DERIVADOS DE BENZISOXAZOL SULFONAMIDA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con derivados de benzisoxazol sulfonamida novedosos, que actúan como inhibidores de Lisina Acetil Transferasa (KAT) de la familia MYST y son útiles para el tratamiento de crecimiento celular anormal, tal como cáncer, en pacientes. La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y a métodos de utilización de los compuestos y composiciones en el tratamiento de crecimiento celular anormal en pacientes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La familia MYST es la familia más grande de KATs y se llama así por los miembros fundadores de la levadura y los mamíferos: MOZ, Ybf2/ Sas3, Sas2 y TIP60 *(Dekker 2014)*. Las proteínas MYST median muchas funciones biológicas, incluyendo la regulación de genes, reparación de DNA, regulación y desarrollo del ciclo celular *(Avvakumov 2007; Voss 2009)*. Las proteínas KAT de la familia MYST juegan un papel clave en la modificación de la post-traducción de las histonas y por lo tanto tienen un profundo efecto en la estructura de la cromatina en el núcleo eucariótico *(Avvakumov 2007)*. La familia comprende actualmente cinco mamíferos KATs: TIP60 (KAT5; HTATIP; MIM 601409), MOZ (KAT6A; MIM 601408; MYST3), MORF (KAT6b; QKF; MYST4), HBO (KAT8; HBO1; MYST2) y MOF (KAT8; MYST1) *(Voss 2009)*. Estos cinco miembros de la familia MYST están presentes en los humanos y se sabe que el mal funcionamiento de las proteínas MYST se asocia con el cáncer *(Avvakumov 2007)*. Los nombres más utilizados para los miembros de la familia MYST son:

Nombre común	Nombre MYST	Nombre sistemático
MOF	MYST1	KAT8
HBO	MYST2	KAT7
MOZ	MYST3	KAT6A
MORF	MYST4	KAT6B
TIP60		KAT5

Dominios funcionales MYST

Las proteínas MYST funcionan en complejos de proteína de multisubunidad que incluyen adaptadores tales como proteínas ING que media la unión de ADN *(Avvakumov 2007)*. Por ejemplo, TIP60 se afilia al complejo de multiproteína NuA4 (que abarca más de 16 miembros) *(Zhang 2017)*. Sin embargo, también han habido algunos reportes de un motivo de unión al DNA hélice-giro-hélice dentro de la estructura de la proteína MOZ por sí misma *(Holbert 2007)*, que sugiere la capacidad de unir directamente al DNA.

La actividad de acetiltransferasa de las proteínas MYST se efectuá por medio del dominio MYST (el dominio catalítico). El dominio MYST contiene motivo de unión de acetil-coenzima A, que se conserva estructuralmente con otros HATs, y un dedo de zinc tipo C_2HC inusual *(Voss 2009)*. El dominio MYST altamente conservado, que incluye el motivo de unión de acetil-coenzima A y dedo de zinc, se considera por ser la característica distintiva de esta familia de enzimas *(Avvakumov 2007)*.

Rol de Proteínas MYST

La acetilación de residuos de histona se asocia generalmente con la activación transcripcional. Sin embargo, en algunos casos, la represión transcripcional también se ha atribuido con las proteínas MYST *(Voss 2009)*. Los miembros individuales de la familia MYST se sabe que participan en una amplia gama de importantes interacciones bioquímicas:

HBO1 regula positivamente la iniciación de la replicación de DNA *(Avvakumov 2007; Aggarwal 2004; Doyon 2006; Iizuka 2006)* mediante la acetilación de sustratos de histona, que presumiblemente conduce a una conformación de cromatina más accesible *(Avvakumov 2007, Iizuka 2006*). Se sabe también que HBO1 juega un papel en la patogénesis de cáncer de mama promoviendo un enriquecimiento de las células madre cancerígenas *(Duong 2013)* y desestabilizando el receptor de estrógeno α (ERα) una ubiquinización, que procede a través de la actividad que acetila histona de HBO1 *(Iizuka 2013)*. HBO1 también se ha implicado en leucemia mieloide aguda (AML) (*Shi 2015*).

TIP60 (KAT5) es el miembro más estudiado de la familia MYST. TIP60 juega un papel importante no sólo en la regulación de la transcripción sino también en el

proceso de reparación de daño de DNA, particularmente en rompimientos de DNA de doble-hebra (DSB) *(Gil 2017)*. TIP60 puede acetilar p53, ATM y c-Myc. TIP60 y MOF acetilan específicamente lisina 120 (K120) de p53 en daños de DNA *(Avvakumov 2007)*. TIP60 también se visto ha implicado en su importancia para la biología reguladora de las células T (Treg). FOXP3 es el regulador maestro en el desarrollo y la función de Tregs y se ha mostrado que la acetilación de FOXP3 por TIP60 es esencial para la actividad FOXP3 (*Li 2007*, *Xiao 2014*). Subrayando esto, la eliminación condicional de TIP60 en los ratones conduce a una enfermedad autoinmune mortal de tipo escorpión, imitando un fenotipo visto en los ratones defectuosos de FOXP3 (*Xiao 2014*). En el cáncer, las células Treg pueden facilitar la evolución del tumor suprimiendo la inmunidad adaptativa contra el tumor.

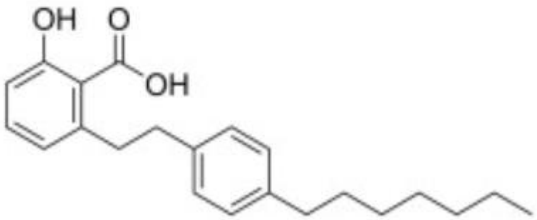
Se identificó originalmente MOF ("machos ausentes al inicio") como uno de los componentes de compensación de la dosis en Drosofila, y se clasificó como un miembro de la familia MYST con base en los estudios funcionales y análisis de secuencia *(Su 2016)*. El ortólogo humano muestra una similitud significativa con drosofila MOF; que contiene un sitio de unión de la acetil-CoA, un cromodominio (que une las histonas) y un dedo de zinc de tipo C_2HC *(Su 2016)*. MOF es una enzima clave para acetilar histona H4K16, y MOF- que contienen complexos se implican en varias funciones celulares esenciales con enlaces a cáncer *(Su 2016 Además de la reducción global de la acetilación de las histonas*, el desgaste de MOF en células de mamífero pueden resultar en la transcripción de gen anormal, particularmente causando una expresión anormal de ciertos genes supresores de tumores u oncogenes, sugiriendo un papel crítico del MOF en la tumorigénesis *(Su 2016).* Por ejemplo, la actividad KAT de MOF se ha demostrado que es necesario para sostener la leucemia del MLL-AF9 y puede ser importante para múltiples subtipos de AML (*Valerio 2017*).

KAT6B (Querkopf) se identificó primero en una detección de mutación para genes que regulan el balance entre la proliferación y la diferenciación durante el desarrollo embriónico *(Thomas 2000)*. Los ratones homocigotos para el alelo mutante KAT6B tienen graves defectos en el desarrollo de la corteza cerebral que resultan de una grave reducción tanto de la proliferación como de la diferenciación de la población de progenitores específicamente corticales durante el desarrollo embriónico. Se requiere

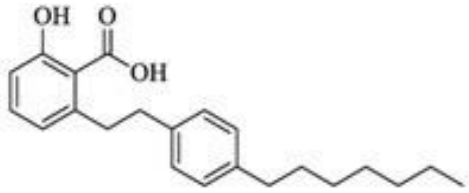
KAT6B para el mantenimiento de la población de células madre neurales adultas y es parte de un sistema que regula la diferenciación de células madre en neuronas *(Merson 2006)*. KAT6B también se muta en formas raras de leucemia *(Vizmanos 2003)*.

La ubicación MOZ se clasifica como la 12° región más comúnmente amplificada en todos los tipos de cáncer (*Zack 2013*). MOZ está dentro del amplicón 8p11-p12, que se ve en las frecuencias alrededor de 10-15% en varios cánceres, especialmente mamas y ovarios (*Turner-Ivey 2014*). MOZ se identificó primero como un miembro de fusión de la proteína de unión a CREB (CBP) durante el examen de una transubicación cromosomal específica en mieloide aguda de leucemia (AML) *(Avvakumov 2007; Borrow 1996)*. Es necesaria la actividad MOZ KAT para promover la expresión de proteínas MEIS1 y HOXa9, las proteínas que se ven típicamente sobreexpresadas en algunos linfomas y leucemias. La supervivencia incrementada de ratones heterocigotos $MOZ^{+/-}$ se ve en el modelo transgénicos *E*μ-Myc de linfoma de célula B, donde la pérdida de un solo alelo MOZ lleva a una reducción biológicamente relevante en niveles Meis1 y Hoxa9 en pre células B (*Sheikh 2015*).

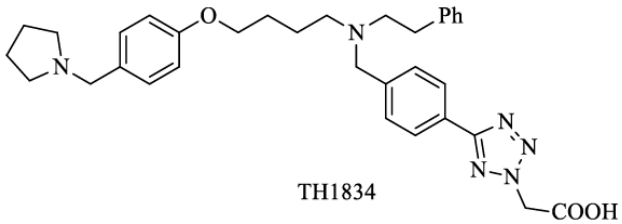
Se conocen los inhibidores de algunos MYSTs. Por ejemplo, se reporta el siguiente derivado de ácido anacárdico *(Ghizzoni 2012)* como que inhibe TIP60 (IC_{50} = 74μM) y MOF (IC_{50} = 47μM):



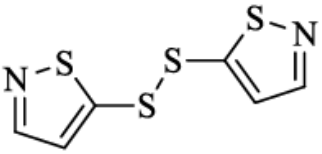
Otros inhibidores conocidos incluyen (Zhang 2017):



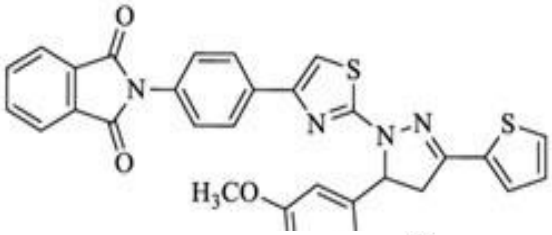
compuesto 20/MG149

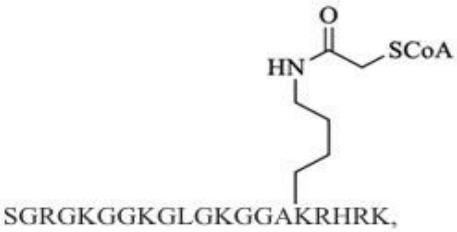


TH1834

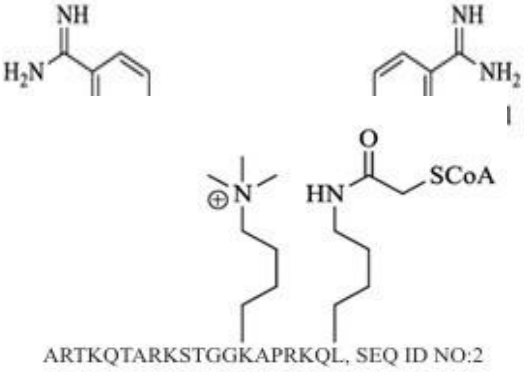


NU9056





SGRGKGGKGLGKGGAKRHRK,
SEQ ID NO:1



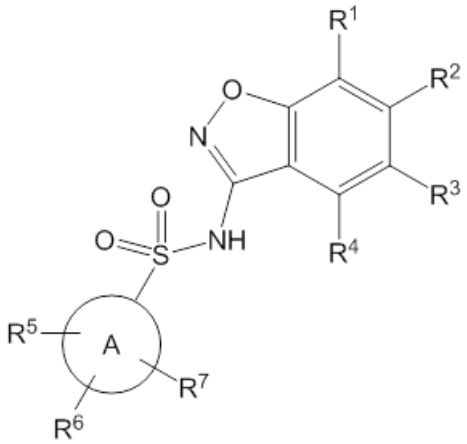
ARTKQTARKSTGGKAPRKQL, SEQ ID NO:2

En la claridad del papel establecido de KATs, en general, y los MYST en particular, en enfermedades tales como cáncer, existe la necesidad de nuevos inhibidores de estas proteínas.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Cada una de las modalidades de la presente invención descrita en lo siguiente puede combinarse con una o más de las otras modalidades de la presente invención descrita en la presente que no es inconsistente con la o las modalidades con la cual se combina. Además, cada una de las modalidades siguientes que describen la invención prevé dentro de su alcance de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. En consecuencia, la frase “o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo” está implícita en la descripción de todos los compuestos aquí descritos.

Esta invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I)



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^1 es hidrógeno o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido por metilo;

R^2 es hidrógeno o $–(CHR^8)_n–$(heteroarilo de 5-9 miembros) opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CH_2OH$, o –OH,

siempre que uno de R^1 y R^2 es hidrógeno,

además siempre que R^1 y R^2 no son ambos hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, $–CHF_2$, $–CF_3$,

alcoxi de C_1-C_4, –$OCHF_2$, o –OCF_3;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo,

El anillo A es arilo de C_6-C_{10} o heteroarilo de 9-10 miembros;

R^5 es hidrógeno, flúor, ciano, alquilo de C_1-C_3, –CHF_2, –CF_3, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_3, –$OCHF_2$, –OCF_3, –O-ciclopropilo, –CH_2-O-CH_3, –C(O)OCH_3, o –C(O)N(H)CH_3;

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, –OH, o metoxi;

R^7 es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, o metoxi;

R^8 es un hidrógeno o –OH; y

n es 0 o 1.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es heteroarilo de 5-6 miembros y R^2 es hidrógeno; R^1 es heteroarilo de 5 miembros y R^2 es hidrógeno; o R^1 es pirazolilo y R^2 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es hidrógeno y R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros; R^1 es hidrógeno y R^2 es heteroarilo de 5 miembros; R^1 es hidrógeno y R^2 es pirazolilo; R^1 es hidrógeno, R^2 es –(CHR^8)–(heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C_1-C_3, –CH_2OH, o –OH, y R^8 es -OH; R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–(heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C_1-C_3, –CH_2OH, o –OH; R^1 es hidrógeno, R^2 es –(CHR^8)–(heteroarilo de 5-6 miembros), y R^8 es -OH; R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–(heteroarilo de 5-6 miembros); R^1 es hidrógeno, R^2 es –(CHR^8)–(heteroarilo de 5 miembros) opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C_1-C_3, –CH_2OH, o –OH, y R^8 es -OH; R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–(heteroarilo de 5 miembros) opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C_1-C_3, –CH_2OH, o –OH; R^1 es hidrógeno, R^2 es –(CHR^8)–(heteroarilo de 5 miembros), y R^8 es -OH; R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–(heteroarilo de 5 miembros); R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–triazolilo; R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–pirazolilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo de C_1-C_3; R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–pirazolilo opcionalmente sustituido por halógeno; R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–pirazolilo opcionalmente sustituido por alquilo de C_1-C_3; R^1 es

hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–pirazolilo sustituido por metilo; R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–pirazolilo; R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–(heteroarilo de 6 miembros); R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CHR^8)–(heteroarilo de 6 miembros), y R^8 es -OH; R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–piridina, –(CH_2)–pirazina, o –(CH_2)–pirimidina; R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–(heteroarilo de 5-9 miembros); o R^1 es hidrógeno y R^2 es –(CH_2)–indazolilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, –CHF_2, –CF_3, alcoxi de C_1-C_4, –$OCHF_2$, o –OCF_3; y R^4 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno y R^4 es halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de C_1-C_3; R^3 es hidrógeno, flúor, bromo, o metilo; R^3 es flúor; R^3 es metilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, ciclopropilo, –O–ciclopropilo, o alcoxi de C_1-C_4; R^4 es hidrógeno; R^4 es alcoxi de C_1-C_3; o R^4 es metoxi, y cualquier combinación de $R^{3\ y\ R4}$ de los mismos.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R^3 y R^4 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de C_1-C_3 y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno, flúor, bromo, o metilo y R^4 es hidrógeno; R^3 es metilo y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, ciclopropilo, –O–ciclopropilo, o alcoxi de C_1-C_4; R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno y R^4 es alcoxi de C_1-C_3; R^3 es hidrógeno y R^4 es metoxi; o R^3 es flúor y R^4 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es fenilo, quinolinilo, benzoxazolilo, indanilo, o tetrahidronaftilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo y R^5 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo y R^6 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo y R^6 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo y R^7 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo, R^5 es metoxi, y R^6 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo, R^5 es metoxi, R^6 es metoxi, y R^7 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo, R^5 es metoxi, R^6 es hidrógeno, y R^7 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde el Anillo A es indanilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es tetrahidronaftilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es

indanilo o tetrahidronaftilo, R^5 es metoxi, R^6 es hidrógeno, y R^7 es hidrógeno.

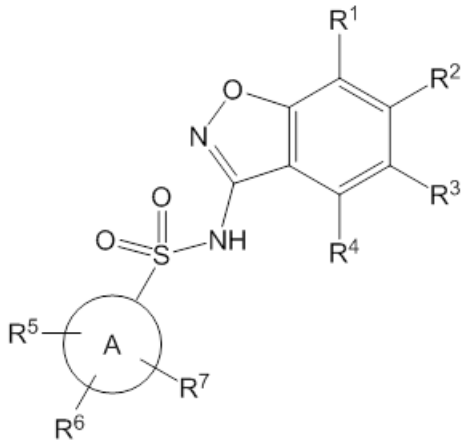
Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es quinolinilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es benzoxazolilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es quinolinilo o benzoxazolilo, R^5 es metilo o etilo, R^6 es hidrógeno, y R^7 es hidrógeno.

Se entiende que cualquiera de la o las modalidades antes mencionadas para la fórmula (I) puede combinarse con cualquiera de la o las modalidades anteriores en la medida en que no sean incompatibles.

Esta invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia)



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^1 es un hidrógeno o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido por metilo;

R^2 es un hidrógeno o $–(CH_2)_n–$(heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CH_2OH$, o –OH,

siempre que uno de los R^1 y R^2 es hidrógeno,

además siempre que R^1 y R^2 no son ambos hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CF_2H$, $–CF_3$, alcoxi de C_1-C_4, $–OCHF_2$, o $–OCF_3$;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo,

siempre que al menos uno de R^3 y R^4 es hidrógeno;

Anillo A es arilo de C_6-C_{10} o heteroarilo de 9-10 miembros;

R^5 es hidrógeno, flúor, ciano, alquilo de C_1-C_3, $–CHF_2$, $–CF_3$, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_3, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, –O-ciclopropilo, $–CH_2$-O-CH_3, $–C(O)OCH_3$, o $–C(O)N(H)CH_3$;

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, –OH, o metoxi;

R^7 es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, o metoxi; y

n es 0 o 1.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es heteroarilo de 5-6 miembros y R^2 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es heteroarilo de 5 miembros y R^2 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es pirazolilo y R^2 es hidrógeno; R^1 es hidrógeno y R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros; R^1 es hidrógeno y R^2 es heteroarilo de 5 miembros; R^1 es hidrógeno y R^2 es pirazolilo; R^1 es hidrógeno y R^2 es $–(CH_2)$–(heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CH_2OH$, o –OH; R^1 es hidrógeno y R^2 es $–(CH_2)$–(heteroarilo de 5-6 miembros); R^1 es hidrógeno y R^2 es $–(CH_2)$–(heteroarilo de 5 miembros) opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CH_2OH$, o –OH; R^1 es hidrógeno y R^2 es $–(CH_2)$–(heteroarilo de 5 miembros); R^1 es hidrógeno y R^2 es $–(CH_2)$–triazolilo; R^1 es hidrógeno y R^2 es $–(CH_2)$–pirazolilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo de C_1-C_3; R^1 es hidrógeno y R^2 es $–(CH_2)$–pirazolilo opcionalmente sustituido por halógeno; R^1 es hidrógeno y R^2 es $–(CH_2)$–pirazolilo opcionalmente sustituido po alquilo de C_1-C_3; R^1 es hidrógeno y R^2 es $–(CH_2)$–pirazolilo sustituido por metilo; o R^1 es hidrógeno y R^2 es $–(CH_2)$–pirazolilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CF_2H$, $–CF_3$, alcoxi de C_1-C_4, $–OCHF_2$, o $–OCF_3$; y R^4 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno y R^4 es halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R^3 y R^4 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de C_1-C_3 y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno, flúor, bromo, o metilo y R^4 es hidrógeno; R^3 es metilo y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, ciclopropilo, –O–ciclopropilo, o alcoxi de C_1-C_4; R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno y R^4 es alcoxi de C_1-C_3; o R^3 es hidrógeno y R^4 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo, quinolinilo, benzoxazolilo, indanilo, o tetrahidronaftilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo y R^5 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo y R^6 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es

fenilo y R^6 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo y R^7 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo, R^5 es metoxi, y R^6 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo, R^5 es metoxi, y R^6 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo, R^5 es metoxi, R^6 es metoxi, y R^7 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo, R^5 es metoxi, R^6 es hidrógeno, y R^7 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es indanilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es tetrahidronaftilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es indanilo o tetrahidronaftilo, R^5 es metoxi, R^6 es hidrógeno, y R^7 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es quinolinilo.

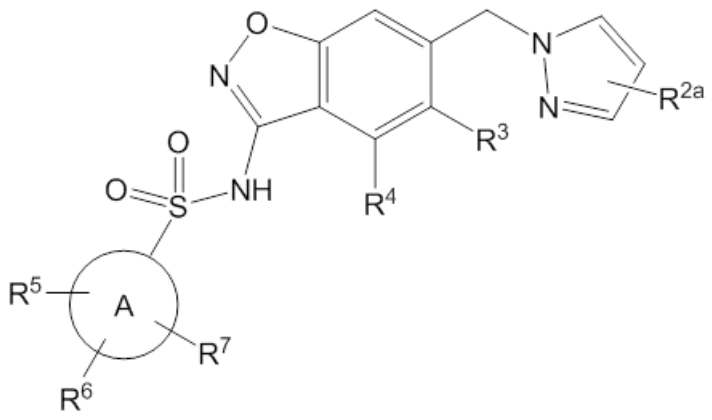
Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es benzoxazolilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de

la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es quinolinilo o benzoxazolilo, R^5 es metilo o etilo, R^6 es hidrógeno, y R^7 es hidrógeno.

