituted imidazolyl (compound of formula (I), wherein X is NR5', where R5' is H; X1 is N and X2 is CR3', where R3' is H; B1, B2,, and B3 are each CR2', where each R2' is independently H or R2; R1 is C1 alkyl substituted with one or more R4 substituents; R4 is halogen; each R2 is independently halogen; Z is a group –C(W)-NR5R6; W is O, R5 is H; R6 is C1-akyl substituted with a radical Q", wherein Q" has the meaning of Q when Q is C6-carbocyclic ring system, Pgs. 1-3).

Regarding claim 17, Nanchen discloses the compound of claim 16, wherein Z is optionally substituted phenyl (compound of formula (I), wherein X is NR5', where R5' is H; X1 is N and X2 is CR3', where R3' is H; B1, B2,, and B3 are each CR2', where each R2' is independently H or R2; R1 is C1 alkyl substituted with one or more R4 substituents; R4 is halogen; each R2 is independently halogen; Z is a group –C(W)-NR5R6; W is O, R5 is H; R6 is C1-akyl substituted with a radical Q", wherein Q" has the meaning of Q when Q is C6-carbocyclic ring system, Pgs. 1-3).

Regarding claim 18, Nanchen discloses the compound of claim 17, wherein Z is optionally substituted with one or more substitutents independently selected from Br, Cl, F, etc. (compound of formula (I), wherein X is NR5', where R5' is H; X1 is N and X2 is CR3', where R3' is H; B1, B2, and B3 are each CR2', where each R2' is independently H or R2; R1 is C1 alkyl substituted with one or more R4 substituents; R4 is halogen; each R2 is independently halogen; Z is a group –C(W)-NR5R6; W is O, R5 is H; R6 is C1-akyl substituted with a radical Q", wherein Q" has the meaning of Q when Q is C6-carbocyclic ring system, Pgs. 1-3).

Regarding claim 19, Nanchen discloses the compound of claim 18, wherein Z is optionally substituted with one or more substitutents independently selected from Br, Cl, F, etc. (compound of formula (I), wherein X is NR5', where R5' is H; X1 is N and X2 is CR3', where R3' is H; B1, B2, and B3 are each CR2', where each R2' is independently H or R2; R1 is C1 alkyl substituted with one or more R4 substituents; R4 is halogen; each R2 is independently halogen; Z is a group –C(W)-NR5R6; W is O, R5 is H; R6 is C1-akyl substituted with a radical Q", wherein Q" has the meaning of Q when Q is C6-carbocyclic ring system, Pgs. 1-3).

Regarding claim 20, Nanchen discloses the compound of claim 19, wherein Z is optionally substituted with one or more substitutents independently selected from Br, Cl, F, etc. (compound of formula (I), wherein X is NR5', where R5' is H; X1 is N and X2 is CR3', where R3' is H; B1, B2, and B3 are each CR2', where each R2' is independently H or R2; R1 is C1 alkyl substituted with one or more R4 substituents; R4 is halogen; each R2 is independently halogen; Z is a group –C(W)-NR5R6; W is O, R5 is H; R6 is C1-akyl substituted with a radical Q", wherein Q" has the meaning of Q when Q is C6-carbocyclic ring system, Pgs. 1-3).

Regarding claim 21, Nanchen discloses the compound of claim 20, wherein Y is optionally substituted by optionally substituted (C1-C6) alkyl (compound of formula (I), wherein X is NR5', where R5' is C1-C6-alkyl; X1 is N and X2 is CR3', where R3' is H; B1, B2, and B3 are each CR2', where each R2' is independently H or R2; R1 is C1 alkyl substituted with one or more R4 substituents; R4 is halogen; each R2 is independently halogen; Z is a group –C(W)-NR5R6; W is O, R5 is H; R6 is C1-akyl substituted with a radical Q", wherein Q" has the meaning of Q when Q is C6-carbocyclic ring system, Pgs. 1-3).

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2012/035832

Supplemental Box

In case **the space in any of the preceding boxes is not sufficient.**
Continuation of:

Claims 1 and 5-22 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Mita et al. (hereafter Mita).