Se entiende que cualquiera de la o las modalidades antes mencionadas para la para Fórmula (Ia) puede combinarse con cualquiera de la o las otras modalidades anteriores en la magnitud de que no son en la medida en que no sean incompatibles.

Esta invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II)



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^{2a} está ausente, halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CH_2OH$, o –OH;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, $–CHF_2$, $–CF_3$, alcoxi de C_1-C_4, $–OCHF_2$, o $–OCF_3$;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo;

Anillo A es arilo de C_6-C_{10} o heteroarilo de 9-10 miembros;

R^5 es hidrógeno, flúor, ciano, alquilo de C_1-C_3, $–CHF_2$, $–CF_3$, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_3, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, –O-ciclopropilo, $–CH_2$-O-CH_3, $–C(O)OCH_3$, o $–C(O)N(H)CH_3$;

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, –OH, o metoxi; y

R^7 es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, o metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} está

ausente, flúor, metilo, $–CH_2OH$ o –OH; R^{2a} está ausente, flúor, o metilo; R^{2a} está ausente; R^{2a} es flúor; o R^{2a} es metilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CHF_2$, $–CF_3$, alcoxi de C_1-C_4, $–OCHF_2$, o $–OCF_3$.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de C_1-C_3; R^3 es hidrógeno, flúor, bromo, o metilo; R^3 es flúor; R^3 es metilo; R^4 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, ciclopropilo, –O–ciclopropilo, o alcoxi de C_1-C_4; R^4 es hidrógeno: R^4 es alcoxi de C_1-C_3; o R^4 es metoxi, y cualquier combinación de $R^{3\ y\ R4}$ de los mismos.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es flúor y R^4 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R^3 y R^4 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de C_1-C_3 y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno, flúor, bromo, o metilo y R^4 es hidrógeno; R^3 es metilo y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, ciclopropilo, –O–ciclopropilo, o alcoxi de C_1-C_4; R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno y R^4 es alcoxi de C_1-C_3; R^3 es hidrógeno y R^4 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo, quinolinilo, benzoxazolilo, indanilo, o tetrahidronaftilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es

fenilo y R^5 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo y R^6 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo y R^6 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo y R^7 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo, R^5 es metoxi, y R^6 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo R^5 es metoxi, R^6 es metoxi, y R^7 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo R^5 es metoxi, R^6 es hidrógeno, y R^7 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es indanilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es tetrahidronaftilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es indanilo o tetrahidronaftilo, R^5 es metoxi, R^6 es hidrógeno, y R^7 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es quinolinilo.

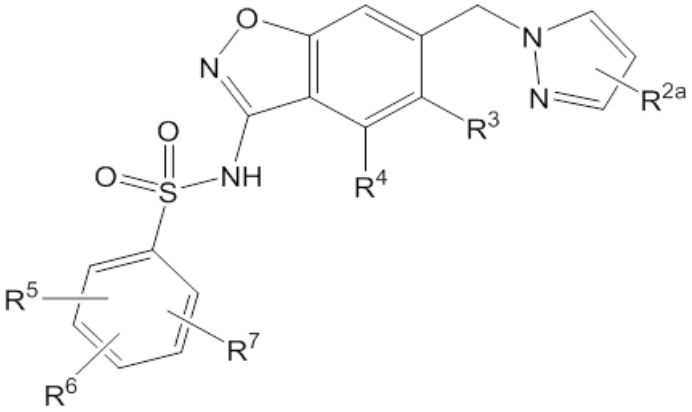
Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de

la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es benzoxazolilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es quinolinilo, R^5 es metilo o etilo, R^6 es hidrógeno, y R^7 es hidrógeno.

Debe entenderse que cualquiera de la o las modalidades antes mencionadas para la fórmula (II) puede combinarse con cualquiera de otras modalidades anteriores en la medida en que no sean incompatibles.

Esta invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^{2a} está ausente, halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CH_2OH$, o –OH;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, $–CHF_2$, $–CF_3$, alcoxi de C_1-C_4, $–OCHF_2$, o $–OCF_3$;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo;

R^5 es hidrógeno, flúor, ciano, alquilo de C_1-C_3, $–CHF_2$, $–CF_3$, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_3, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, –O-ciclopropilo, $–CH_2$-O-CH_3, $–C(O)OCH_3$, o $–C(O)N(H)CH_3$;

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, –OH, o metoxi; y

R^7 es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, o metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} está ausente, flúor, metilo, $–CH_2OH$ o –OH; R^{2a} está ausente, flúor, o metilo; R^{2a} está ausente; R^{2a} es flúor; o R^{2a} es metilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de C_1-C_3; R^3 es hidrógeno, flúor, bromo, o metilo; R^3 es flúor; R^3 es metilo; R^4 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, ciclopropilo, –O–ciclopropilo, o alcoxi de C_1-C_4; R^4 es hidrógeno; R^4 es alcoxi de C_1-C_3; R^4 es metoxi; o R^3 es flúor y R^4 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R^3 y R^4 es hidrógeno.

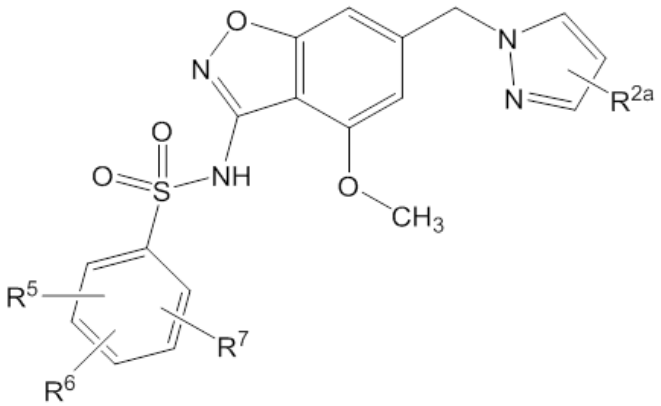
Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de C_1-C_3 y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno, flúor, bromo, o metilo y R^4 es hidrógeno; R^3 es metilo y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, ciclopropilo, –O–ciclopropilo, o alcoxi de C_1-C_4; R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno y R^4 es alcoxi de C_1-C_3; o R^3 es hidrógeno y R^4 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metoxi, R^6 es metoxi, y R^7 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metoxi, R^6 es hidrógeno, y R^7 es hidrógeno.

Debe entenderse que cualquiera de la o las modalidades antes mencionadas para la fórmula (III) puede combinarse con cualquiera de otras modalidades anteriores en la medida en que no sean incompatibles.

Esta invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^{2a} está ausente, halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CH_2OH$, o –OH;

R^5 es hidrógeno, flúor, ciano, alquilo de C_1-C_3, $–CHF_2$, $–CF_3$, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_3, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, –O-ciclopropilo, $–CH_2$-O-CH_3, $–C(O)OCH_3$, o $–C(O)N(H)CH_3$;

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, –OH, o metoxi; y

R^7 es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, o metoxi.

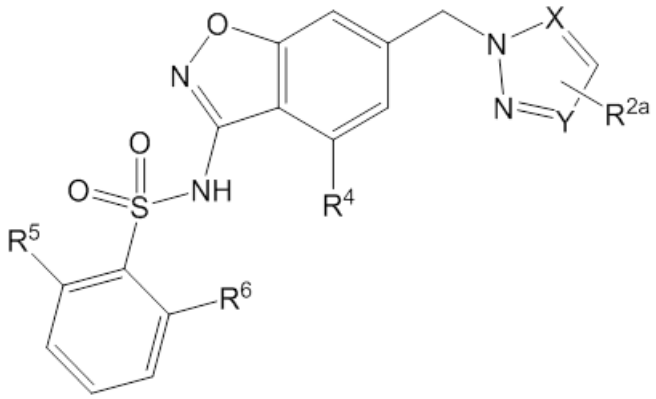
Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} está ausente, flúor, metilo, $–CH_2OH$ o –OH; R^{2a} está ausente, flúor, o metilo; R^{2a} está ausente; R^{2a} es flúor; o R^{2a} es metilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metoxi, R^6 es metoxi, y R^7 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metoxi, R^6 es hidrógeno, y R^7 son hidrógeno.

Debe entenderse que cualquiera de la o las modalidades antes mencionadas para la fórmula (IV) puede combinarse con cualquiera de otras modalidades anteriores en la medida en que no sean incompatibles.

Esta invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (V)



(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

X es N o –C(H)–;

Y es N o –C(H)–,

siempre que al menos uno de X and Y es –C(H)–;

R^{2a} está ausente, halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CH_2OH$, o –OH;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo;

R^5 es hidrógeno, metilo, $–CF_3$, alcoxi de C_1-C_3, $–CH_2$-OCH_3, o $–C(O)OCH_3$; y

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, –OH, o metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N and Y es –C(H)–.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es –C(H)– and Y es N.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es –C(H)– and Y es –C(H)–.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} está

ausente, flúor, metilo, $–CH_2OH$ o –OH; R^{2a} está ausente, flúor, o metilo; R^{2a} está ausente; R^{2a} es flúor; o R^{2a} es metilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es hidrógeno, flúor, etilo, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo; R^4 es alcoxi de C_1-C_4; R^4 es metoxi; o R^4 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es metoxi.

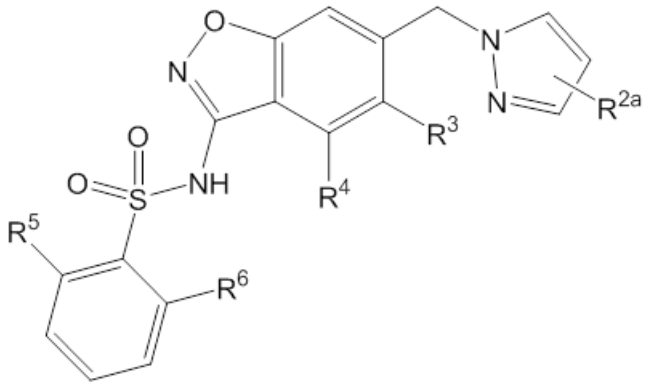
Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metoxi y R^6 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metoxi y R^6 es hidrógeno.

Debe entenderse que cualquiera de la o las modalidades antes mencionadas para la fórmula (V) puede combinarse con cualquiera de otras modalidades anteriores en la medida en que no sean incompatibles.

Esta invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (VI)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^{2a} está ausente, halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CH_2OH$, o –OH;

R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de C_1-C_3;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo,

siempre que al menos uno de R^3 y R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno, metilo, $–CH_2$-OCH_3, $–CF_3$, alcoxi de C_1-C_3, o $–C(O)OCH_3$; y

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, –OH, o metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} está ausente, flúor, metilo, $–CH_2OH$ o –OH; R^{2a} está ausente, flúor, o metilo; R^{2a} está ausente; R^{2a} es flúor; o R^{2a} es metilo.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno, flúor, o metilo y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno; R^3 es metilo y R^4 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno, flúor, etilo, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo; R^3 es hidrógeno y R^4 es alcoxi de C_1-C_4; o R^3 es hidrógeno y R^4 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es hidrógeno.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metoxi y R^6 es metoxi.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metoxi y R^6 es hidrógeno.

Debe entenderse que cualquiera de la o las modalidades antes mencionadas para la fórmula (VI) puede combinarse con cualquiera de otras modalidades anteriores en la medida en que no sean incompatibles.

Una modalidad de la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de los compuestos ejemplificados en los Ejemplos 1 a 133, inclusive, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención se relaciona con un compuesto de cualquiera de las modalidades de los compuestos de la fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), o fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está etiquetada con deuterio.

Esta invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades de los compuestos de la fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), o fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente.

Esta invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades de los compuestos de la fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), o fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente, para el tratamiento de cáncer.

Esta invención se relaciona con un método para tratar cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto de cualquiera de las modalidades de los compuestos de la fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), o fórmula (VI), o fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es efectiva para tratar cáncer.

Esta invención se relaciona con un compuesto de cualquiera de las modalidades de los compuestos de la fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), o fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer en un paciente.

Esta invención se relaciona con a use of un compuesto de cualquiera de las modalidades de los compuestos de la fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), o fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

Esta invención se relaciona con una combinación de un compuesto de cualquiera de las modalidades de los compuestos de la fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), o fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente anti-tumor o con terapia de radiación, para el tratamiento de cáncer.

Esta invención se relaciona con una combinación de un compuesto de cualquiera de las modalidades de los compuestos fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), o fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente anti-tumor, para el tratamiento de cáncer.

En una modalidad de la presente invención el cáncer es cáncer de mama.

En una modalidad de la presente invención el cáncer es cáncer de mama, cuyo cáncer de mama es cáncer de mama positivo ER.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIG. 1 muestra el espectro PXRD de anhidro de 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (Forma 1).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las modalidades preferidas de la invención y los Ejemplos incluidos en la presente. Se entiende que la terminología utilizada en la presente es para el propósito que describe las modalidades específicas únicamente y no se pretende para limitarse. Además, debe entenderse que, a menos que se defina específicamente en el presente documento, la terminología utilizada en la presente se le debe dar su significado tradicional tal como se conoce en la técnica relevante.

Como se utiliza en la presente, la forma singular "un", una", y "el" incluye las referencias en plural a menos que se indique de otra forma. Por ejemplo, "un" sustituyente incluye uno o más sustituyentes.

La invención descrita en la presente puede practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento(s) que no se haya(n) revelado específicamente en el presente documento. De este modo, por ejemplo, en cada caso, cualquiera de los

términos "que comprende", "que consiste esencialmente de", y " que consiste de" puede sustituirse por cualquiera de los otros dos términos.

Por conveniencia, muchas porciones y compuestos químicos se representan utilizando abreviaturas bien conocidas, que incluyen pero no se limitan a, Ac (acetilo), AcOH (ácido acético), AIBN (azobisisobutironitrilo), *n*-BuLi (*n*-butilitio), CN (ciano), CPME (ciclopentil metil éter), DCM (diclorometano o cloruro de metiloeno), acetona-d_6 (acetona deuterada), $CDCl_3$ (cloroformo deuterado), DMSO-d_6 (dimetilosulfóxido deuterado), metanol-d_4 (metanol deuterado), D_2O (agua deuterada), DIAD (diisopropil azodicarboxilato), DMAP (*N,N*-dimetilopiridin-4-amina), DMF (*N*,*N*-dimetiloformamida), DMSO (dimetilosulfóxido), dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), dppp (1,3-bis(difenilfosfino)propano), Et (etilo), acetato de etilo (EtOAc), EtOH (etanol), LDA (diisopropil amida de litio), Me (metilo), MeOH (metanol), MeCN (acetonitrilo), MeOAc (acetato de metilo), Ms (metanosulfonilo), MsCl (cloruro de metansulfonilo), MTBE (*tert*-butil éter de metilo), NADPH (adenina dinucleótido fosfato de nicotinamida), N/D (no determinado); NaOMe (metóxido de sodio), NaO*t*Pn (*tert*-pentóxido de sodio), $Pd(OAc)_2$ (acetato de paladio(II)), $PdCl_2$(dppf) o Pd(dppf)Cl_2 (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II)), $Pd(PPh_3)_4$ (tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)), Pet. Éter (éter de petróleo), Ph (fenilo), 2-PrOH (isopropanol, 2-propanilo), *t*-Bu (*tert*-butilo), TBAF(fluoruro de tetra-*n*-butilamonio), TBS (*tert*-butildimetilosililo), TMG (tetrametiloguanidina), TBSCl (cloruro de *tert*-butildimetilosililo), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TMEDA (tetrametiloetilendiamina), y X-Phos (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo).

Además, TLC se refiere a cromatografía de capa fina, HPLC se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento, LCMS se refiere a espectrometría de masa-cromatografía líquida, y SFC (cromatografía de fluido supercrítica).

Otras abreviaciones: rt o R_t (tiempo de retención), min (minuto o minutos), h (hora u horas), RT (temperatura ambiente), ac. (acuoso), satd. (saturado), ec o ec. (equivalente(s)).

El término “halógeno”, como se utiliza en la presente, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término “alquilo”, como se utiliza en la presente, se refiere a radicales de hidrocarburo monovalente saturado que contienen, en ciertas modalidades, de uno a seis,

o de uno a tres átomos de carbono, que tienen porciones rectas o ramificadas. El término "alquilo de C_1-C_4" se refiere a un radical alquilo que contienen de uno a cuatro átomos de carbono, que tiene porciones rectas o ramificadas. El término "alquilo de C_1-C_4" se incluye dentro de su definición el término "alquilo de C_1-C_3". Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, y *tert*-butilo.

El término "alcoxi", Como se utiliza en la presente, se refiere a un radical alquilo que se une a un átomo de oxígeno. El punto anexo de un radical alcoxi a una molécula es a través del átomo de oxígeno. Un radical alcoxi puede representarse como alquil-O-. Los términos "alcoxi de C_1-C_4" y "alcoxi de C_1-C_3", se refieren a un alcoxi radical que contienen de uno a cuatro átomos de carbono y de uno a tres átomos de carbono, respectivamente, que tiene porciones rectas o ramificadas. Grupos alcoxi, incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, y similares.

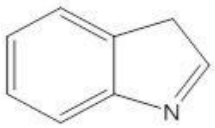
El término "arilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo cíclico derivado de un hidrocarburo aromático. El término "arilo de C_6-C_{10}" contiene de seis a diez átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo. El término "arilo" también incluye sistemas de anillo aromático policíclico en el cual un anillo aromático se fusiona en uno o más anillos. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También incluido dentro del alcance del término "arilo", como se utiliza en la presente, es un grupo en el cual un anillo aromático se fusiona en uno o más anillos no-aromáticos, tales como en un indanil(2,3-dihidro-1*H*-indeno) o tetrahidronaftilo (también conocido como 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo), donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático.

El término "heterociclo" como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo derivado de un grupo arilo, en el cual al menos uno del anillo de átomos de carbono se ha reemplazado con un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre.

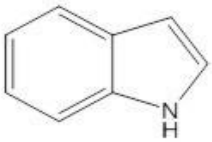
El término "heteroarilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo derivado de un monocíclico aromático o heterociclo bicíclico, y en particular con respecto al heterociclo bicíclico, en un grupo heterocíclico benzo-fusionado, en el cual un heterociclo aromático o no-aromático se fusiona en un grupo fenilo. Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo de 5 miembros" tiene un total de 5 átomos en su sistema del anillo, el término "heteroarilo de 5-6 miembros", tiene un total de 5 o 6 átomos en su

sistema de anillo, y el término “heteroarilo de 5-9 miembros” tiene un total de 5, 6, 7, 8 o 9 átomos en su sistema de anillo. Adicionalmente, cada uno de los grupos “heteroarilo de 5 miembros”, “heteroarilo de 5-6 miembros” y “heteroarilo de 5-9 miembros” tienen uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno y oxígeno, con la condición de que el sistema en el anillo no contiene dos átomos de oxígeno adyacente. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, pirazolilo y triazolilo. Como se utiliza en la presente, el término “heteroarilo de 9-10 miembros”, tiene un total de 9 o 10 átomos en su Sistema en el anillo, y uno o dos heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno and oxígeno, con la condición de que el sistema en el anillo no contiene dos átomos de oxígeno adyacente.

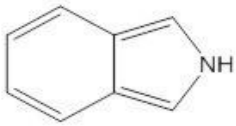
Ejemplos de un “heteroarilo de 9-10 miembros”, de acuerdo con la presente invención, incluye, pero no se limitan a,



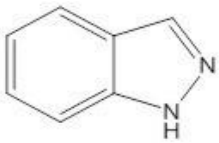
3H-indol
(3*H*-indolil)



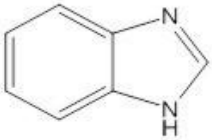
1H-indol
(1*H*-indolil)



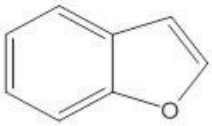
2H-isoindol
(2*H*-isoindolil)



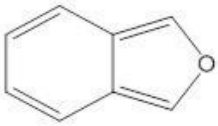
1H-indazol
(1*H*-indazolil)



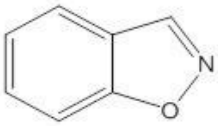
benzimidazol
(benzimidazolil)



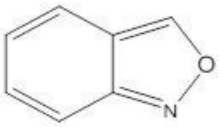
benzofurano
(benzofuranilo)



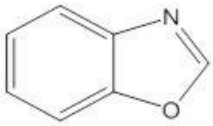
Isobenzofuran
(isobenzofuranilo)



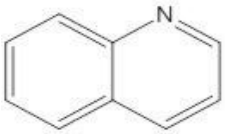
benzo[d]isozazol,
1,2-benzisoxazol,
(benzo[d]isozazolil,
1,2-benzisoxazolil)



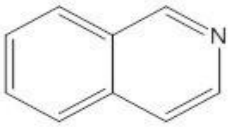
benzo[c]isozazol,
2,1-benzisoxazol,
(benzo[dcisozazolil,
2,1-benzisoxazolil)



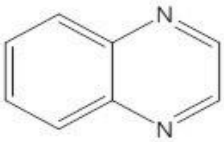
benzo[d]oxazol,
benzoxazol,
(benzo[d]oxazolil,
benzoxazolil)



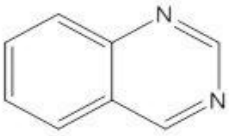
quinolina
(quinolinilo)



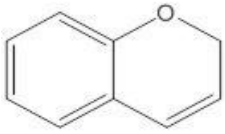
isoquinolina
(isoquinolinilo)



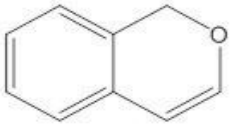
quinoxilina
(quinoxilinilo)



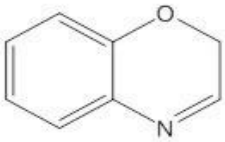
quinazolina
(quinazolinilo)



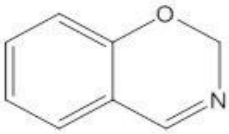
2H-cromeno
(2*H*- cromenilo)



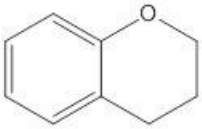
1H-isocromeno
(1*H*-isocromenilo)



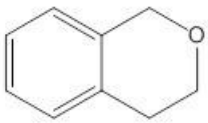
2H-benzo[b][1,4]oxazina
(2*H*-benzo[b][1,4]oxazinilo)



2H-benzo[e][1,3]oxazina
(2*H*-benzo[e][1,3]oxazinilo



cromano
(cromanilo)



isocromano
(isocromanilo)

El término “tratar”, como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir la enfermedad, el trastorno o la afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o condición. El término “tratamiento”, como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, se refiere al acto de tratar como “tratar” se define inmediatamente en lo anterior.

El término “combinación”, como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, significa una combinación de dosis fija o una combinación de agentes que se administra de forma intermitente, simultánea o secuencialmente, según la misma o diferente vía de administración. Como se utiliza en la presente, una cantidad “efectiva” se refiere a una cantidad de una sustancia, agente, compuesto, o composición que es de cantidad suficiente para que disminuya la gravedad de los síntomas de la enfermedad, un aumento de la frecuencia y la duración de los períodos libres de síntomas de la enfermedad, o la prevención del deterioro o la discapacidad debido a la afección de la enfermedad - ya sea como una dosis única o según un régimen de dosis múltiples, sola o en combinación con otros agentes o sustancias. Una de las habilidades ordinarias en la técnica podría determinar esas cantidades basándose en los factores tales como el tamaño del paciente, la gravedad de los síntomas del paciente y la combinación, composición o vía de administración particular seleccionada. El paciente o sujeto puede ser un humano o un mamífero no humano que necesite tratamiento. En una modalidad, el paciente es humano.

A menos que se indique lo contrario, todas las referencias aquí en los compuestos inventivos incluyen referencias a las sales, solventes, hidratos y complejos de los mismos, y a los disolventes, hidratos y complejos de sales de los mismos, incluyendo polimorfos, estereoisómeros y versiones etiquetadas isotópicamente de los mismos.

Modalidades descritas aquí incluyen los compuestos etiquetados isotópicamente, que son idénticos a aquellos presentados en las fórmulas (I), (Ia) (II), (III), (IV), (V) o (VI) pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que se encuentra normalmente en la naturaleza. Ejemplos de los isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de las modalidades aquí expuestas incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y

cloro, tales como, pero no limitadas a, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente. En una modalidad, el isótopo incorporado en los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) (II), (III), (IV), (V) o (VI) es ^{2}H. Los compuestos descritos en la presente y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos que contienen los isótopos mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del ámbito de las presentes modalidades. Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente de las modalidades descritas en la presente, por ejemplo, aquellos en los que los isótopos radioactivos tales como ^{3}H and ^{14}C se incorporan, son útiles en el fármaco y/o ensayos de distribución del tejido del sustrato. Tratado, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, isotopos son particularmente preferidos para su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede permitirse ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, media vida *in vivo* incrementada o requerimientos de dosis reducida y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente etiquetados de modalidades descritas en la presente pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos siguientes, al sustituir un reactivo etiquetado isotópicamente fácilmente disponible para un reactivo no etiquetado isotópicamente. En una modalidad, los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) (II), (III), (IV), (V) o (VI) se etiquetan con deuterio.

Algunas modalidades se relacionan con las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Los compuestos descritos en la presente que son básicos en la naturaleza son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de esos compuestos básicos descritos en la presente son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxico, por ejemplo, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como el clorhidrato, bromuro de hidrógeno, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, ácido de fosfato, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y sales de pamoato [es decir, 1,1’-metiloeno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Los compuestos descritos en la presente que incluyen una porción

básica, tales como un grupo amino, puede formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos antes mencionados.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, hemisulfato y hemicalcio.

Para un examen de las sales adecuadas, véase el Manual de Sales Farmacéuticas: Propiedades, Selección, y uso por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Métodos para hacer sales farmacéuticamente aceptables de compuestos descritos en la presente se conocen por uno de habilidad en la técnica.

El término “solvato” se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende un compuesto descrito en la presente y una o más moléculas disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

Los compuestos descritos en la presente también pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. Por consiguiente, algunas modalidades se relacionan a los hidratos y solvatos de los compuestos descritos en la presente. Cuando el solvente o agua se une estrechamente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el solvente o agua se une ligeramente, como en los como en los solventes de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma. El término ‘solvato’ se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y uno o más moléculas farmacéuticamente disolventes aceptables, por ejemplo, etanol. El término ‘hidrato’ se emplea cuando el solvente es agua. Los solventes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solventes en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

También incluidos dentro del alcance de la invención son complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de drogas en el huésped en donde, en contraste con los disolventes antes mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen los complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ser ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales

complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblian (August 1975), la descripción de la cual se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

La invención también se relaciona con profármacos de los compuestos de las fórmulas proporcionadas en la presente. De este modo, ciertos derivados de compuestos de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica, pueden, cuando se administran a un paciente, convertirse en los compuestos inventivos, por ejemplo, por la escisión hidrolítica. Tales derivados se conocen como "pro-fármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en ‘Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) y ‘Bioreversible Carriers in Drug Design’, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), las descripciones de las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse al reemplazar funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos inventivos con porciones seguras conocidas por los expertos en la técnica como ‘pro-porciones’ como se describen, por ejemplo, en "Diseños de Profármacos" por H Bundgaard (Elsevier, 1985), la descripción de la cual se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Algunos ejemplos no limitantes de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) donde el compuesto contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster de los mismos, por ejemplo, remplazo del hidrógeno con alquilo de (C_1-C_8);

(ii) donde el compuesto contiene una función de alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, remplazo del hidrógeno por (C_1-C_6)alcanoiloximetilo, o con un grupo éter de fosfato; y

(iii) donde el compuesto contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH_2 o -NHR donde R ≠ H), una amida de los mismos, por ejemplo, remplazo de uno o ambos hidrógenos por un grupo lábil metabólicamente adecuado, tal como una amida, carbamato, urea, fosfato, sulfonato, etc.

Ejemplos adicionales de los grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las

referencias antes mencionadas. Finalmente, ciertos compuestos inventivos pueden actuar por sí mismos como pro-fármacos de otros compuestos inventivos.

También incluidos dentro del alcance de la invención son metabolitos de los compuestos de las fórmulas descritas en la presente, es decir, compuestos formados *in vivo* en la administración del fármaco.

Compuestos descritos en la presente que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Donde un compuesto descrito en la presente contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, se puede producir el isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Esto puede tomar la forma de tautomerismo de protones en compuestos descritos en la presente que contienen, por ejemplo, un imino, keto, o grupo oxima, o el así llamado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen una porción aromática. Un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

Los compuestos de las modalidades descritas en la presente incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros *cis* y *trans*) y todos los isómeros ópticos de compuestos descritos en la presente (por ejemplo, enantiómeros *R* y *S*), así como mezclas racémicas, diastereoméricas y otras de tales isómeros. Aunque todos los estereoisómeros se comprenden dentro del alcance de nuestras reivindicaciones, un experto en la técnica reconocerá que pueden preferirse estereoisómeros particulares.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden existir en varias formas tautoméricas, entre ellas la forma de enol e imina, y la forma de keto y esmalte y los isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas esas formas tautoméricas están incluidas en el ámbito de las presentes modalidades. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En la forma sólida, normalmente predomina un tautómero. Aunque se pueda describir un tautómero, las presentes modalidades incluyen todos los tautómeros de los presentes compuestos.

Las presentes modalidades también incluyen atropisómeros de los compuestos descritos en la presente. Los atropisómeros se refieren a los compuestos que pueden separarse en isómeros rotacionalmente restringidos.

Incluidos dentro del alcance de las presentes modalidades son todos

estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente, incluyendo compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de los mismos.

Los isómeros cis/trans pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, la cromatografía y la cristalización fraccional.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor o resolución ópticamente puro adecuado del racemato (o del racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, la cromatografía líquida de alta resolución quiral (HPLC) o SFC.

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede reaccionarse con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso de que un compuesto descrito en la presente contenga una fracción ácida o básica, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros convertidos en el o los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por una persona experta.

El “crecimiento celular anormal” o “cáncer” como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, se refiere a crecimiento celular que es independiente de los mecanismos de regulación normales (por ejemplo, pérdida de la inhibición de contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando una tirosina cinasa mutada o la sobreexpresión de un receptor de tirosina cinasa; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación aberrante de la tirosina cinasa; (3) cualesquier tumores que proliferen por el receptor de tirosina cinasa; (4) cualesquier tumores que prolifere por la activación aberrante de la serina/treonina cinasa; (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se producen una activación aberrante de la serina/treonina quinasa; (6) cualquier tumor que prolifere por mecanismo aberrante de señalización, metabólico, epigenético y transcripcional; y (7) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que la señalización aberrante, mecanismo metabólico, epigenético y transcripcional.

Para mayor comodidad, se pueden usar ciertas abreviaturas bien

conocidas, incluyendo: receptor de estrógeno positivo (ER+), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (HER2-), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC).

Las modalidades adicionales se refieren a métodos para tratar crecimiento celular anormal en un paciente. Las modalidades adicionales relacionadas con un método para tratar el crecimiento celular anormal en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto descrito en la presente que es efectiva para tratar el crecimiento anormal de las células.

En otras modalidades, el crecimiento celular anormal es cáncer.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, carcinoma hepático, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, hematología malignidad, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (CNS), linfoma SNC primario, tumores del eje espinal, glioblastoma, glioma del tronco cerebral, adenoma pituitario, o una combinación de dos o más de los cánceres anteriores.

Las modalidades adicionales se relacionan a métodos para tratar tumores sólidos en un paciente. Algunas modalidades se relacionan al tratamiento de tumores sólidos en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto descrito en la presente que es efectiva al tratar el tumor sólido.

En una modalidad, el cáncer es de mama, pulmón, colon, cerebro, próstata, estómago, páncreas, ovarios, melanoma, endocrino, uterino, testicular o vejiga.

En una modalidad, el cáncer es de mama, pulmón, próstata, páncreas u ovarios.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de mama.

En una modalidad, el cáncer de mama es ER+ cáncer de mama.

En una modalidad, el cáncer de mama es Cáncer de mama ER+ HER2-.

En una modalidad, el cáncer de mama es localmente cáncer de mama ER+ HER2- avanzado o metastásico.

En una modalidad, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de célula no pequeña.

En una modalidad, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico.

En una modalidad, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a la castración.

En una modalidad, el cáncer de próstata es cáncer de próstata localmente avanzado o resistente a la castración metastásica.

Modalidades adicionales se relacionan con métodos para tratar tumor hematológicos en un paciente. Algunas modalidades relacionadas al tratamiento de tumor hematológicos en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto descrito en la presente que es efectiva en el tratamiento de tumor hematológico.

En una modalidad, el tumor hematológico es leucemia, linfoma o mieloma múltiple.

En una modalidad, el tumor hematológico es leucemia o linfoma.

Modalidades adicionales se relacionan con métodos para tratar cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto descrito en la presente que es efectiva para tratar cáncer.

En una modalidad, el cáncer es de mama, pulmón, colon, cerebro, próstata, estómago, páncreas, ovarios, melanoma, endocrino, uterino, testicular, vejiga o hematológico.

En una modalidad, el cáncer es de mama, pulmón, próstata, páncreas, ovarios o hematológico.

En una modalidad, el cáncer es de mama, pulmón, próstata, páncreas u ovarios.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de mama.

En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama ER+.

En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama ER+ HER2-.

En una modalidad, el cáncer de mama es localmente avanzado o metastásico Cáncer de mama ER+ HER2-.

En una modalidad, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En una modalidad, el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico

En una modalidad, el cáncer de próstata es el cáncer de próstata resistente a la castración.

En una modalidad, el cáncer de próstata es cáncer de próstata localmente avanzado o resistente a la castración metastásica.

En una modalidad, el cáncer es hematológico.

En una modalidad, el tumor hematológico es leucemia o linfoma.

Modalidades adicionales se relacionan con métodos para tratar cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto descrito en la presente que es efectiva para tratar cáncer en combinación con un agente anti-tumor seleccionado del grupo que consiste de inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, anti-metabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factor de crecimiento, radiación, inhibidores de ciclo celular, enzimas, inhibidores topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, anti-hormonas, y anti-andrógenos.

Más modalidades se relacionan a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer en un paciente que comprende una cantidad de un compuesto descrito en la presente que es efectiva para tratar cáncer, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las modalidades adicionales se relacionan con un método para tratar cáncer en un paciente, y en particular un humano, que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o profármaco de los mismos, que es efectiva para tratar cáncer. En una modalidad de este método, el cáncer, incluye pero no se limita a, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza y

cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, la enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (CNS), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma pituitario, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En una modalidad el método comprende administrar a pacientes una cantidad de un compuesto descrito en la presente que es efectiva en tratar el tumor de cáncer sólido. En una modalidad preferida del cáncer es cáncer de mama, pulmón, colon, cerebro, próstata, estómago, páncreas, ovarios, piel (melanoma), endocrino, uterino, testicular y vejiga.

En otra modalidad del método, el cáncer es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero no limitada a, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restenosis.

Algunas modalidades se relacionan con un método para tratar cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o profármaco de los mismos, que es efectiva para tratar cáncer en combinación con un agente anti-tumor seleccionado del grupo que consiste de inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, anti-metabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de ciclo celular, enzimas, inhibidores topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, anti-hormonas, y anti-andrógenos.

Modalidades adicionales se relacionan con una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer en un paciente, y en particular un humano, que comprende una cantidad de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o profármaco de los mismos, que es efectiva para tratar

cáncer, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad de la composición, el cáncer, incluye pero no limitadas a, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, la enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (CNS), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma pituitario, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En otra modalidad de tal composición farmacéutica, el crecimiento celular anormal es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero no limitada a, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restinosis.

Otras modalidades se refieren a un método para tratar cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o hidrato de los mismos, que es efectiva para tratar cáncer en combinación con otro agente anti-tumor seleccionado del grupo que consiste de inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, anti-metabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de ciclo celular, enzimas, inhibidores topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, anti-hormonas, y anti-andrógenos. Algunas modalidades contemplan una composición farmacéutica para tratar crecimiento celular anormal en donde la composición incluye un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o hidrato de los mismos, que es efectiva para tratar crecimiento celular anormal, y otro agente anti-tumor seleccionado del grupo que consiste de inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, anti-metabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de ciclo celular, enzimas, inhibidores topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos,

anti-hormonas, y anti-andrógenos.

Aún más modalidades relacionadas con un método para tratar un trastorno asociado a la angiogénesis en un paciente, que incluye un humano, que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto descrito en la presente, como se define en lo anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o profármaco de los mismos, que es efectiva en el tratamiento de tal trastorno en combinación con uno o más agentes anti-tumor listados en lo anterior. Tales trastornos incluyen tumores cancerosos tales como melanoma; trastornos oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, presunto síndrome de histoplasmosis ocular, y neovascularización de la retina de la retinopatía diabética proliferativa; artritis reumatoide; trastornos de pérdida de hueso tales como osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral de malignidad, hipercalcemia por tumores con metástasis en los huesos y osteoporosis inducida por el tratamiento con glucocorticoides; restenosis coronaria; y ciertas infecciones microbiales que incluyen aquellas asociadas con patógenos microbiales seleccionados de adenovirus, hantavirus, Borrelia burgdorferi, Yersinia spp., Bordetella pertussis, y grupo A Streptococcus.

Algunas modalidades relacionadas con un método de (y a una composición farmacéutica para) tratar cáncer en un paciente que comprende una cantidad de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o hidrato de los mismos, en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales (por ejemplo, inhibiendo los medios por los que las moléculas reguladoras que gobiernan los procesos fundamentales del crecimiento celular, diferenciación, y la supervivencia comunicada dentro de la célula), y los agentes antiproliferativos, cuyas cantidades son en conjunto efectivas para tratar tal crecimiento celular anormal.

Los agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores MMP-2 (matrix-metaloprotienasa 2), inhibidores MMP-9 (matrix-metaloprotienasa 9), e inhibidores COX-II (ciclooxígenoasa II), pueden utilizarse junto con un compuesto descrito en la presente en los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente.

Los inhibidores de tirosina quinasa también pueden combinarse con un compuesto descrito en la presente.

Los inhibidores VEGF, por ejemplo, sutent y axitinib, también se puede

combinar con un compuesto descrito en la presente.

Los inhibidores del receptor ErbB2 pueden administrarse en combinación con un compuesto descrito en la presente. Varios otros compuestos, tales como derivados de estireno, han sido también mostrados para poseer propiedades inhibidoras de la tirosina quinasa, y algunos de los inhibidores de la tirosina cinasa se han identificado como inhibidores del receptor erbB2.

Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

Inhibidores PI3K, tales como inhibidores PI3K alfa o PI3K beta, pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

Inhibidores de objetivo mamífero de rapamicina (mTOR) pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

Los inhibidores c-Met pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

Los inhibidores CDK pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

Los inhibidores MEK pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

Los inhibidores PARP pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

Los inhibidores JAK pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

Un antagonista de una Proteína de Muerte P?rogramada 1 (PD-1) puede administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

Un antagonista de Ligando de Muerte Programada 1 (PD-L1) pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

Otros agentes antiproliferativos que pueden utilizarse con los compuestos descritos en el presente incluyen inhibidores de la enzima farnesil proteína transferasa e inhibidores del receptor tirosina quinasa PDGFr.

Un compuesto descrito en la presente también puede utilizarse con otros agentes útiles para tratar el crecimiento celular anormal o cáncer, incluyendo, pero no limitados a, agentes capaces de mejorar respuestas inmunes antitumor, tales como

CTLA4 (antígeno de linfocitos citotóxicos 4) anticuerpos, y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes anti-proliferativos tales como otros inhibidores farnesil proteína transferasa, por ejemplo la farnesil proteína transferasa.

Un compuesto descrito en la presente puede aplicarse como terapia única o puede implicar una o más otras sustancias anti-tumorales, por ejemplo aquellos seleccionados de, por ejemplo, inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, anti-metabolitos, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de ciclo celular, antibióticos de intercalación, enzimas, y anti-hormonas.

Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse solos o en combinación con una o más de una variedad de agentes anti-cáncer o agentes de cuidados de apoyo. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse con agentes citotóxicos. Algunas modalidades también contemplan el uso de los compuestos descritos en la presente junto con la terapia hormonal. Además, algunas modalidades proporcionan un compuesto descrito en la presente solo o en combinación con uno o más productos de cuidados de apoyo, por ejemplo, un producto seleccionado del grupo que consiste de Filgrastim (Neupogen), ondansetron (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend, o combinaciones de los mismos. Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los distintos componentes del tratamiento.

Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse con agentes antitumorales, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos, agentes antitumorales de origen vegetal, derivados camptotecina, inhibidores de la tirosina quinasa, anticuerpos, interferonas, y/o modificadores de respuesta biológica. A este respecto, en lo siguiente figura una lista no limitativa de ejemplos de agentes secundarios que pueden utilizarse con los compuestos descritos en la presente.

Algunas modalidades también se relacionan a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmulas (I), (Ia) (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, como se define en el presente documento en asociación con un adyuvante, diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otras modalidades se refieren a una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la fórmulas (I), (Ia) (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal

farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, como se define en el presente en lo anterior definido con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Para los usos terapéuticos mencionados, la dosis administrada variará, naturalmente, según el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosis diaria de las fórmulas compuestas (I), (Ia) (II), (III), (IV), (V) o (VI), o de la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, puede estar en el margen desde 1 mg a 1 gram; de 1 mg a 250 mg; de 1 mg a 100 mg; de 1 mg a 50 mg; de 1 mg a 25 mg; y de 1 mg a 10 mg.

Las presentes modalidades también abarcan las composiciones de liberación sostenida.

La administración de los compuestos descritos en la presente (en adelante "compuesto(s) activo(s)") puede afectarse por cualquier método que permite la entrega de los compuestos en el sitio de acción. Estos métodos incluyen rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica, y administración rectal.

El compuesto activo puede aplicarse como una única terapia o puede implicar una o más de otras sustancias anti-tumor, por ejemplo aquellas seleccionadas de, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes de alquilación, por ejemplo cis-platina, carboplatina y ciclofosfamida; anti-metabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, citosina arabinosida e hidroxiurea, o, por ejemplo, uno de los anti-metabolitos preferidos descrito en Solicitud de Patente Europea No. 239362 tales como ácido *N*-(5-[*N*-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-*N*-metiloamino]-2-thenoil)-L-glutámico; inhibidores de factor de crecimiento; inhibidores de ciclo celular; antibióticos de intercalación, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo interferón; y anti-hormonas, por ejemplo anti-estrogénos tales como Nolvadex® (tamoxifen) o, por ejemplo anti-andrógenos tales como Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulphonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilide). Tal tratamiento conjunto puede lograrse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los distintos componentes del tratamiento.

La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para su administración oral como tableta, cápsula, píldora, polvo, fórmulas de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como solución

estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como ungüento o crema o para administración rectal como supositorio. La composición farmacéutica puede presentarse en formas de dosis unitarias adecuadas para la administración única de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un portador farmacéutico convencional o un excipiente y un compuesto descrito en la presente como un ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.

Las formas ejemplares de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Tales formas de dosificación pueden adecuadamente amortiguarse, si se desea.

Entre los portadores farmacéuticos adecuados figuran los diluyentes o rellenos inertes, el agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Así, para la administración oral, pueden emplearse tabletas que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos desintegrantes tales como el almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes tales como la sacarosa, gelatina y acacia. Además, los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco suelen ser útiles para la elaboración de tabletas.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse en cápsulas de gelatina blandas y duras. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen la lactosa o el azúcar de la leche y los polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para su administración oral, el compuesto activo puede combinarse con varios agentes edulcorantes o saborizantes, materias o tintes de coloanillo y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

Los ejemplos y preparaciones proporcionados en lo siguiente además ilustran y ejemplifican los compuestos descritos en la presente y métodos para preparar tales compuestos. Los alcances de las modalidades descritas en la presente no se limitan de ninguna forma por los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un centro quiral sencillo, a menos que se indique lo contrario,

existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros simples pueden obtenerse por métodos conocidos por los expertos en la materia.