Regarding claim 1, Mita discloses a compound of Formula (I) biologically active metabolites, pro-drugs, isomers, stereoisomers, solvates, hydrates and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A is the first shown substituted ring on the left; X is an optionally substituted ring system which is aromatic; Y is optionally substituted heteroaryl; Z is optionally substituted aryl; Ra is H; Rb is H; R1 is optionally substituted (C1)alkyl; m is 1; n is 1; and p is 0; provided that when Y is pyridinyl it is not substituted by optionally substituted phenyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent (s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 5, Mita discloses the compound of claim 1, wherein X is optionally substituted phenyl; Y is optionally substituted pyrimidinyl; and Z is optionally substituted pyridinyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 6, Mita discloses the compound of claim 5, wherein X is optionally substituted phenyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 7, Mita discloses the compound of claim 6, wherein Z is optionally substituted pyridinyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 8, Mita discloses the compound of claim 7, wherein X is optionally substituted phenyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 9, Mita discloses the compound of claim 8, wherein Z is optionally substituted pyridinyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily, substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 10, Mita discloses the compound of claim 9, wherein A is the first shown substituted ring on the left (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 11, Mita discloses the compound of claim 10, wherein m is 1 (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/US2012/035832

Supplemental Box

In case **the space in any of the preceding boxes is not sufficient.**
Continuation of:

Regarding claim 12, Mita discloses the compound of claim 11, wherein n is 1 (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 13, Mita discloses the compound of claim 12, wherein p is 0 (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 14, Mita discloses the compound of claim 13, wherein X is optionally substituted phenyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 15, Mita discloses the compound of claim 14, wherein X is optionally substituted with one of more substituents independently selected from the group consisting of Br, Cl, F, CN, etc. (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 16, Mita discloses the compound of claim 14, wherein Y is optionally substituted pyrimidinyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 17, Mita discloses the compound of claim 16, wherein Z is optionally substituted pyridinyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 18, Mita discloses the compound of claim 17, wherein Z is optionally substituted by one of more substituents independently selected from the group consisting of Br, Cl, F, CN, etc. (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from halogen atom, cyano, etc., when m is 2, 3, or 4; Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 19, Mita discloses the compound of claim 18, wherein Z is optionally substituted by one of more substituents independently selected from Br, Cl, F, CN, etc. (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from halogen atom, cyano, etc., when m is 2, 3, or 4; Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 20, Mita discloses the compound of claim 19, wherein Z is optionally substituted by one of more substituents independently selected from the group consisting of Br, Cl, F, CN, etc. (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from halogen atom, cyano, etc., when m is 2, 3, or 4; Y is selected from optional substituent(s); R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/US2012/035832

Supplemental Box

In case **the space in any of the preceding boxes is not sufficient.**
Continuation of:

Regarding claim 21, Mita discloses the compound of claim 20, wherein Y is optionally substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of Br, Cl, F, CN, etc. (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from halogen atom, cyano, etc., when m is 2, 3, or 4; Y is selected from halogen atom, cyano, etc., when n is 2; R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Regarding claim 22, Mita discloses the compound of claim 21, wherein X is optionally substituted phenyl; Y is optionally substituted pyrimidinyl; and Z is optionally substituted pyridinyl (an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is nitrogen containing 6-membered aromatic heterocyclic ring; W is oxygen atom; X is selected from halogen atom, cyano, etc., when m is 2, 3, or 4; Y is selected from halogen atom, cyano, etc., when n is 2; R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is halogen atom, cyano, etc., when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R3, when R4 is halogen, Paras. [0032]-[0061]).

Claims 23-29 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest certain subject matter in the claims as follows.

As to claim 23, the prior art of record the prior art of record, individually or in combination, does not teach or fairly suggest the compound of claim 1, wherein the compound is one of the listed names, such as N-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-(5-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl) pyrimidine-4-carboxamide.

Claim 24 depends from claim 23, and therefore has novelty for at least the same reasons as claim 23.

As to claim 25, the prior art of record the prior art of record, individually or in combination, does not teach or fairly suggest a pharmaceutical composition comprising a compound, biologically active metabolite, pro-drug, isomer, stereoisomer, solvate, hydrate or pharmaceutically acceptable salt of Formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

Claim 26 depends from base claim 25, and therefore has novelty for at least the same reasons as claim 25.

As to claim 27, the prior art of record the prior art of record, individually or in combination, does not teach or fairly suggest a method of treating a disease or condition comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I).

Claims 28 and 29 depend from base claim 27, and therefore have novelty for at least the same reasons as base claim 27.

The following prior art is made of record to support and further define the reasons for novelty of claim 23.