En los ejemplos mostrados, las formas de sal se aislaron ocasionalmente como consecuencia de los aditivos de la fase móvil durante la purificación cromatográfica basada en HPLC. En estos casos, sales tales como formiato, trifluoroacetato y acetato se aislaron y probaron sin más procesamiento. Se reconocerá que una persona de habilidad ordinaria en la técnica podrá realizar la forma de base libre mediante una metodología estándar (tal como el uso de columnas de intercambio iónico, o realizar extracciones básicas simples utilizando una base acuosa suave).

En general, los compuestos descritos en la presente pueden prepararse por procesos conocidos en las técnicas químicas, particularmente en la claridad de la descripción contenida en la presente. Ciertos procesos para la fabricación de los compuestos descritos en la presente se proporcionan como otras características de las modalidades y se ilustran en los esquemas de reacción que se presentan en lo siguiente y en la sección experimental.

EJEMPLOS

Los ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no tienen por objeto limitar el alcance de la invención, como se describe en la presente.

Detalles experimentales generales

A menos que se establezca de otra forma, se aplican las siguientes generalizaciones. Se registró el espectro ^{1}H NMR en un Bruker Ultrashield Plus (400 MHz) o un Bruker AVANCE III (400 MHz). La multiplicidad de una señal se designa con las siguientes abreviaciones: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; p, penteto; sept, septeto; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; tt, triplete de tripletes; br, amplio; m, multiplete. Todas las constantes de acoplamiento observadas, *J*, se reportan en Hertz (Hz). Los protones intercambiables no siempre se observan. Los datos LCMS se generan utilizando ya sea un Agilent 6100 Series Single Quad, un Agilent 1260 Infinity Series

UPLC/MS, un Agilent 1200 (LCMS-A), un Agua s 2695 alliance, un Agilent 6120 Single Quad o HPLC-MS dirigido en masa. Los isótopos de cloro se reportan como ^{35}Cl, isótopos de bromuro se reportan como ^{79}Br o ^{81}Br o ambos $^{79}Br/^{81}Br$.

Se proporciona en lo siguiente una metodología representativa de LCMS:

Instrumento: Agilent 6100 Series Single Quad LC/MS, Agilent 1200 Series HPLC, Bomba: 1200 Series G1311A Quaternary pump, Automuestreador: 1200 Series G1329A Thermostatted Automuestreador, Detector: 1200 Series G1314B Variable Wavelength Detector

Condiciones de LC: Análisis de HPLC en fase inversa, Columna: Luna C8 (2) 5 µm 50 × 4.6 mm 100 Å, Temperatura en columna: 30 °C, Volumen de inyección: 5 µL, Solvente A: Agua 0.1 % Ácido fórmico, Solvente B: MeCN 0.1 % Ácido fórmico, Gradiente: 5-100 % Solvente B durante 10 min, Detección: 254 nm o 214 nm

Condiciones MS: Fuente de Ion: Quadrupolo, Modo Ion: Multimodo-ES, Temperatura de gas de secado: 300 °C, Temperatura de vaporizador: 200 °C, Voltaje capilar (V): 2000 (positivo), Voltaje capilar (V): 4000 (negativa), Margen de escaneo: 100-1000, Tamaño de etapa: 0.1 sec, Tiempo de Adquisición: 10 min

Método A de LCMS (LCMS-A): Modelo LC: Agilent 1200, Tipo de bomba: Bomba binaria, Tipo de Detector: DAD, Modelo MS: Quadrupolo Agilent G6110A, Condiciones LC: Columna: Xbridge-C18, 2.5 µm, 2.1×30 mm, Temperatura de columna: 30 °C, Adquisición de longitud de onda: 214 nm, 254 nm, Fase Móvil: A: 0.07% de solución acuosa HCOOH, B: MeOH; Condiciones MS: MS: Fuente de Ion: ES+ (o ES-) Margen MS: 50 - 900 *m/z*, Fragmentor: 60, Flujo de gas de secado: 10 L/min, Presión de nebulizador: 35 psi Temperatura del gas de secado: 350 ºC, Vcap: 3.5 kV

Tabla de Gradiente:

Flujo (mL/min)	T (min)	A (%)	B (%)
0.5	0.0	70	30
0.5	0.2	70	30
0.5	1.8	5	95
0.5	2.4	5	95
0.5	2.6	70	30
0.5	3.5	70	30

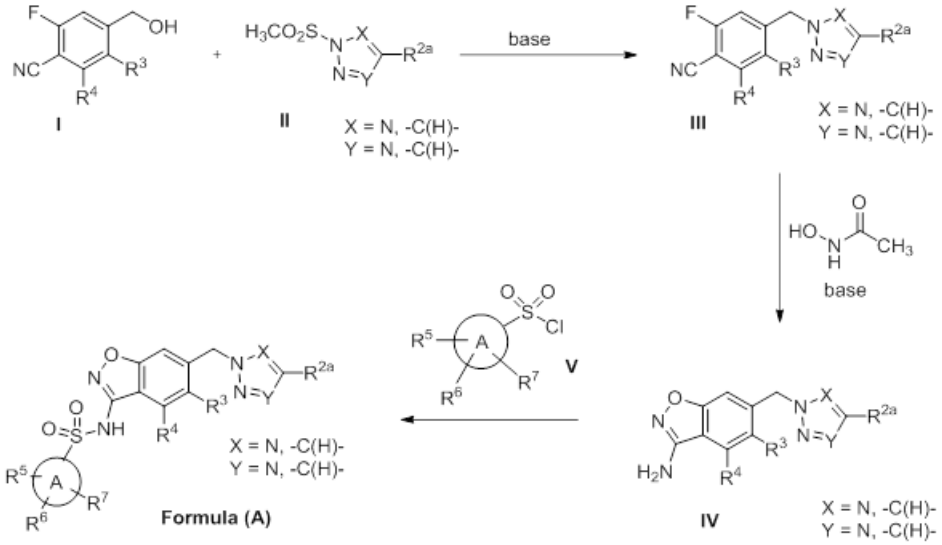
Preparación muestra:

La muestra se disolvió en metanol, a concentración alrededor de 0.11 - 1 mg/mL, y luego filtrado a través de un filtro de jeringa con 0.22 µm. (Volumen de inyección: 1 - 10µL)

<u>Métodos Generales:</u>

A menos que se indique lo contrario, las variables en los Esquemas I-VI tienen los mismos significados que se definen en la presente.

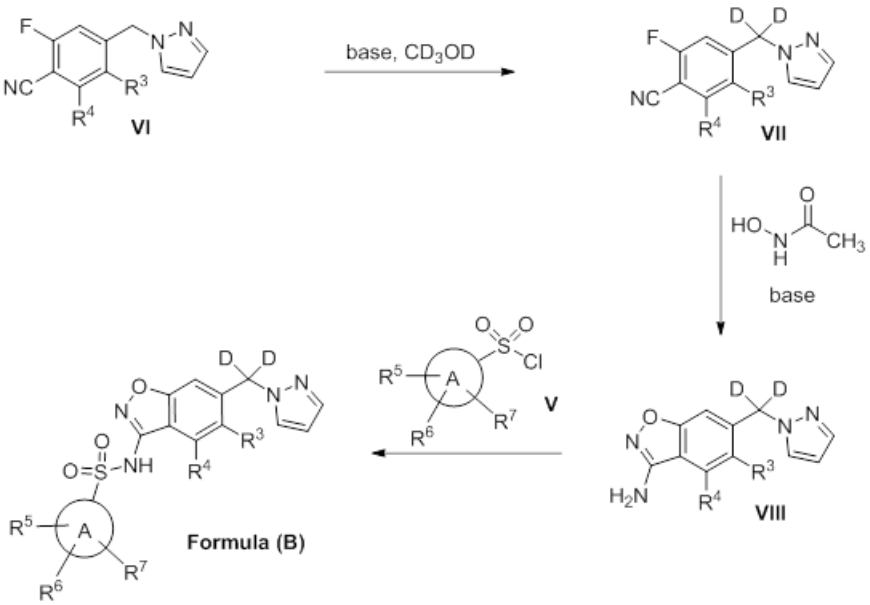
Esquema I:



Como se ejemplifica en el Esquema **I**, un compuesto del Tipo **I** puede tratarse con un compuesto del Tipo **II** en la presencia de una base efectiva (tal como Cs_2CO_3) en un solvente apropiado (tal como MeCN) para dar un compuesto del Tipo **III**. Un compuesto del Tipo **III** puede convertirse en un compuesto del Tipo **IV** al tratar con *N*-hidroxiacetamida en la presencia de una base efectiva (tal como K_2CO_3 o 1,1,3,3-tetrametiloguanidina) en una mezcla de solvente apropiado (tal como DMF/H_2O). Un compuesto del Tipo **IV** puede tratarse con un compuesto del Tipo **V** en la presencia de una base efectiva (tal como piridina, NaH, o NaO*t*Pn), nítida, o en un solvente apropiado (tal como THF o DMF) para dar un compuesto de la fórmula **(A)**. En algunos casos, compuestos de Tipo **II**, **III**, y **IV**, o fórmula **(A)** puede contener grupos protectores, que pueden agregarse o eliminarse por Etapas adicionales en la secuencia sintética utilizando

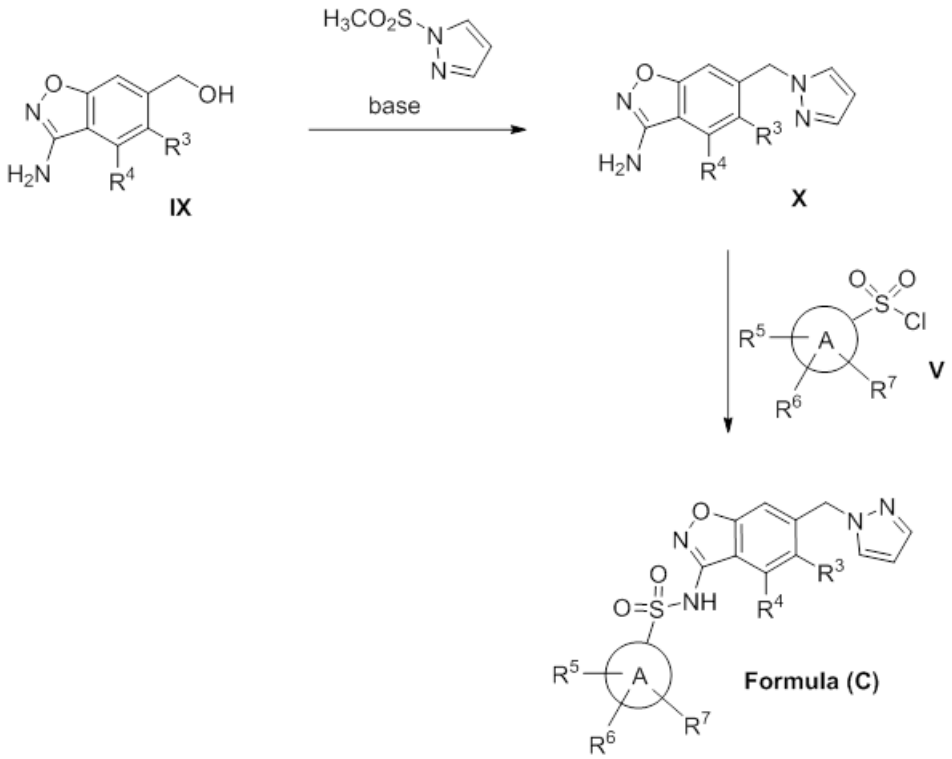
condiciones conocidas en la técnica (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981 or *Protecting Groups*, 10 Georg Thieme Verlag, 1994). Compuestos en cada Etapa puede purificarse mediante técnicas estándar, tales como cromatografía en columna, cristalización, SFC o HPLC de fase inversa. Variables R^{2a}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 son como se definen en las modalidades, esquemas, Ejemplos y reivindicaciones en la presente.

Esquema II:



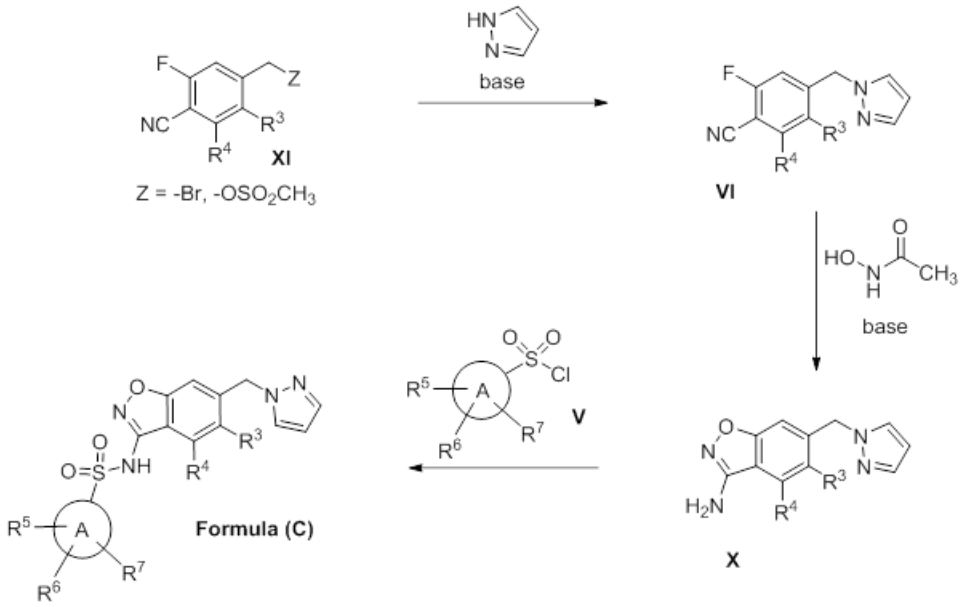
Como se ejemplifica en el Esquema **II**, un compuesto del Tipo **VI** puede deuterarse al tratar con una base efectiva (tal como Cs_2CO_3) en un solvente apropiado (tal como CD_3OD) para dar un compuesto del Tipo **VII**. Un compuesto del Tipo **VII** puede convertirse en un compuesto del Tipo **VIII** al tratar con *N*-hidroxiacetamida en la presencia de una base efectiva (tal como 1,1,3,3-tetrametiloguanidina) en una mezcla de solvente apropiado (tal como $MeCN/D_2O$). Un compuesto del Tipo **VIII** puede tratarse con un compuesto del Tipo **V** en la presencia de una base efectiva (tal como piridina), nítida, para dar un compuesto de la fórmula **(B)**. Compuestos en cada Etapa puede purificarse por técnicas estándar, tales como cromatografía en columna, cristalización, o SFC o HPLC de fase inversa. Las variables R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 son como se definen en las modalidades, esquemas, Ejemplos, y reivindicaciones en la presente.

Esquema III:



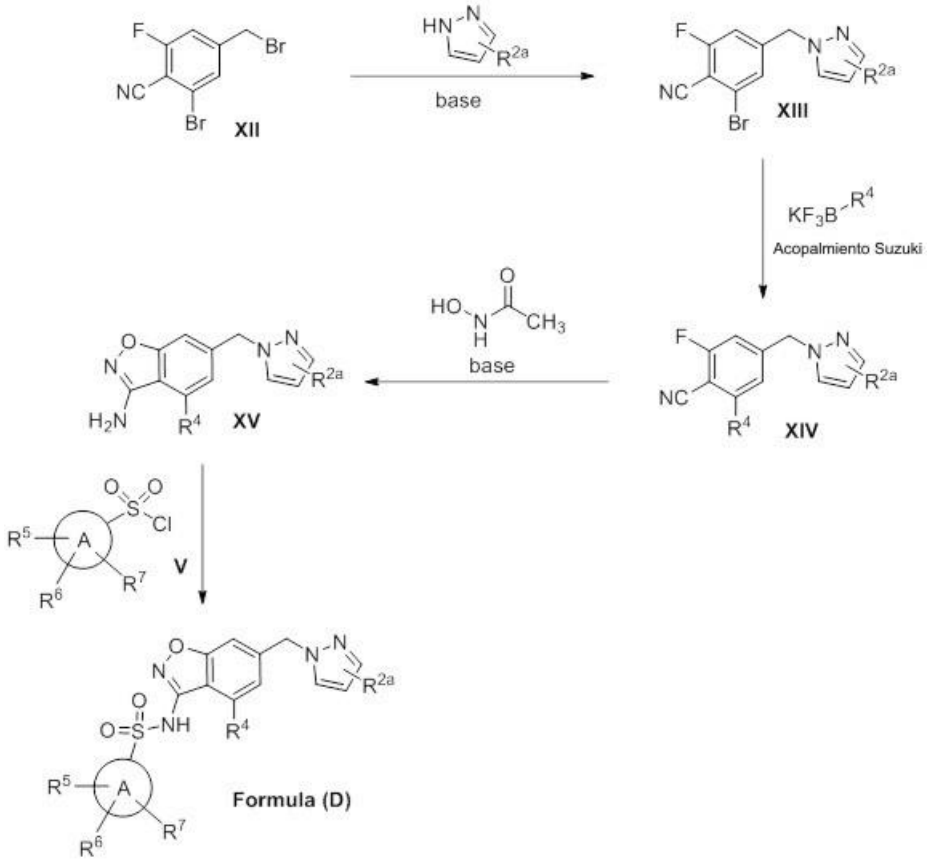
Como se ejemplifica en el Esquema **III**, un compuesto del Tipo **IX** puede convertirse en un compuesto del Tipo **X** al tratar con 1-(metanosulfonil)-1*H*-pirazol en la presencia de una base efectiva (tal como Cs_2CO_3) en un solvente apropiado (tal como MeCN). Un compuesto del Tipo **X** puede tratarse con un compuesto del Tipo **V** en la presencia de una base efectiva (tal como piridina), nítida, para dar un compuesto de la fórmula **(C)**. Los compuestos en cada Etapa pueden purificarse por técnicas estándar, tales como cromatografía en columna, cristalización, SFC o HPLC de fase inversa. Variables R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 son como se definen en las modalidades, esquemas, ejemplos, y reivindicaciones en la presente.

Esquema IV:



Como se ejemplifica en el **Esquema IV**, un compuesto del Tipo **XI**, con un grupo de salida apropiado (tal como -Br o $-SO_2CH_3$) puede convertirse en un compuesto del Tipo **VI** al tratar con 1*H*-pirazol en la presencia de una base efectiva (tal como Cs_2CO_3) en un solvente apropiado (tal como MeCN). Un compuesto del Tipo **VI** puede convertirse en un compuesto del Tipo **X** al tratar con *N*-hidroxiacetamida en la presencia de una base efectiva (tal 1,1,3,3-tetrametiloguanidina) en un solvente apropiado mixture (tal como DMF/H_2O). Un compuesto del Tipo **X** puede tratarse con un compuesto del Tipo **V** en la presencia de una base apropiada (tal como piridina), nítida, para dar un compuesto de la fórmula **(C)**. Los compuestos en cada etapa pueden purificarse por técnicas estándar, tales como cromatografía en columna, cristalización, SFC o HPLC de fase inversa. Variables R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 son como se definen en las modalidades, esquemas, Ejemplos, y reivindicaciones en la presente.

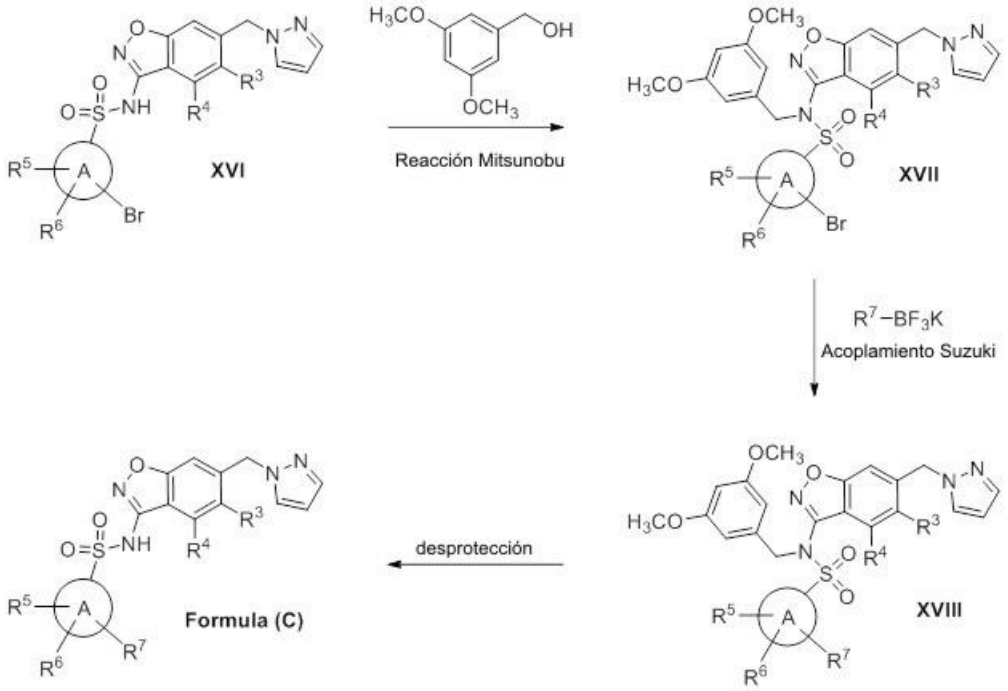
Esquema V



Como se ejemplifica en el Esquema **V**, un compuesto del Tipo **XII** puede convertirse en un compuesto del Tipo **XIII** al tratar con un 1H-pirazol debidamente sustituido opcionalmente en presencia de una base efectiva (tal como Cs_2CO_3) en un solvente apropiado (tal como MeCN). Un compuesto del Tipo **XIII** puede convertirse en un compuesto del Tipo **XIV** bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki en la presencia de un catalizador efectivo (tal como metanosulfonato(tri-t-butylfosfino)(2"amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(II)) en una mezcla de solvente apropiado (tal como PhMe/H_2O). Un compuesto del Tipo **XIV** puede convertirse en un compuesto del Tipo **XV** al tratar con *N*-hidroxiacetamida en la presencia de una base efectiva (tal 1,1,3,3-tetrametiloguanidina) en una mezcla de solvente apropiado (tal como DMF/H_2O). Un compuesto del Tipo **XV** puede tratarse con un compuesto del Tipo **V** en la presencia de una base apropiada (tal como piridina), nítida, para dar un compuesto de la fórmula **(D)**. Los compuestos en cada Etapa pueden purificarse por técnicas estándar, tales como cromatografía en columna,

cristalización, SFC o HPLC de fase inversa. Variables R^{2a}, R^4, R^5, R^6, y R^7 son como se definen en las modalidades, esquemas, ejemplos, y reivindicaciones en la presente.

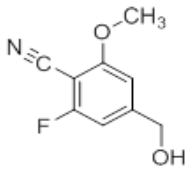
Esquema VI:



Como se ejemplifica en el **Esquema VI**, un compuesto del Tipo **XVI** puede convertirse en un compuesto del Tipo **XVII** al tratar con (3,5-dimetoxifenil)metanol bajo condiciones Mitsunobu (PPh_3, DIAD) en un solvente apropiado (tal como 2-Me-THF). Un compuesto del Tipo **XVII** puede convertirse en un compuesto del Tipo **XVIII** bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki en la presencia de un catalizador efectivo/combinación de ligando (tal como $Pd(OAc)_2$/X-Phos) en un solvente apropiado (tal como CPME/H_2O). Un compuesto del Tipo **XVII** puede convertirse en un compuesto de la fórmula **(C)** al tratar con un ácido efectivo (tal como TFA) en un solvente apropiado (tal como DCM). Los compuestos en cada Etapa pueden purificarse por técnicas estándar, tales como cromatografía en columna, cristalización, SFC o HPLC de fase inversa. R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 variables son como se definen en las modalidades, esquemas, ejemplos, y reivindicaciones en la presente.

Síntesis de Intermediarios:

Preparación de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitrilo (Int-01) de acuerdo con el Esquema 1.



Esquema 1:

Etapa 1: Síntesis de 4-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (1b).

Se agregó a una solución de 4-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo (**1a**) (40.0 g, 183.5 mmoles) en THF (210.0 mL) y MeOH (30.0 mL) NaOMe (11.9 g, 220 mmoles) por porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis TLC (1:4 EtOAc/éter de petróleo) mostró el consumo del material de partida. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se lavó con H_2O (150 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto sin purificar se purificó por cromatografía instantánea (330 g SiO_2, 10% EtOAc/éter de petróleo) para dar 4-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (**1b**) (15.7 g, 52% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (dd, *J*=1.5, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.98 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de 4-ciano-3-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (1c).

Se agitó una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (**1b**) (15.7 g, 68.2 mmoles), TEA (20.7 g, 205 mmoles), dppp (2.8 g, 6.8 mmoles), y $Pd(OAc)_2$ (766 mg, 3.4 mmoles) en MeOH (150 mL) en 80 °C bajo una atmósfera de CO durante 16 h. El análisis TLC (1:4 EtOAc/éter de petróleo) mostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea

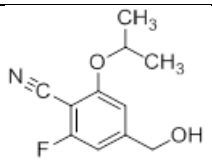
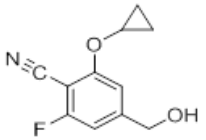
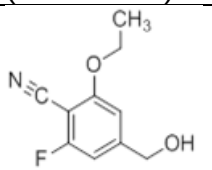
(120 g SiO_2, 1:4 EtOAc/éter de petróleo) para dar 4-ciano-3-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (**1c**) (10.0 g, 70% rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 – 7.47 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

Etapa 3: Síntesis de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitrilo (Int-01).

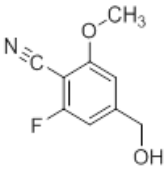
Se agregó a una solución de 4-ciano-3-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (**1c**) (9.5 g, 45.4 mmoles) en THF (50 mL) $LiBH_4$ (2.0 g, 90.8 mmoles) por porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. El análisis LCMS mostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se extinguiópor la lenta adición de H_2O (100 mL). La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con EtOAc (2x150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitrilo (**Int-01**) (7.9 g, 96% rendimiento) como un aceite café. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.05 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H).

Los intermediarios de la Tabla siguiente se prepararon de acuerdo con los métodos utilizados para la Síntesis de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitrilo (**Int-01**). Los siguientes intermediarios se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que un experto en la técnica sería capaz de realizar.

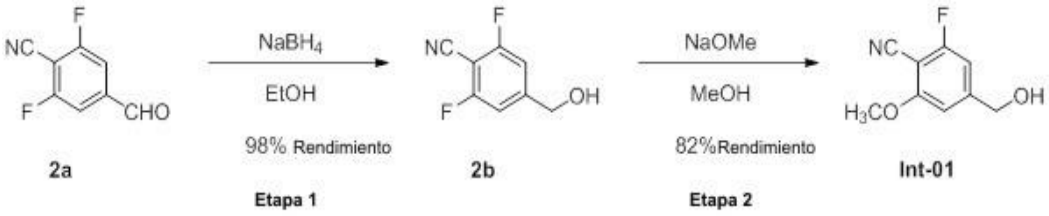
Tabla 1:

Número de compuesto	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos
Int-02	 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-[(propan-2-il)oxi]benzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.58 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.80 (sept, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.32 (d, *J*=6.0 Hz, 6H).
Int-03	 2-(ciclopropiloxi)-6-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.00 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 5.64 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.13 – 4.01 (m, 1H), 0.91 – 0.73 (m, 4H).
Int-04	 2-etoxi-6-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.02 (s, 1H), 6.95 (dd, *J*=0.6, 10.0 Hz, 1H), 5.57 (t, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.21 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.42 – 1.34 (m, 3H).

Preparación alternativa de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitrilo (Int-01) de acuerdo con el Esquema 2.



Esquema 2:



Etapa 1: Síntesis de 2,6-difluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (2b).

Una solución de 2,6-difluoro-4-formilbenzonitrilo (**2a**) (21.5 g, 129 mmoles) en absoluto EtOH (400 mL) se enfrió en un baño de agua helada a ~3 °C (interno). Se agregó $NaBH_4$ sólido (5x1 g gránulos, 5.0 g, 130 mmoles), provocando una evolución de gas ligera. La mezcla se agitó con baño de agua helada enfriada durante 2 h y luego se extinguió a la misma temperatura por adición por goteo de H_2O desionizado (100 mL durante 5 min). Se agregó HCl acuoso (2.0 N, 50 mL durante 30 min) lentamente, manteniendo la temperatura <10 °C (interno). La solución se concentró bajo vacío para eliminar el EtOH. El residuo acuoso se transfirió en un embudo de separación, dejando atrás un sólido blanco gomoso. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material sin purificar se trituró con heptano, se filtró y se secó al vacío para dar 2,6-difluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (**2b**) (21.3 g, 98%) como un sólido blanco de flujo libre. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (d, J=9.3 Hz, 2H), 5.69 (br. s, 1H), 4.60 (br. s, 2H).

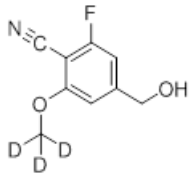
Etapa 2: Síntesis de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitrilo (Int-01).

Una solución de 2,6-difluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (**2b**) (21.3 g, 126 mmoles) en MeOH anhidro (400 mL) se enfrió a −40 °C (interno) con un baño de hielo seco/acetonitrilo. Una solución de NaOMe (5.0 M in MeOH, 100 mL, 500 mmoles) se agregó durante un periodo de 10 min a través de la adición de un embudo de goteo. Después de que se completó la adición se eliminó el baño de enfriamiento. Se dejó calentar la mezcla naturalmente a temperatura ambiente y se agitó durante unas 8 h más. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C (interno) y HCl (2.0 N, 200 mL) se agregó por goteo para dar una solución con pH ~5-6. La mezcla se concentró bajo vacío para eliminar el MeOH. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x), se secó sobre $MgSO_4$, y se filtró. La mezcla se concentró a ~150 mL en el rotovap (temperatura de baño ~35 °C) y la suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos se colectaron por filtración. La torta de filtro se lavó con heptano (2x). Se concentraron además los filtrados y lavados de heptano para dar una segunda cosecha de sólidos, que se colectaron por filtración. Los sólidos combinados se secaron bajo vacío para dar 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-

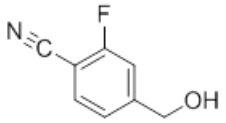
metoxibenzonitrilo (**Int-01**) (18.6 g, 82%) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.82 (s, 1H), 6.79 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

El intermediario en la tabla siguiente se preparó de acuerdo con los métodos utilizados para la síntesis de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitrilo (**Int-01**). Los siguientes intermediarios se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que un experto en la técnica sería capaz de realizar.

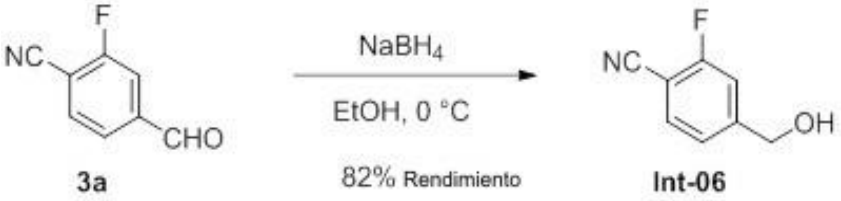
Tabla 2:

Número de compuesto	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos
Int-05	 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-[($^2H_3$)metilooxi]benzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.77 – 6.84 (m, 2H), 4.76 (d, *J*=4.65 Hz, 2H), 1.89 (br. t, *J*=5.69 Hz, 1H).

Preparación de 2-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (Int-06) de acuerdo con el Esquema 3.



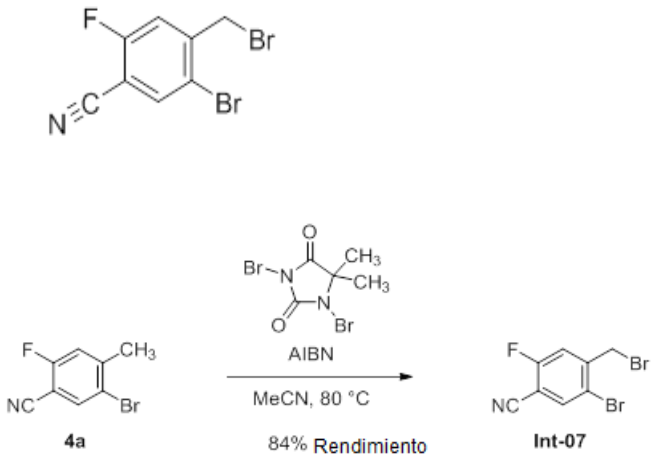
Esquema 3:



Una solución de (5.0 g, 33.5 mmoles) 2-fluoro-4-formilbenzonitrilo (**3a**) en EtOH (100 mL) se enfrió a 0 °C. $NaBH_4$ (1.3 g, 33 mmoles) se agregó y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se extinguió mediante la adición por goteo de H_2O (25 mL durante 5 min). Se agregó HCl diluido (2 N, 13 mL), manteniendo la temperatura interna <10 °C. La solución se concentró bajo vacío para eliminar el EtOH. La mezcla

acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con heptano y se secó para dar 2-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (**Int-06**) (4.2 g, 82% rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (dd, *J*=7.9, 6.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=10.6, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=8.0, 1.3 Hz, 1H), 5.55 (t, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=5.7 Hz, 2H).

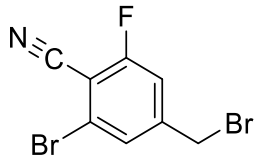
Preparación de 5-bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo (Int-07) de acuerdo con el Esquema 4.



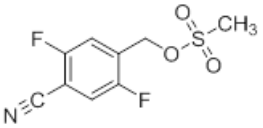
A una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-metilobenzonitrilo (**4a**) (1.01 g, 4.72 mmoles) en MeCN (10.0 mL) se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetiloimidazolidin-2,4-diona (701 mg, 2.45 mmoles) y AIBN (101 mg, 0.613 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche y luego se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (80 g SiO_2, 0-30% EtOAc/heptano) para dar (**Int-07**) (847 mg, 84% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H).

El intermediario en la tabla siguiente se preparó de acuerdo con los métodos utilizados para la síntesis de 5-bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo (**Int-07**). Los siguientes intermediarios se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que un experto en la técnica sería capaz de realizar.

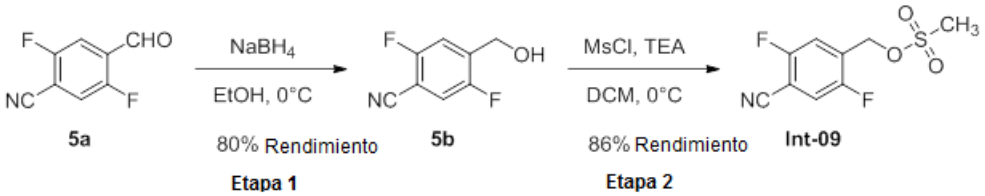
Tabla 3:

Número de compuesto	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos
Int-08	 2-bromo-4-(bromometil)-6-fluorobenzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H), 7.18 – 7.22 (m, 1H), 4.40 (s, 2H).

Preparación de metanosulfonato de (4-ciano-2,5-difluorofenil)metilo (Int-09) de acuerdo con el Esquema 5.



Esquema 5:



Etapa 1: Síntesis de 2,5-difluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (5b)

Una solución de 2,5-difluoro-4-formilbenzonitrilo (**5a**) (250 mg, 1.5 mmoles) en EtOH (5.0 mL) se enfrió a 0 °C con un baño con hielo y luego se agregó $NaBH_4$ (60 mg, 1.6 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. La reacción se extinguió a la misma temperatura por adición de H_2O (0.5 mL) y HCl (6.0 N, 0.32 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 2,5-difluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (**5b**) (202 mg, 80% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (dd, *J*=5.62, 8.80 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*=4.89, 8.56 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H).

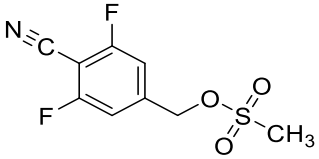
Etapa 2: Síntesis de metanosulfonato de (4-ciano-2,5-difluorofenil)metilo (Int-09)

Una solución de 2,5-difluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (**5b**) (915 mg, 5.41

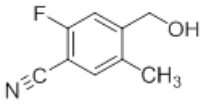
mmoles) en DCM (25.0 mL) se enfrió a 0 °C y luego se agregaron TEA (871 mg, 5.84 mmoles) y MsCl (649 g, 5.66 mmoles). Después de 2 h, la reacción se cargó directamente en SiO_2 y se purificó por cromatografía instantánea (40 g SiO_2, 0-75% EtOAc/heptano) para dar metanosulfonato de (4-ciano-2,5-difluorofenil)metilo (**Int-09**) (1.15 g, 86% rendimiento) como un aceite claro, que se solidificó al permanecer. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.39 (m, 2H), 5.34 – 5.32 (m, 2H), 3.14 (s, 3H).

El intermediario en la tabla siguiente se preparó de acuerdo con los métodos utilizados para la síntesis de metanosulfonato de (4-ciano-2,5-difluorofenil)metilo (**Int-09**). Los siguientes intermediarios se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos a los procedimientos ejemplificados que alguien que es experto en la técnica sería capaz de realizar.

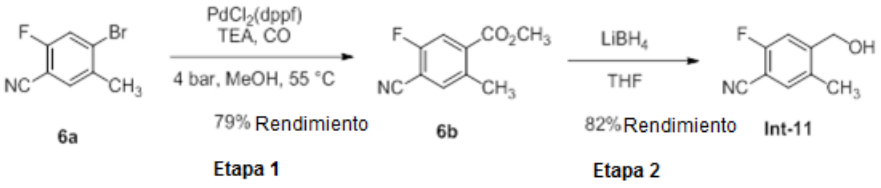
Tabla 4:

Número de compuesto	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos
Int-10	 (4-ciano-3,5-difluorofenil)metilo metanosulfonato	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.12 (s, 3H).

Preparación de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-5-metilobenzonitrilo (Int-11) de acuerdo con el Esquema 6.



Esquema 6:



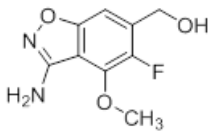
Etapa 1: Síntesis de 4-ciano-5-fluoro-2-metilobenzoato de metilo (6b)

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-5-metilobenzonitrilo (**6a**) (1.0 g, 4.67 mmoles) y se agregó TEA (1.7 g, 17 mmoles) en MeOH (30.0 mL) 100 mL en un recipiente de acero inoxidable $PdCl_2$(dppf) (247 mg, 0.327 mmoles). El recipiente se presurizó con CO a 4 bares y se agitó a 55 °C durante 20 h. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (40 g SiO_2, 0-55% EtOAc/heptano) para dar 4-ciano-5-fluoro-2-metilobenzoato de metilo (**6b**) (716 mg, 79% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

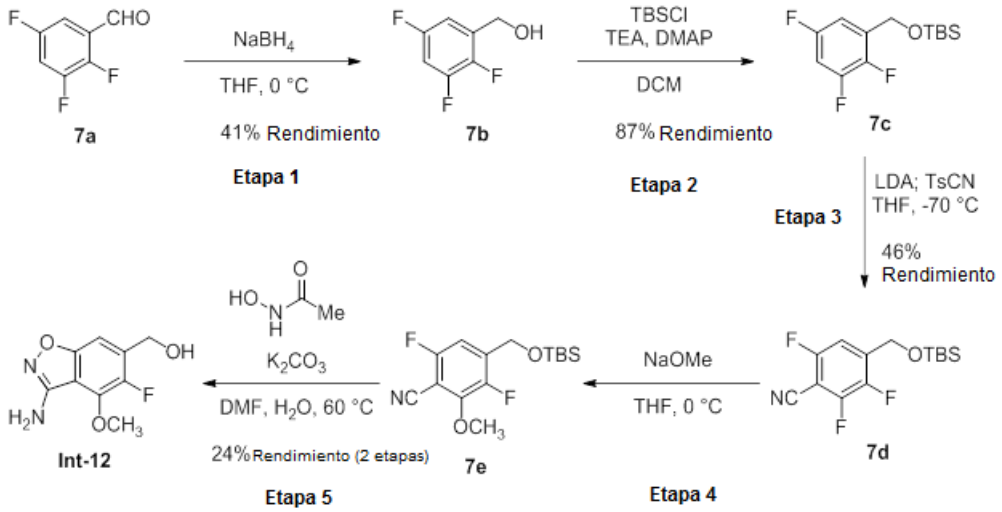
Etapa 2: Síntesis de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-5-metilobenzonitrilo (Int-11)

A una solución de 4-ciano-5-fluoro-2-metilobenzoato de metilo (**6b**) (710 mg, 3.68 mmoles) en THF (18.4 mL) se agregó $LiBH_4$ (120 mg, 5.51 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con H_2O (3 mL). La mezcla se agitó durante 30 min y luego se enfrió con un baño con hielo. La mezcla se extinguió cuidadosamente con HCl (6.0 N, 0.60 mL). El THF se eliminó bajo vacío y el residuo se dividió entre EtOAc y 1:1 $H_2O/NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (24 g SiO_2, 0-80% EtOAc/heptano) para dar 2-fluoro-4-(hidroximetil)-5-metilobenzonitrilo (**Int-11**) (495 mg, 82% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.35 (m, 2H), 4.74 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.84 (t, *J*=5.5 Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -110.29 (dd, *J*=5.7, 10.3 Hz).

Preparación de (3-amino-5-fluoro-4-metoxi-1,2-benzoxazol-6-il)metanol (Int-12) de acuerdo con el Esquema 7.



Esquema 7:



Etapa 1: Síntesis de (2,3,5-trifluorofenil)metanol (7b)

A una solución de 2,3,5-trifluorobenzaldehído (**7a**) (1.8 g, 11 mmoles) en THF (30 mL) se agregó NaBH4 (468 mg, 12.4 mmoles) por porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. El análisis LCMS mostró el consumo del material de partida. La reacción se extinguió por la lenta adición de H_2O (10 mL) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (40 g SiO_2, 0-50% EtOAc/heptano) para dar(2,3,5-trifluorofenil)metanol (**7b**) (740 mg, 41% rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 – 6.96 (m, 1H), 6.94 – 6.78 (m, 1H), 4.81 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 1.91 (t, *J*=6.1 Hz, 1H).

Etapa 2: Síntesis de *tert*-butil(dimetil)[(2,3,5-trifluorofenil)metoxi]silano (7c)

A una solución de (2,3,5-trifluorofenil)metanol (**7b**) (740 mg, 4.56 mmoles) en DCM (20 mL) se agregó DMAP (27.9 mg, 0.228 mmoles), TEA (639 mg, 6.85 mmoles), y una solución del TBSCl (894 mg, 5.93 mmoles) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. LCMS mostró el consumo del material de partida. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (40 g SiO_2, 0-10% EtOAc/éter de petróleo) para dar *tert*-butil(dimetil)[(2,3,5-trifluorofenil)metoxi]silano (**7c**) (1.1 g, 87% rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 – 6.95 (m, 1H), 6.87 – 6.70 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

Etapa 3: Síntesis de 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,3,6-trifluorobenzonitrilo (7d)

Una solución de LDA (0.07 M en THF, 20.0 mL, 1.41 mmoles) en THF (20 mL) se enfrió a –70 °C y luego se trató por goteo con una solución de *tert*-butil(dimetil)[(2,3,5-trifluorofenil)metoxi]silano (**7c**) (300 mg, 1.09) en THF (5 mL) sobre 5 min. La mezcla se agitó durante 2 h a –70 °C y luego se trató por goteo con una solución de cianuro de tolilsulfonilo (216 mg, 1.19 mmoles) en THF (5 mL) de más de 10 min. La mezcla se agitó a –70 °C durante 1 h. La mezcla se extinguió por adición de NH_4Cl acuoso saturado y se dividió entre EtOAc (60 mL) y H_2O (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2, 3:1 – 10:1 EtOAc/éter de petróleo). El producto combinado que contiene fracciones se repurificaron por HPLC preparativo con una columna Agela DuraShell C18 (150x25 mm, 5 μm tamaño de partícula), que se eluyó con 70-100% MeCN/H_2O (+0.04% NH_4OH, +10 mM NH_4HCO_3) con una velocidad de flujo 25 mL/min para dar4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,3,6-trifluorobenzonitrilo (**7d**) (150 mg, 46% rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 – 7.02 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

Etapa 4: Síntesis de 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3,6-difluoro-2-metoxibenzonitrilo (7e)

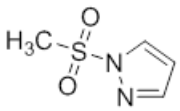
Se agregó a una solución de 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,3,6-trifluorobenzonitrilo (**7d**) (150 mg, 0.498 mmoles) en THF (20 mL) NaOMe (71.7 mg, 0.398 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se extinguió con H_2O y se dividió entre EtOAc and H_2O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3,6-difluoro-2-metoxibenzonitrilo sin purificar (**7e**) (150 mg, 96% rendimiento) como un aceite amarillo, el cual se tomó sin purificación adicional.