Regarding claim 23, Mita et al. teach a compound similar to the listed compound N-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-(5-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)pyrimidine-4-carboxamide of the claim (Mita et al. teach an isoxazoline-substituted benzamide compound of formula (1) or salt thereof, wherein A1 and A3 are nitrogen atoms, and A2 is carbon atom; G is benzene ring; W is oxygen atom; X is selected from optional substituent(s); Y is C1alkyl, when n is 2; R1 is C1 alkyl arbitrarily substituted with R16, when R16 is phenyl substituted with (Z)p1, when Z is C1alkoxy, when p1 is an integer of 2 or more, and R2 is hydrogen; R3 is C1 alkyl, Paras. [0032]-[0061]); However, Mita et al. lack the explicit disclosure wherein the compound is N-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-(5-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)pyrimidine-4-carboxamide or any othe the other listed compounds in the claim. The prior art fails to teach or fairly suggest compounds containing a core group 6-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)pyrimidine-4-carboxamide.

Claims 1-29 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANA MARIA CASTRO WEY** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-10-11-679

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de Illinois

Secretario de Estado

País de Destino: COLOMBIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Jillian A. Pare
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el 5 de octubre de 2012
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C12SR24081
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    Jesse White
    Secretario de Estado
    Estado de Illinois

Esta Apostilla certifica exclusivamente la firma y el sello o estampilla que lleva. No certifica el contenido del documento para el cual se expidió.
ESTA APOSTILLA NO ES VALIDA DENTRO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

[illegible]
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

{JLLCCO: 387015 DOC v.1}

Dado y firmado este

(firma: ilegible)

Thomas C. Freyman

Vicepresidente Ejecutivo, Director Financiero

AbbVie Inc.

Fecha: 9 / 21 / 12

Estado de Illinois

Condado de Lake

Firmado y testificado ante mí el 9 / 27 / 12 por Thomas C. Freyman

Firma (ilegible)

Sello Oficial
Jillian A. Pare
Notario Público - Estado de Illinois
Mi nombramiento expira: 01/25/13

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 11 de octubre de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

AbbVie, Inc, una compañia organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware.

con domicilio en
1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

AbbVie Inc., a company organized and existing under the laws of Delaware

domiciled at

1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, U.S.A

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

COUNTRY OF DESTINATION: COLOMBIA

APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 Octobre 1961

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by JILLIAN A. PARE
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois
6. OCTOBER 5, 2012
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. C12SR24081
9. Seal/Stamp:

SEAL OF THE STATE OF ILLINOIS
AUG. 26TH 1818

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

This Apostille only certifies the signature and the seal or stamp it bears. It does not certify content of the document for which it was issued.

THIS APOSTILLE IS NOT VALID WITHIN THE UNITED STATES OF AMERICA.

♻ Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. April 2012 — 110M — I 168.3

Given and signed this

Thomas C. Freyman

Executive Vice President, Finance and Chief Financial Officer

AbbVie Inc.

Date: 9/27/12

State of Illinois
County of Lake
Signed and attested before me on 9/27/12 by Thomas C. Freyman

Signature

OFFICIAL SEAL
JILLIAN A PARE
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:01/25/13

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 November 2012 (08.11.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/151158 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/422 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/035832

(22) International Filing Date:
30 April 2012 (30.04.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1272/DEL/2011 30 April 2011 (30.04.2011) IN

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CALDERWOOD, David J.** [US/US]; 4 McCarthy Circle, Framingham, Massachusetts 01702 (US). **BREINLINGER, Eric C.** [US/US]; 54 Hanson Road, Charlton, Massachusetts 01507 (US). **SWANN, Steven L.** [US/US]; 11703 Vail Court, San Diego, California 01702 (US). **MUKHERJEE, Subhendu** [IN/IN]; 132/A/3, Thakurbari Street (Kokil Bagan), P.O. Srirampur, Hooghly, W. Bengal 712201 (IN). **CHITTY, Venkata Srikanth** [IN/IN]; S/O C.V.S.S Sastry, H.NO: 7-109 Madhura puricolony, Dilsukhnagar, Hyderabad, Andhra Pradesh 500060 (IN). **THUNUGUNTLA, Siva Sanjeeva Rao** [IN/IN]; A 103, Temple Meadows, #3, 27th Cross, Banashankari 2nd Stage, Karnataka, Bangalore 560070 (IN). **HOSAHALLI, Subramanyah Seetharama Shastry** [IN/IN]; H.NO: 52 Phase II, Jaya Prakash Narayan Nagar Colony, Miyapur, Hyderabad, Andhra Pradesh 500049 (IN).

(74) Agents: **HANLEY, Elizabeth, A.** et al.; McCarter & English, LLP, 265 Franklin Street, Boston, Massachusetts 02110 (US).