Etapa 5: Síntesis de (3-amino-5-fluoro-4-metoxi-1,2-benzoxazol-6-il)metanol (Int-12)

A una solución de 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3,6-difluoro-2-

metoxibenzonitrilo sin purificar (**7e**) (150 mg, 0.479 mmoles) y *N*-hidroxiacetamida (108 mg, 1.33 mmoles) en DMF (10 mL) y se agregó H_2O (2 mL) K_2CO_3 (397 mg, 2.87 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativo con una columna Agela DuraShell C18. (150x25 mm, 5 μm tamaño de partícula), que se eluyó con 5-35% MeCN/H_2O H_2O (+0.04% NH_4OH, +10 mM NH_4HCO_3) con una velocidad de flujo 25 mL/min para dar(3-amino-5-fluoro-4-metoxi-1,2-benzoxazol-6-il)metanol (**Int-12**) (25 mg, 24% rendimiento sobre dos Etapas) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.12 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.47 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H); *m/z* (ESI+) 213.1 $(M+H)^+$.

Preparación de 1-(metanosulfonil)-1*H*-pirazol (Int-13) de acuerdo con el Esquema 8.



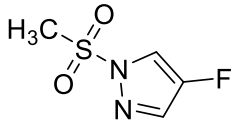
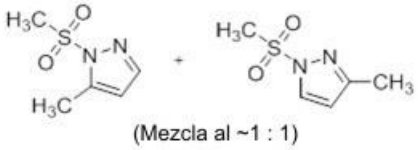
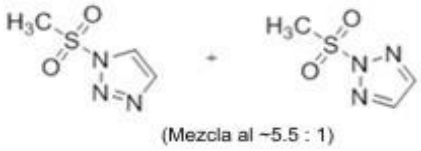
Esquema 8:

A una solución de 1*H*-pirazol (**8a**) (33.0 g, 485 mmoles) y TEA (73.6 mg, 727 mmoles) en DCM se agregó MsCl (73.9 g, 645 mmoles) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y luego temperatura ambiente durante 1 h. El análisis TLC (1:1 EtOAc/éter de petróleo) mostró el consumo del material de partida. La reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (200 mL) y la mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL) y Na_2CO_3 acuoso saturado (300 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 1-(metanosulfonil)-1*H*-pirazol (**Int-13**) (64 g, 90% rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 6.46 (dd, *J*=1.6, 2.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H).

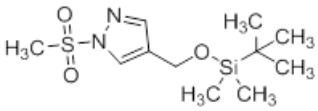
Los intermediarios de la Tabla siguiente se prepararon de acuerdo con los métodos utilizados para la Síntesis de 1-(metanosulfonil)-1*H*-pirazol (**Int-13**). Los

siguientes intermediarios se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que un experto en la técnica sería capaz de realizar. Si se indicó, se aislaban las mezclas regioisoméricas sin más separación.

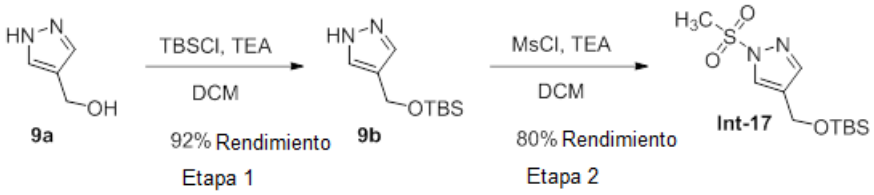
Tabla 5:

Número de compuesto	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos
Int-14	 4-fluoro-1-(metanosulfonil)-1*H*-pirazol	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H)
Int-15	 (Mezcla al ~1 : 1) 1-(metanosulfonil)-5-metil-1*H*-pirazol and 1-(metanosulfonil)-3-metil-1*H*-pirazol	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.23 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.58 – 2.37 (m, 3H), 2.37 – 2.28 (m, 3H)
Int-16	 (Mezcla al ~5.5 : 1) 1-(metanosulfonil)-1*H*-1,2,3-triazole and 2-(metanosulfonil)-2*H*-1,2,3-triazole	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 0.37H)*, 7.81 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.44 (s, 0.6H)*; (*deNotas peaks belonging only to minor regioisomer, multiple overlapping peaks).

Preparación de 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(metanosulfonil)-1*H*-pirazol (Int-17) de acuerdo con el Esquema 9.



Esquema 9:



Etapa 1: Síntesis de 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1*H*-pirazol (9b).

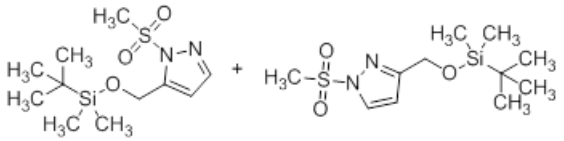
A una solución de (1*H*-pirazol-4-il)metanol (**9a**) (500 mg, 5.1 mmoles) en DCM (10.0 mL) se agregó TBSCl (845 mg, 5.6 mmoles), TEA (774 mg, 7.7 mmoles), y DMAP (31.1 mg, 0.26 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis LCMS mostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó sucesivamente con H_2O (20 mL), $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL), y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1*H*-pirazol (**9b**) (1.0 g, 92% rendimiento), el cual se tomó sin purificación adicional. *m/z* (ESI+) 212.8 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Síntesis de 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(metanosulfonil)-1*H*-pirazol (Int-17).

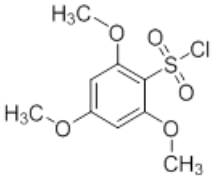
A una solución de 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1*H*-pirazol (**9b**) (1.0 g, 4.7 mmoles) en DCM (15.0 mL) se agregó TEA (619 mg, 6.1 mmoles). La mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de agua helada. MsCl (3.8 g, 33.0 mmoles) se agregó por goteo. La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C y Temperatura ambiente durante 16 h. El análisis LCMS mostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó sucesivamente con H_2O (50 mL), $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL), y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(metanosulfonil)-1*H*-pirazol (**Int-17**) (1.1 g, 80% rendimiento), el cual se tomó sin purificación adicional. *m/z* (ESI+) 291.1 $(M+H)^+$.

El intermediario en la tabla siguiente se preparó de acuerdo con los métodos utilizados para la síntesis de 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(metanosulfonil)-1*H*-pirazol (**Int-17**). Los siguientes intermediarios se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que un experto en la técnica sería capaz de realizar. Si se indicó, se aislaron las mezclas regioisoméricas sin más separación.

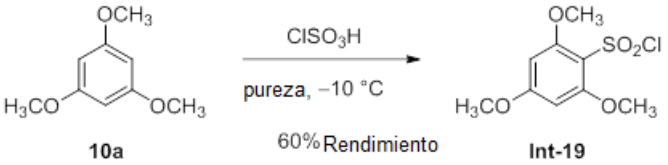
Tabla 6:

Número de compuesto	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos
Int-18	 (mezcla no separada) 5-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(metanosulfonil)-1*H*-pirazol and 3-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(metanosulfonil)-1*H*-pirazole	*m/z* (ESI+) 291.1 $(M+H)^+$

Preparación de cloruro de 2,4,6-trimetoxibenceno-1-sulfonilo (Int-19) de acuerdo con el Esquema 10.



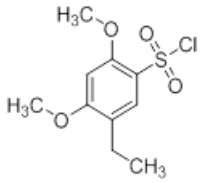
Esquema 10:



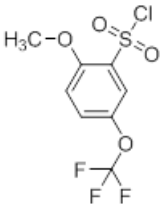
Ácido clorosulfúrico (15.0 mL) se enfrió a –10 °C y 1,3,5-trimetoxibenceno (**10a**) (1.4 g, 8.4 mmoles) se agregó en una porción. La mezcla se agitó a –10 °C durante 15 min. El análisis TLC (1:1 EtOAc/éter de petróleo) indicó el consumo del material inicial. La reacción se extinguió al verter cuidadosamente sobre el agua helada. La mezcla se extrajo con DCM (3x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (20 g SiO2, 0-50% EtOAc/éter de petróleo) para dar cloruro de 2,4,6-trimetoxibenceno-1-sulfonilo (**Int-19**) (1.8 g, 60% rendimiento) como un sólido, el cual se tomó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.12 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.89 (s, 3H).

El intermediario en la tabla siguiente se preparó de acuerdo con los métodos utilizados para la síntesis de cloruro de 2,4,6-trimetoxibenceno-1-sulfonilo (**Int-19**). Los siguientes intermediarios se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que un experto en la técnica sería capaz de realizar.

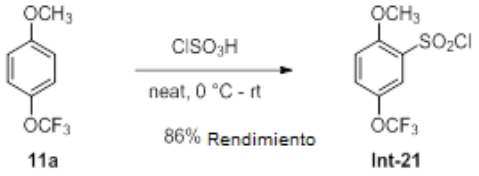
Tabla 7:

Número de compuesto	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos
Int-20	 cloruro de 5-etil-2,4-dimetoxibenceno-1-sulfonilo	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 6.63 – 6.42 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.60 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.20 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

Preparación de cloruro de 2-metoxi-5-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonilo (Int-21) de acuerdo con el Esquema 11.



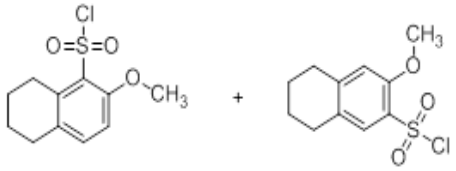
Esquema 11:



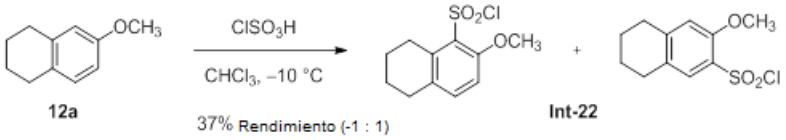
Ácido clorosulfúrico (26.0 mL) se enfrió a 0 °C y 1-metoxi-4-(trifluorometoxi)benceno (**11a**) (2.0 g, 10.4 mmoles) se agregó en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se extinguió al verter cuidadosamente sobre el agua helada. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x60 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na_2CO_3 acuoso saturado (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 2-metoxi-5-(trifluorometoxi)benceno-

cloruro de 1-sulfonilo (**Int-21**) (2.6 g, 86% rendimiento) como un aceite amarillo, el cual se tomó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=2.4, 9.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H).

Preparación de cloruro de 2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-sulfonilo y cloruro de 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-sulfonilo (Int-22) de acuerdo con el Esquema 12.



Esquema 12:

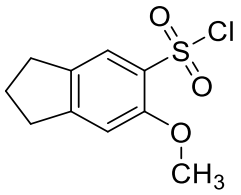


Una mezcla de $CHCl_3$ (10.0 mL) y ácido clorosulfúrico (1.0 mL) se enfrió a –10 °C y se agregó 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (**12a**) (1.0 g, 6.1 mmoles). La mezcla se agitó a –10 °C durante 15 min. El análisis TLC (1:1 EtOAc/éter de petróleo) indicó el consumo del material inicial. La reacción se extinguió al verter cuidadosamente sobre el agua helada. La mezcla se extrajo con DCM (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado acuoso (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (40 g SiO_2, 0-50% EtOAc/éter de petróleo) para dar cloruro de 2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-sulfonilo y cloruro de 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-sulfonilo (**Int-22**) (~1:1 mixture, 600 mg, 37% rendimiento) como una goma amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.01 (s, 6H), 3.23 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.91 El intermediario en – 2.63 (m, 6H), 1.88 – 1.69 (m, 8H).

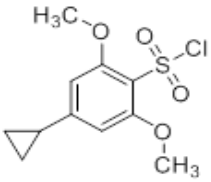
El intermediario en la tabla siguiente se preparó de acuerdo con los métodos utilizados para la síntesis de cloruro de 2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-sulfonilo y cloruro de 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-sulfonilo (**Int-22**). Los

siguientes intermediarios se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos a los procedimientos ejemplificados de alguien que es experto en la técnica sería capaz de realizar.

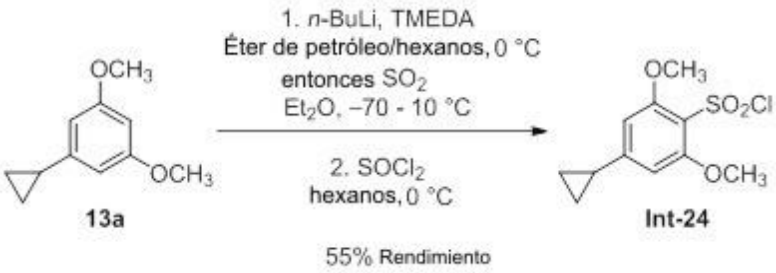
Tabla 8:

Número de compuesto	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos
Int-23	 Cloruro de 6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-sulfonilo	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.00 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.92 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.16 (p, *J*=7.5 Hz, 2H).

Preparación de cloruro de 4-ciclopropil-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonilo (Int-24) de acuerdo con el Esquema 13.



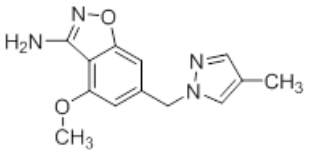
Esquema 13:



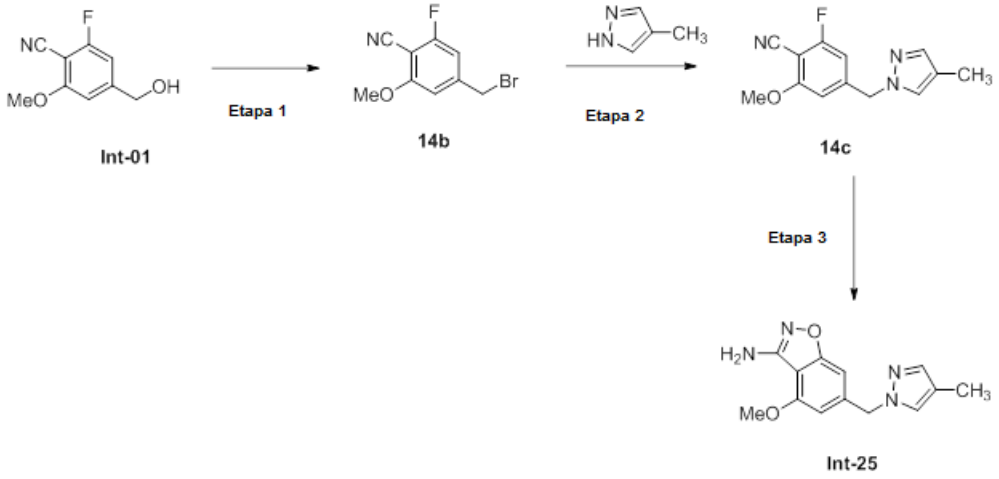
Una solución de (**13a**) (1.0 g, 5.61 mmoles) (*J. Org. Chem.* **2008**, 7481-7485) y TMEDA (717 mg, 6.17 mmoles) en éter de petróleo (15.0 mL) se enfrió en un baño de agua helada y luego se trató por goteo con *n*-BuLi (2.5 M en hexanos, 2.5 mL, 6.17 mmoles) a través de un embudo de adición, manteniendo la temperatura <5 °C (interno). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y luego se enfrió a–70 °C con un hielo

seco/baño de acetona. Una solución pre-enfriada (–65 °C) de SO_2 (5.4 g, 84.2 mmoles) en Et_2O (100 mL) se agregó lentamente, manteniendo la temperatura < –60 °C (interno). La mezcla de reacción amarillo pálido se calentó lentamente por 10 °C. Los sólidos resultantes se colectaron por filtración y se lavaron con Et_2O seco. La torta de filtro se suspendió en hexano (30 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A la suspensión fría se agregó a una solución de $SOCl_2$ (757 mg, 5.61 mmoles) en hexano (20 mL) lentamente, manteniendo la temperatura <3 °C (interno). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 18 h. La solución se filtró y la torta de filtro se lavó con hexano frio (20 mL). Los sólidos se tomaron en EtOAc (50 mL) y se lavaron con H_2O (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar cloruro de 4-ciclopropil-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonilo (**Int-24**) (856 mg, 55% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.32 (s, 2H), 3.97 (s, 6H), 1.93 (tt, *J*=5.0, 8.3 Hz, 1H), 1.18 – 1.11 (m, 2H), 0.86 – 0.80 (m, 2H).

Preparación de 4-metoxi-6-((4-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[*d*]isoxazol-3-amina (Int-25) de acuerdo con el Esquema 14.



Esquema 14:



Etapa 1: Síntesis de 4-(bromometil)-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (14b).

A una solución de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitrilo (**Int-01**) (8.0 g, 44.2 mmoles) y PPh_3 (18.7 g, 71.2 mmoles) en acetonitrilo (400 mL) se agregó Br_2 (11.8 g, 73.8 mmoles) y la mezcla se calentó a 55 °C durante 2 h. Se agregaron agua y Na_2SO_3 en exceso y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, anhidro se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Pet. Éter/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título (9.7 g, 91%) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en la siguiente Etapa.

Etapa 2: Síntesis de 2-fluoro-6-metoxi-4-((4-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo (14c).

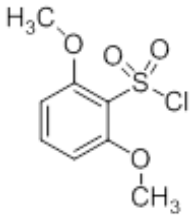
Una mezcla de 4-(bromometil)-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (**14b**) (100 mg, 0.41 mmoles), 4-metil-1*H*-pirazol (40 mg, 0.49 mmoles) y K_2CO_3 (113 mg, 0.82 mmoles) en DMF (5 mL) se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua, se extrajeron con EtOAc y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La reacción se intensificó, por consiguiente utilizando 4-(bromometil)-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (**14b**) (500 mg, 2.05 mmoles) y los dos lotes se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar el compuesto del título (380 mg, 63%) como un sólido amarillo. *m/z* 246.0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 4-metoxi-6-((4-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[*d*]isoxazol-3-amina (Int-25)

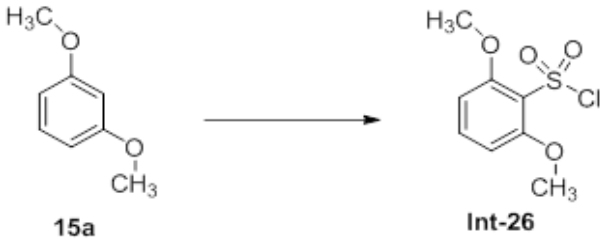
A una solución de *N*-hidroxiacetamida (238 mg, 3.18 mmoles) en DMF anhidro (13 mL) a 0 °C se agregó *t*-BuOK (357 mg, 3.18 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 min. 2-Fluoro-6-metoxi-4-((4-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo (**14c**) (260 mg, 1.06 mmoles) entonces se agregó y la mezcla se dejó calentar a RT y se agitó durante la noche. El agua se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 50/1) para

dar el compuesto del título(150 mg, 55%) como un sólido amarillo. *m/z* 259.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

Preparación de cloruro de 2,6-dimetoxibencenesulfonilo (Int-26) de acuerdo con el Esquema 15.

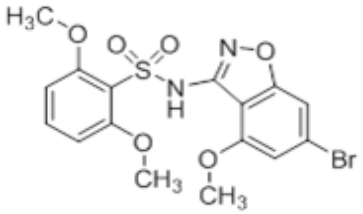


Esquema 15:

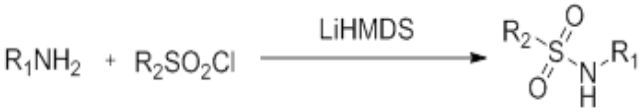


A una solución de 1,3-dimetoxibenceno (5.0 g, 36 mmoles) y TMEDA (4.6 g, 39.8 mmoles) en *n*-hexano (100 mL) a 0 °C bajo N_2 se agregó *n*-BuLi (solución de 2.5 M en hexanos, 16.0 mL, 39.8 mmoles) por goteo mientras se mantiene la temperatura de reacción interna por debajo de 5 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min entonces se enfrió a-78 °C y se burbujeó con gas SO_2 durante 20 min. La mezcla entonces se dejó calentar lentamente a 10 °C y el precipitado resultante se colectó por filtración y se lavó con dietil éter seco. El sólido se suspendió en *n*-hexano (100 mL), se enfrió a 0 °C y una solución del SO_2Cl_2 (4.9 g, 36 mmoles) en *n*-hexano (20 mL) se agregó por goteo mientras se mantuvo la temperatura interna por debajo de 3 °C. La mezcla entonces se agitó a 0 °C durante 1 h y los sólidos se colectaron por filtración y se lavaron con *n*-hexano frío. Los sólidos entonces se dividieron entre dietil éter y agua, las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajeron con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4.0 g, 47%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 6H).

Preparación de *N*-(6-bromo-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida (Int-27) acuerdo al Método AA.

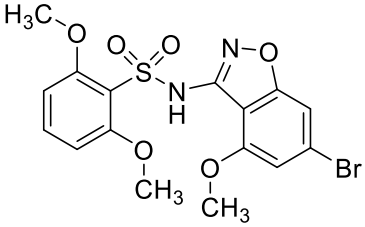


Método AA:

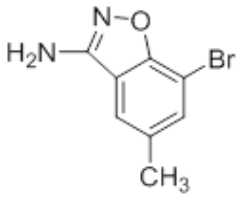


A una solución de la amina (0.5 mmoles, 1.0 ec.) en THF anhidro (10 mL) a -78 °C bajo N_2 se agregó LiHMDS (solución de 1 M en THF, 3 ec.) por goteo y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Una solución de cloruro de sulfonilo (1.5 ec.) en THF anhidro (2.0 mL) entonces se agregó por goteo y la mezcla se dejó calentar a RT y se agitó durante la noche. El agua se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna o prep.TLC para dar el compuesto del título. Las variaciones en las condiciones anteriores se han observado en la Tabla inmediatamente en lo siguiente.

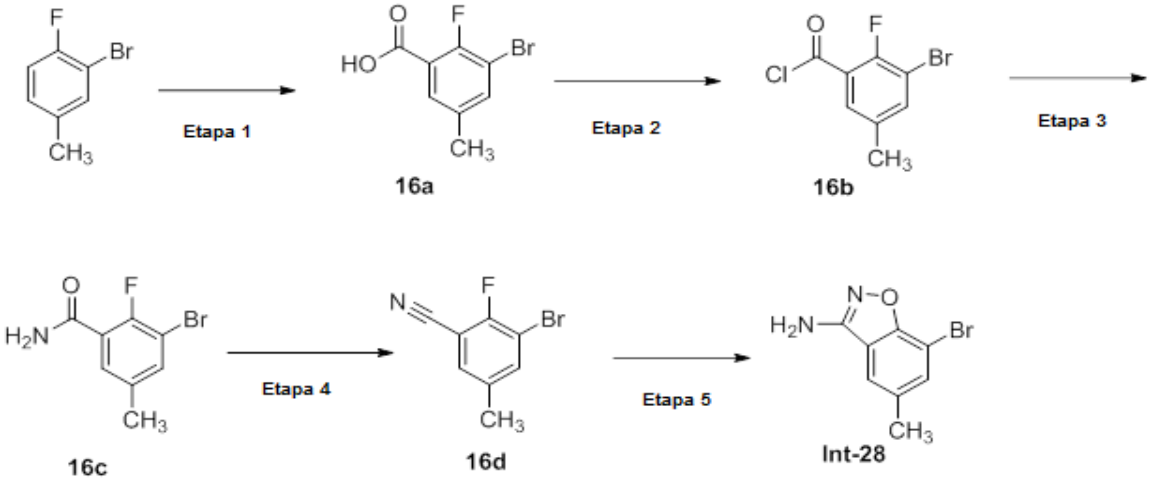
Tabla 9:

Nombre y estructura	Analítica	Intermediarios	Notas
 *N*-(6-bromo-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida, **Int-27**	*m/z* 442.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (s, 6H).	cloruro de 2,6-dimetoxi benzenesulfonilo (**Int-26**) 6-bromo-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-amina (**14b**)	4 ec. LiHMDS utilizado. TLC prep. (DCM/MeOH=100/1)

Preparación de 7-bromo-5-metilobenzo[*d*]isoxazol-3-amina (Int-28) de acuerdo con el Esquema 16.



Esquema 16:



Etapa 1: Síntesis de ácido 3-bromo-2-fluoro-5-metilobenzóico (16a)

A una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-metilbenceno (10.0 g, 53 mmoles) y diisopropilamina (5.9 g, 58 mmoles) en THF anhidro (200 mL) a -78 °C bajo N_2 se agregó *n*-BuLi (2.5 M solución en hexanos, 25.6 mL, 64.0 mmoles) por goteo y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. El CO_2 sólido en exceso (hielo seco) se agregó y la agitación continuó en -78 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (500 mL) y se extrajeron con EtOAc (500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (12.3 g, 100%) como un sólido marrón, que se utilizó en la siguiente Etapa sin mayor purificación. *m/z* 232.8 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de cloruro de 3-bromo-2-fluoro-5-metilbenzoilo (16b)

A una solución de ácido 3-bromo-2-fluoro-5-metilobenzóico (**16a**) (12.3 g, 53 mmoles) y DMF (4 gotas) en DCM (100 mL) a RT bajo N_2 se agregó cloruro de oxalilo (13.0 g, 106 mmoles) por goteo y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró

bajo presión reducida para dar el compuesto del título (14.0 g, 100%) como un sólido marrón, que se utilizó en la siguiente Etapa sin mayor purificación.

Etapa 3: Síntesis de 3-bromo-2-fluoro-5-metilbenzamida (16c)

Una solución de cloruro de 3-bromo-2-fluoro-5-metilbenzoilo (**16b**) (14.0 g, 53 mmoles) en DCM (100 mL) se agregó por goteo a 30% de solución acuosa de hidróxido de amonio (100 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua (200 mL × 3), salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (12.0 g, 97%) como un sólido marrón, que se utilizó en la siguiente Etapa sin mayor purificación. *m/z* 231.9 $[M+H]^+$.

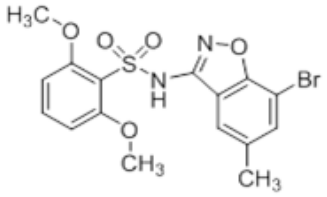
Etapa 4: Síntesis de 3-bromo-2-fluoro-5-metilobenzonitrilo (16d)

Una solución de 3-bromo-2-fluoro-5-metilbenzamida (**16c**) (10.0 g, 43.0 mmoles) y cloruro de tionilo (15.4 g, 129 mmoles) en DMF (100 mL) se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (400 mL × 5), salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5.0 g, 54%) como un sólido marrón, que se utilizó en la siguiente Etapa sin mayor purificación. *m/z* 213.9 $[M+H]^+$.

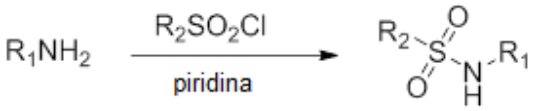
Etapa 5: Síntesis de 7-bromo-5-metilobenzo[*d*]isoxazol-3-amina (Int-28)

Una suspensión de *N*-hidroxiacetamida (5.27 g, 70.2 mmoles) y *t*-BuOK (7.88 g, 70.2 mmoles) en DMF anhidro (200 mL) se agitó a 0 °C durante 1 h. 3-Bromo-2-fluoro-5-metilobenzonitrilo (**16d**) (5.0 g, 23.4 mmoles) entonces se agregó y la mezcla se dejó calentar a RT y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (300 mL), se lavó con agua (600 mL × 4), salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Pet. éter/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título (2.8 g, 52%) como un sólido amarillo. *m/z* 226.9 $[M+H]^+$.

Preparación de *N*-(7-bromo-5-metilobenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida (Int-29) acuerdo al Método AB.

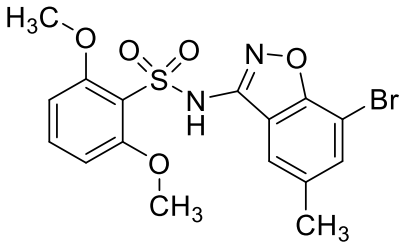


Método AB:

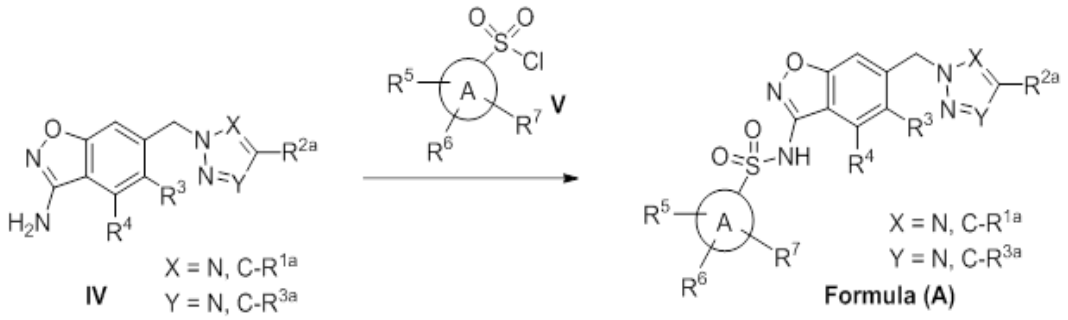


A una solución de la amina (0.2 mmoles, 1.0 ec.) en piridina (2 mL) se agregó el cloruro de sulfonilo (1.5 ec.) y la mezcla se calentó a 120 °C bajo la irradiación de microondas durante 2 h. La mezcla se dividió entre el agua y EtOAc, las capas se separaron y la capa orgánica se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el compuesto del título. Las variaciones en las condiciones anteriores se han observado en la Tabla inmediatamente en lo siguiente.

Tabla 10:

Nombre y estructura	Analítica	Intermediarios	Notas
 *N*-(7-bromo-5-metilobenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida, **Int-29**	*m/z* 427.0, 429.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.5 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.40 (s, 3H).	cloruro de 2,6-dimetoxi benzenesulfonilo (**Int-26**) 7-bromo-5-metilobenzo[*d*]isoxazol-3-amina (**Int-28**)	0.2 ec. DMAP utilizado. Capa orgánica se lavó con 0.1 M HCl ac. en análisis. TLC prep. (DCM/MeOH, 20/1)

Métodos de Formación de Sulfonamida:



Método A:

A una solución del compuesto del Tipo **IV** (1.0 ec) en piridina (*c* = 0.1 M) se agregó el compuesto del Tipo **V** (1.2 ec). La mezcla se agitó al calentar a una temperatura entre 80 y 120 °C durante ~3-16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad, y se purificó por Métodos estándar conocidos por aquellos en la técnica para dar un compuesto de la **Fórmula (A)**.

Método B:

A una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 3.0 ec) en THF (*c* = 0.15 M) a 0 °C se agregó una solución del compuesto del Tipo **IV** (1.0 ec) en 1:1 THF/DMF (*c* = 0.15 M) o THF (*c* = 0.15 M) por goteo. Una solución del compuesto del Tipo **V** (1.3 ec) en 2:1 THF/DMF (*c* = 0.15 M) o THF (*c* = 0.15 M) se agregó a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad, y se purificó por métodos estándar conocidos por aquellos en la técnica para dar un compuesto de la **Fórmula (A)**.

Método C:

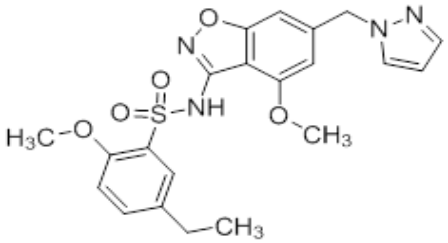
A una solución del compuesto del Tipo **IV** (1.0 ec) en THF (*c* = 0.3 M) se agregó NaO*t*Pn (40% en PhMe, 1.0 ec) y una solución del compuesto del Tipo **V** (1.0 ec) en THF (*c* = 0.3 M). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad, y se purificó por Métodos estándar conocidos por aquellos en la técnica para dar un compuesto de la **Fórmula (A)**.

Método D:

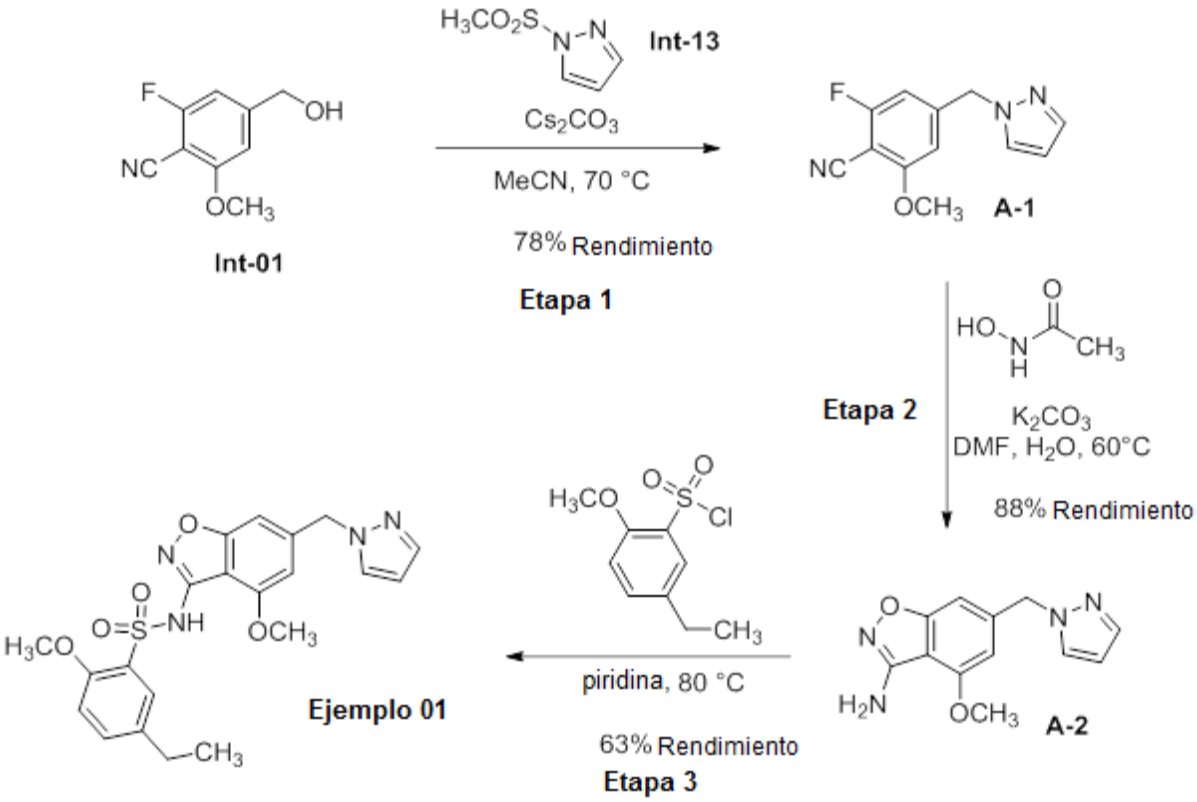
A una solución del compuesto del Tipo **IV** (1.0 ec) y compuesto del Tipo **V** (1.2 ec) en ACN (*c* = 0.2 M) se agregó a 0.05 M de solución de DMSO en ACN (1.0 mL/mmol compuesto del Tipo **IV**, 0.05 ec DMSO), seguida por 3,5-lutidina (3.0 ec). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró a sequedad, y se purificó por métodos estándar conocidos por aquellos en la técnica para dar un compuesto de la **Fórmula (A)**.

<u>Preparación de Ejemplos</u>

Ejemplo 01: Preparación de 5-etil-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema A.



Esquema A:



Etapa 1: Síntesis de 2-fluoro-6-metoxi-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (A-1).

A una solución de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitrilo (**Int-01**) (7.0 g, 38.6 mmoles) y 1-(metanosulfonil)-1*H*-pirazol (**Int-13**) (6.2 g, 42.5 mmoles) en MeCN (150 mL) se agregó Cs_2CO_3 (18.9 g, 58 mmoles). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. El análisis LCMS mostró el consumo del material de partida. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo sin purificar se purificó por cromatografía instantánea (40 g SiO_2, 1:1 EtOAc/éter de petróleo) para dar 2-fluoro-6-metoxi-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**A-1**) (7.0 g, 78% rendimiento) como un sólido amarillo. *m/z* (ESI+) 231.8 $(M+H)^+$.

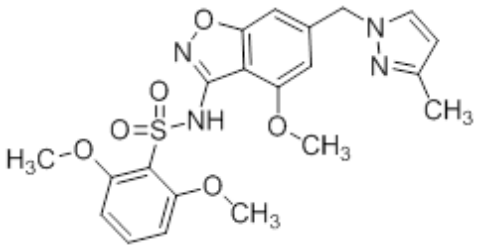
Etapa 2: Síntesis de 4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (A-2).

A una solución de 2-fluoro-6-metoxi-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**A-1**) (7.0 g, 30.3 mmoles) y *N*-hidroxiacetamida (6.8 g, 90.8 mmoles) en DMF (200 mL) y H_2O (30 mL) se agregó K_2CO_3 (25.1 g, 182 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. El análisis TLC (EtOAc) mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayoría del DMF y luego se diluyó con H_2O (100 mL). El precipitado resultante se recolectó por filtración. La torta de filtro se lavó con H_2O (3x20 mL) y se secó en el vacío para dar 4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**A-2**) (6.0 g). El filtrado anterior se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2, EtOAc) para dar un lote adicional de 4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**A-2**) (0.5 g). Los dos lotes del producto se combinaron y se secaron bajo vacío para dar 4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**A-2**) (6.5 g, 88% rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.31 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.08 – 5.78 (m, 2H), 5.52 – 5.31 (m, 2H), 3.93 – 3.73 (m, 3H). *m/z* (ESI+) 244.8 $(M+H)^+$.

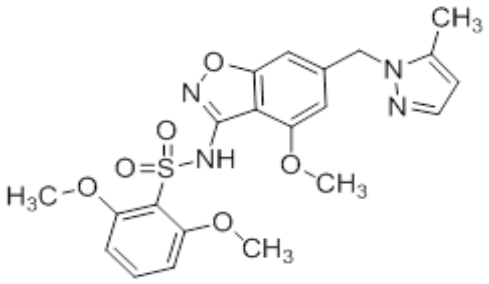
Etapa 3: Síntesis de 5-etil-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (Ejemplo 01) de acuerdo con el Método A de Formación de Sulfonamida.

A una solución de 4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**A-2**) (1.23 g, 5.032 mmoles) en piridina (2.5 mL) se agregó cloruro de 5-etil-2-metoxibenceno-1-sulfonilo (1.54 g, 6.54 mmoles). La reacción se agitó a 80 °C durante 3.5 h. El análisis LCMS mostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se solidificó al enfriarse. El sólido se disolvió en DCM y AcOH (1.4 mL) con una mínima cantidad de MeOH. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea (40 g SiO_2, 10-70% MeOAc/heptano). Se agregaron las fracciones purificadas que contienen el compuesto del título. Las fracciones impuras se purificaron por cromatografía instantánea (40 g SiO_2, 10-70% MeOAc/heptano). Las fracciones purificadas se combinaron con las fracciones puras previamente aisladas y se concentraron para dar un sólido blanco. El sólido se suspendió en MeOAc, se sometió a reflujo durante 1 h, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 5-etil-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 01**) (1.4 g, 63% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.30 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.59 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.13 (t, *J*=7.5 Hz, 3H); *m/z* (ESI+) 443.1 $(M+H)^+$.

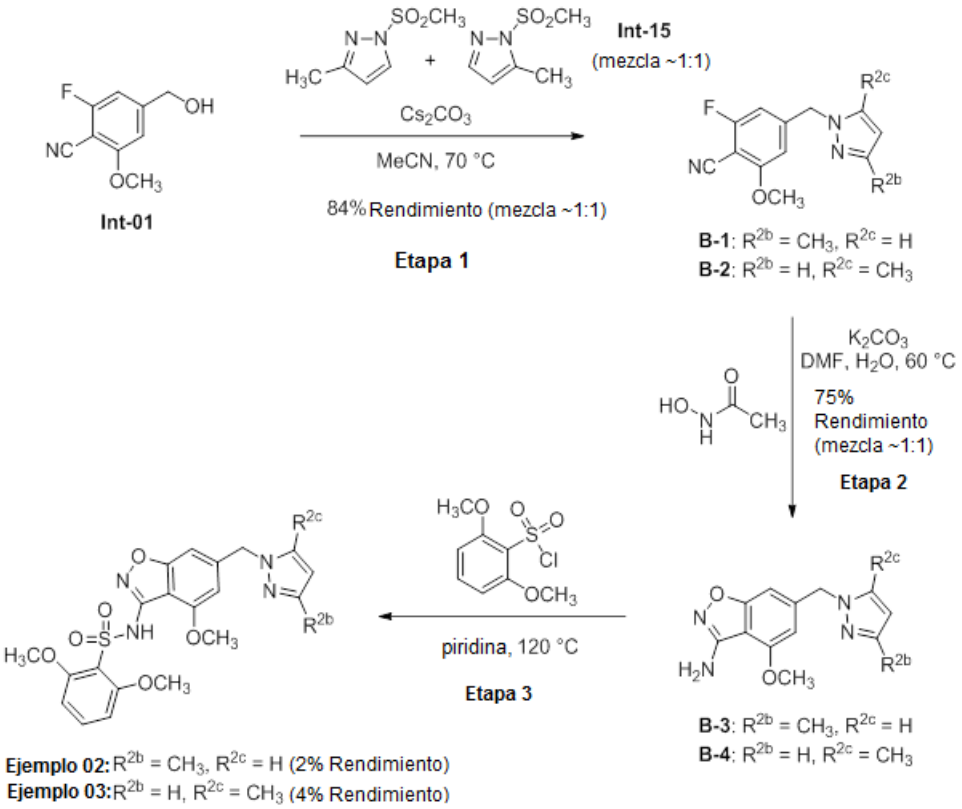
Ejemplo 02: Preparación de 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema B.



Ejemplo 03: Preparación de 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema B.



Esquema B:



Etapa 1: Síntesis de 2-fluoro-6-metoxi-4-[(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (B-1) y 2-fluoro-6-metoxi-4-[(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (B-2).

A una mezcla (~1:1) de 1-(metanosulfonil)-3-metil-1*H*-pirazol y 1-

(metanosulfonil)-5-metil-1*H*-pirazol (**Int-15**) en MeCN (25 mL) se agregó 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitrilo (**Int-01**) (1.0 g, 5.5 mmoles) y Cs_2CO_3 (2.3 g, 7.2 mmoles). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. El análisis LCMS mostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (20 g SiO_2, 100% EtOAc) para dar una mezcla (~1:1) de 2-fluoro-6-metoxi-4-[(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**B-1**) y 2-fluoro-6-metoxi-4-[(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**B-2**) (1.13 g, 84% rendimiento) como una goma amarilla. *m/z* (ESI+) 245.8 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Síntesis de 4-metoxi-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (B-3) y 4-metoxi-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (B-4).

A una mezcla (~1:1) of 2-fluoro-6-metoxi-4-[(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**B-1**) y 2-fluoro-6-metoxi-4-[(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**B-2**) (1.13 g, 4.73 mmoles) en DMF (20 mL) y H_2O (3 mL) se agregó *N*-hidroxiacetamida (1.07 g, 14.2 mmoles) y K_2CO_3 (3.9 g, 28.4 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. El análisis LCMS mostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se recolectó en EtOAc (30 mL) y se lavó con H_2O (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (20 g SiO_2, 100% EtOAc) para dar una mezcla (~1:1) de 4-metoxi-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**B-3**) y 4-metoxi-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**B-4**) (916 mg, 75% rendimiento) como un sólido. *m/z* (ESI+) 258.8 $(M+H)^+$.