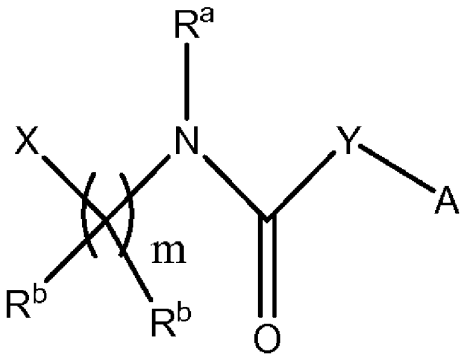
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,

[Continued on next page]

(54) Title: ISOXAZOLINES AS THERAPEUTIC AGENTS

(57) Abstract: The present invention provides compound of Formula (1) biologically active metabolites, pro-drugs, isomers, stereoisomers, solvates, hydrates and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the variables are defined herein. The compounds of the invention are useful for treating immunological conditions. X is an optionally substituted ring system which is aromatic, partly aromatic or non-aromatic having one or more fused ring systems.



(I)

WO 2012/151158 A1

TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10991WOO1	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2012/035832	International filing date *(day/month/year)* 30 April 2012	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 30 April 2011
Applicant ABBOTT LABORATORIES		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/035832

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention provides compound of Formula (1) biologically active metabolites, pro-drugs, isomers, stereoisomers, solvates, hydrates and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the variables are defined herein. The compounds of the invention are useful for treating immunological conditions. X is an optionally substituted ring system which is aromatic, partly aromatic or non-aromatic having one or more fused ring systems.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/035832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/422 (2012.01)
USPC - 514/378
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8) - A61K 31/4155, 31/422; A61P 19/02; C07D 231/06, 261/04, 403/02 (2012.01)
USPC - 514/378, 403; 548/240, 364.1, 379.4

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PatBase, Orbit.com, STN, PubChem, Google Scholar

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/070068 A2 (NANCHEN et al) 24 June 2010 (24.06.2010) entire document	1-21
X	US 2009/0312330 A1 (MITA et al) 17 December 2009 (17.12.2009) entire document	1, 5-22
A	US 2010/0279999 A1 (RENOLD et al) 04 November 2010 (04.11.2010) entire document	23-29
A	US 2004/0067985 A1 (HAVIV et al) 08 April 2004 (08.04.2004) entire document	23-29
A	US 2006/0173021 A1 (SUN et al) 03 August 2006 (03.08.2006) entire document	23-29
A	US 2007/0259874 A1 (PALLE et al) 08 November 2007 (08.11.2007) entire document	23-29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 July 2012	27 JUL 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-10-13
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/422

(71) Solicitante(s): **ABBVIE, INC.**

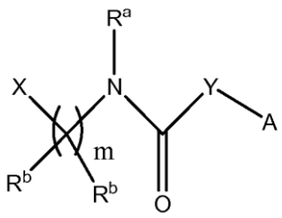
(72) Inventor(es): CALDERWOOD, David J.; BREINLINGER, Eric C.; SWANN, Steven L.; MUKHERJEE, Subhendu; CHITTY, Venkata Srikanth; THUNUGUNTLA, Siva Sanjeeva Rao y HOSAHALLI, Subramanya Seetharama Shastry.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
1272/DEL/2011 30-04-11 IN

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-11-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *30-04-12*
No. de solicitud: ***PCT/US2012/035832***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***08-11-12***
No. Publicación: ***WO 2012/151158 A1***



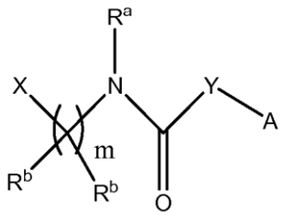
Fórmula (I)

(54) Titulo: **ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

metabolitos biológicamente activos, prodrogas, isómeros, estereoisómeros, solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo donde las variables se han definido en la presente. Los compuestos de la invención son útiles para tratar condiciones inmunológicas.

Sector: Industria farmacéutica, compuestos orgánicos no condensados que presentan compuestos heterocíclicos y composiciones farmacéuticas que los comprenden útiles en el tratamiento de condiciones inmunológicas.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-10-13
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/422

(71) Solicitante(s): **ABBVIE, INC.**

(72) Inventor (es): CALDERWOOD, David J.; BREINLINGER, Eric C.; SWANN, Steven L.; MUKHERJEE, Subhendu; CHITTY, Venkata Srikanth; THUNUGUNTLA, Siva Sanjeeva Rao y HOSAHALLI, Subramanya Seetharama Shastry.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
1272/DEL/2011 30-04-11 IN

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-11-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *30-04-12*
No. de solicitud: ***PCT/US2012/035832***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***08-11-12***
No. publicación: ***WO 2012/151158 A1***

(54) Titulo: **ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS.**