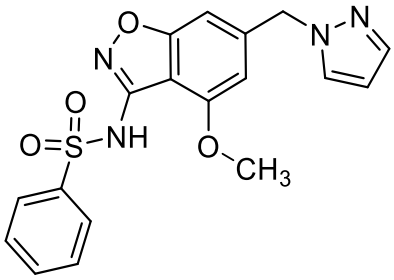
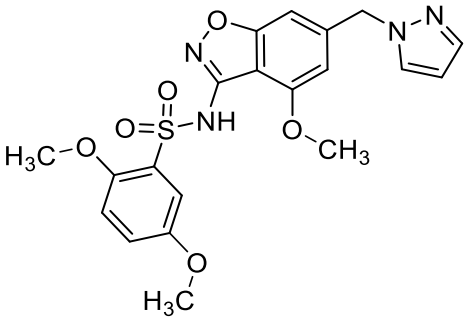
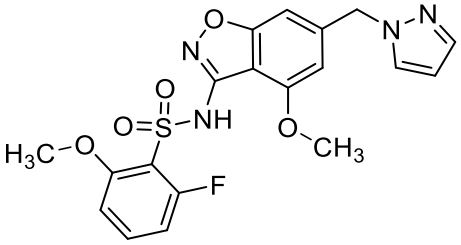
Etapa 3: Síntesis de 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (Ejemplo 02) y 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (Ejemplo 03) de acuerdo con el Método A de Formación de Sulfonamida.

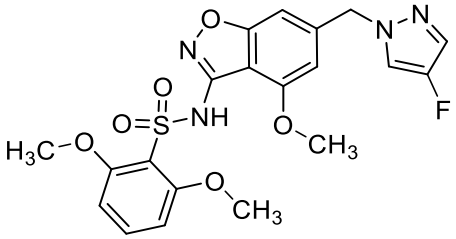
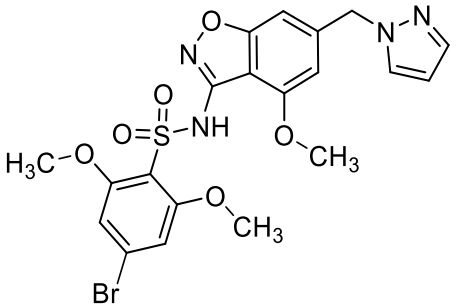
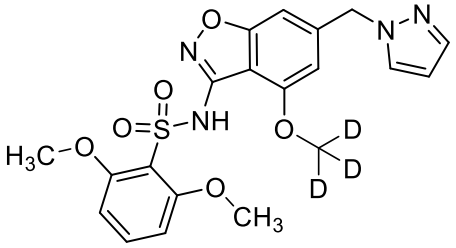
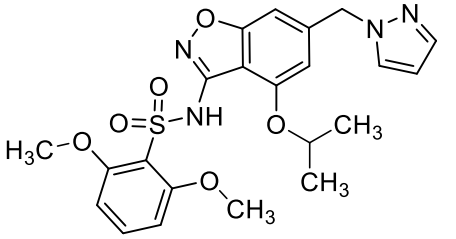
A una mezcla (~1:1) de 4-metoxi-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**B-3**) y 4-metoxi-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**B-4**) (800 mg, 3.1 mmoles) en piridina (10.0 mL) se agregó cloruro de 2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonilo (**Int-26**) (1.1 g, 4.65 mmoles). La mezcla se agitó a 120 °C

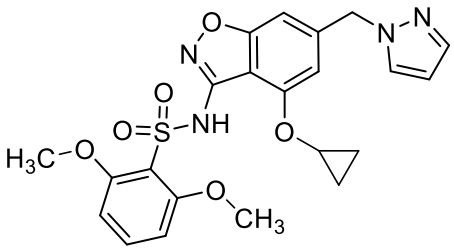
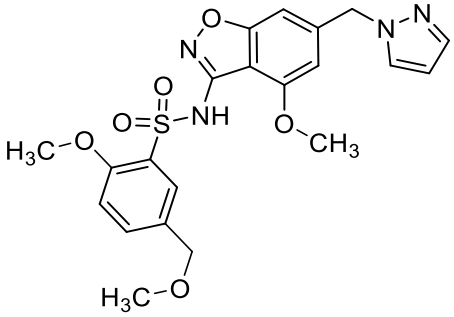
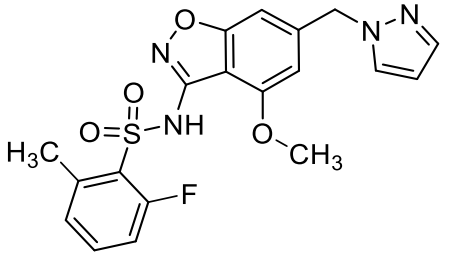
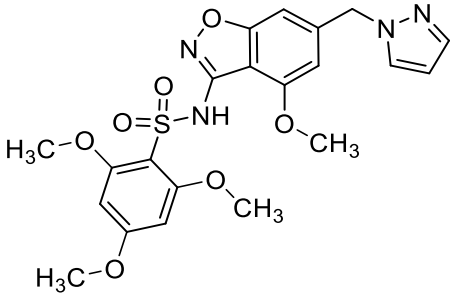
durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (20 g SiO_2, 1:4 MeOH/EtOAc). El material se re-purificó por HPLC preparatoria con una columna YMC Triart (20x150 mm, 7 µm tamaño de partícula), que se eluyó con 23-63% MeCN/H_2O (+0.225% ácido fórmico) con una velocidad de flujo de 25 mL/min. El material se re-purificó por SFC preparativo con una columna Diacel CHIRALCEL OD-H (30x250 mm, 5 µm tamaño de partícula), que se eluyó con 45% EtOH/CO_2 (+0.1% NH_4OH) con una velocidad de flujo de 60 mL/min para dar2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 02**) (63 mg, 4% rendimiento) como el primer pico de elución como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (br. s, 1H), 7.74 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.49 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (d, *J*=8.3 Hz, 3H), 6.07 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 3H), 3.77 (s, 6H), 2.15 (s, 3H); *m/z* (ESI+) 458.8 $(M+H)^+$. 2,6-Dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 03**) (33 mg, 2% rendimiento) se obtuvo como el segundo pico de elución como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (br. s, 1H), 7.49 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.11 (dd, *J*=1.8, 0.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 2.21 (s, 3H); *m/z* (ESI+) 458.8 $(M+H)^+$.

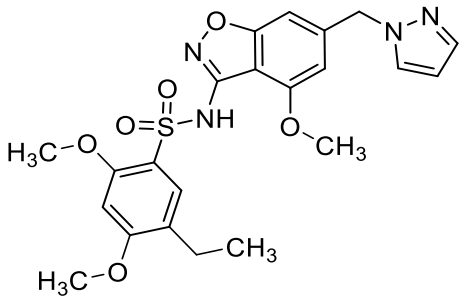
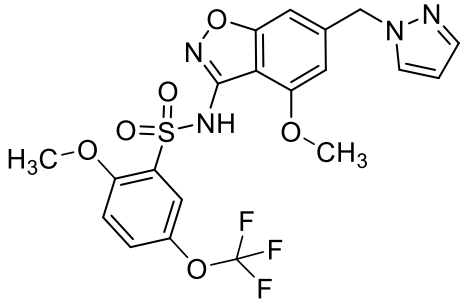
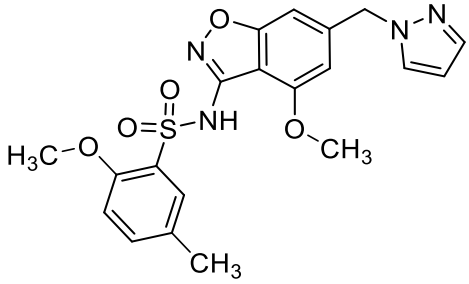
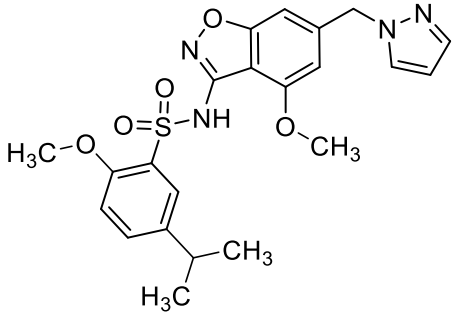
Los Ejemplos en la Tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los métodos utilizados para la Síntesis de 5-etil-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 01**), 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 02**), y 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 03**) y los del Métodos A-D de la formación de sulfonamida general. Los siguientes Ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos a los procedimientos ejemplificados que alguien que es experto en la técnica sería capaz de realizar. De ser necesario, la separación de las mezclas regioisoméricas se llevó a cabo bajo métodos estándares conocidos en la técnica, tales como SFC o HPLC, y se condujeron en cualquier Etapa adecuada en la secuencia sintética.

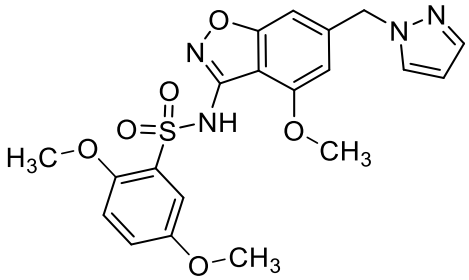
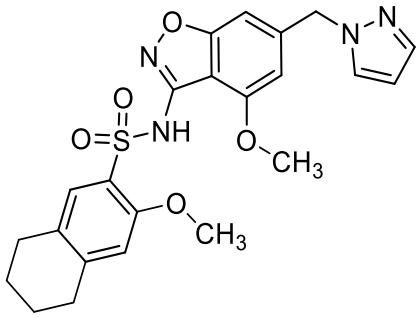
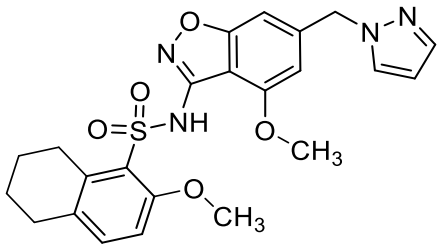
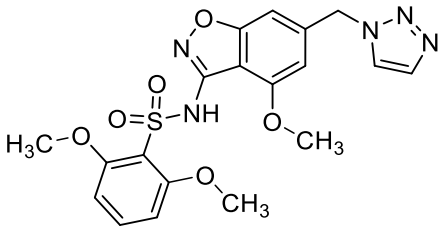
Tabla 11:

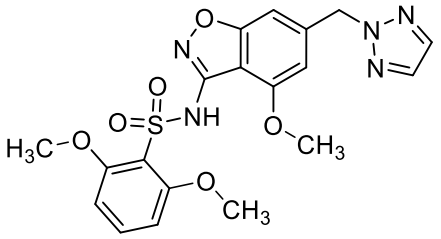
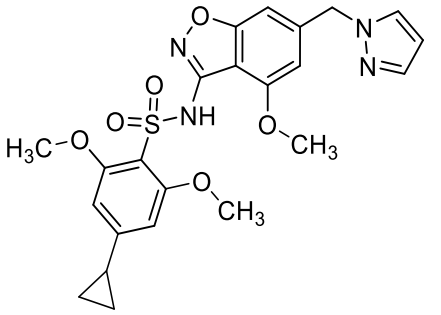
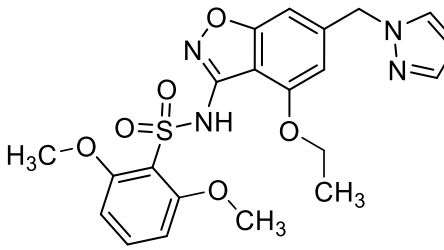
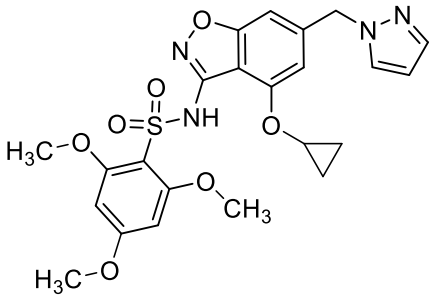
Número de Ejemplo	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos	Método de Formación de Sulfonamida
04	 N-{4-metoxi-6-[(1H-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}bencensulfonamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.95 (br. s, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.87 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.49 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.30 (t, J=2.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); m/z (ESI+) 244.7 (M+H)+.	A
05	 2,4-dimetoxi-N-{4-metoxi-6-[(1H-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.88 (br. s, 1H), 7.87 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 – 6.57 (m, 2H), 6.30 (t, J=2.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); m/z (ESI+) 445.0 (M+H)+.	B
06	 2-fluoro-6-metoxi-N-{4-metoxi-6-[(1H-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.67 (br. s, 1H), 7.89 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.62 (td, J=8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=10.9, 8.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.31 (t, J=2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); m/z (ESI+) 432.9 (M+H)+.	B

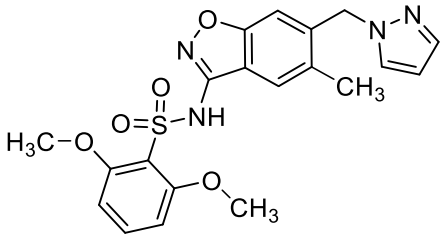
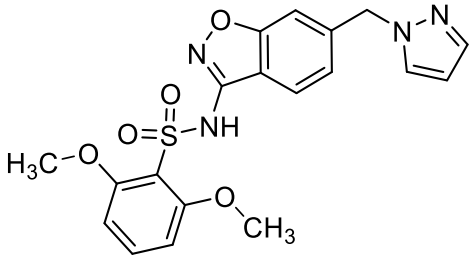
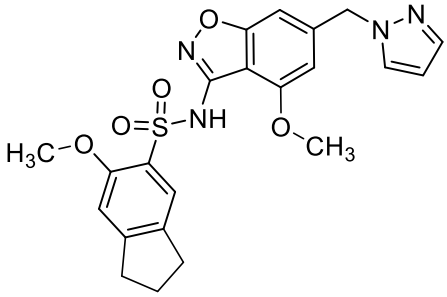
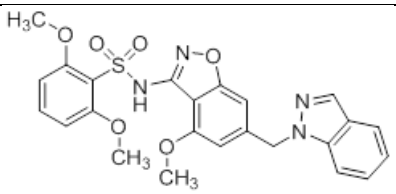
07	 N-{6-[(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (br. s, 1H), 8.02 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J=8.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.76 – 6.71 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 6H); m/z (ESI+) 463.0 (M+H)+.	A
08	 4-bromo-2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.29 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.09 (br. s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (s, 6H); *m/z* (ESI+) 522.9, 524.9 $(M+H)^+$.	**C**
09	 2,6-dimetoxi-*N*-{4-[($^2H_3$)metilooxi]-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=1.96 Hz, 1H), 7.43-7.55 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (d, *J*=8.80 Hz, 3H), 6.30 (t, *J*=2.08 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.76 (s, 6H); *m/z* (ESI+) 448.1 $(M+H)^+$.	**A**
10	 2,6-dimetoxi-*N*-{4-[(propan-2-il)oxi]-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.34 (m, 2H), 6.81 (d, *J*=13.0 Hz, 2H), 6.76 (d, *J*=9.6 Hz, 2H), 6.31 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.75 (sept, *J*=6.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 1.34 (d, *J*=6.0 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) 473.1 $(M+H)^+$.	**A**

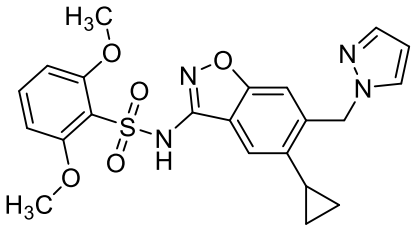
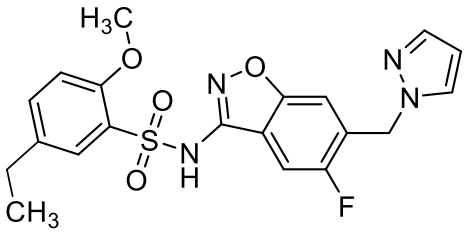
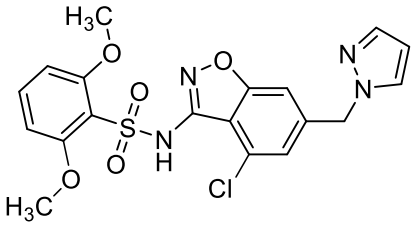
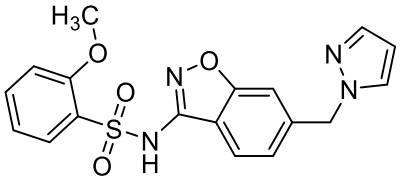
11	 *N*-{4-(ciclopropiloxi)-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.89 (dd, *J*=2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.37 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.32 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.99 – 3.88 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 0.87 – 0.77 (m, 2H), 0.75 – 0.68 (m, 2H); *m/z* (ESI+) 471.1 $(M+H)^+$.	**B**
12	 2-metoxi-5-(metoximetil)-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (br. s, 1H), 7.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.12 (br. d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 6.68 (br. s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (s, 3H); *m/z* (ESI+) 459.1 $(M+H)^+$.	**B**
13	 2-fluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-6-metilbenceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (br. s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.43 (m, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 6.82 (br. s, 1H), 6.72 (br. s, 1H), 6.31 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.79 (s, 4H), 2.60 (s, 3H); *m/z* (ESI+) 417.0 $(M+H)^+$.	**B**
14	 2,4,6-trimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (br. s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 6H); *m/z* (ESI+) 475.1 $(M+H)^+$.	**A**

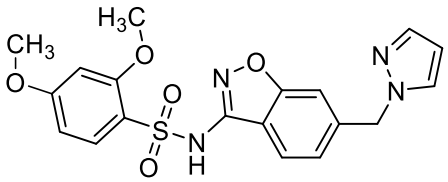
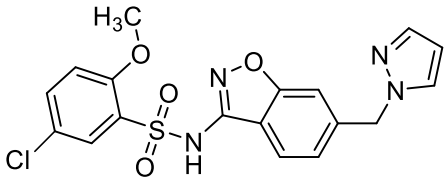
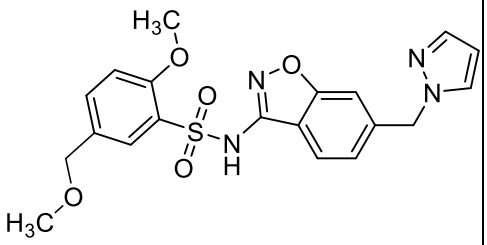
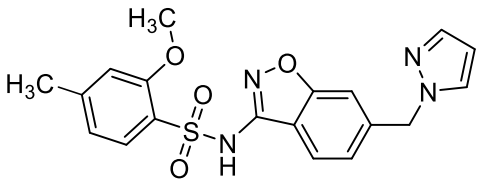
15	 5-etil-2,4-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.38 (t, *J*=2.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.59 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.17 (t, *J*=7.5 Hz, 3H); *m/z* (ESI+) 473.1 $(M+H)^+$.	**B**
16	 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-5-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.14 – 6.97 (m, 1H), 6.80 – 6.75 (m, 1H), 6.72 – 6.64 (m, 1H), 6.30 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); *m/z* (ESI+) 499.0 $(M+H)^+$.	**B**
17	 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-5-metilbenceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.78 (br. s, 1H), 6.70 (br. s, 1H), 6.30 (t, *J*=2.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); *m/z* (ESI+) 429.0 $(M+H)^+$.	**B**
18	 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-5-(propan-2-il)benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.09 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.81 (br. s, 1H), 6.71 (br. s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.90 (hept, *J*=6.7 Hz, 1H), 1.17 (d, *J*=6.9 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) 457.2 $(M+H)^+$.	**A**

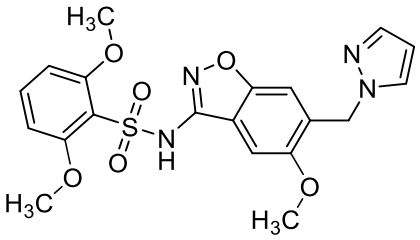
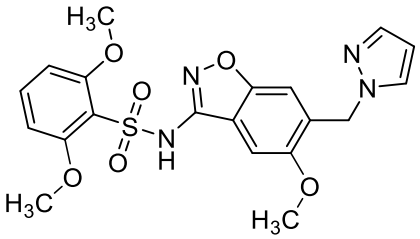
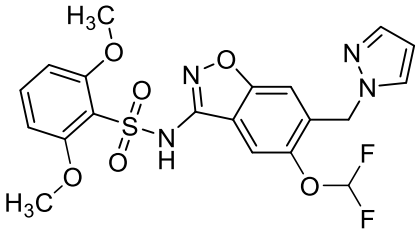
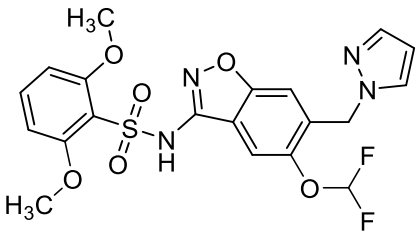
19	 2,5-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.18 – 7.00 (m, 2H), 6.78 (br. s, 1H), 6.69 (br. s, 1H), 6.30 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); *m/z* (ESI+) 445.0 $(M+H)^+$.	**B**
20	 3-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.31 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.80 – 2.71 (m, 2H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 4H); *m/z* (ESI+) 468.8 $(M+H)^+$.	**A**
21	 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.30 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.12 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.72 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 4H); *m/z* (ESI+) 468.8 $(M+H)^+$.	**A**
22	 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (br. s, 1H), 9.78 (br. s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 6H); *m/z* (ESI+) 446.1 $(M+H)^+$.	**A**

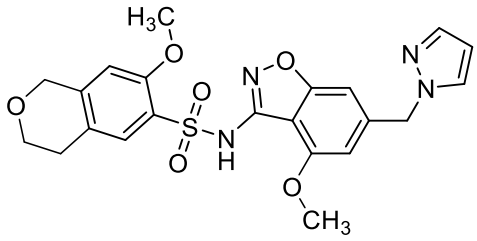
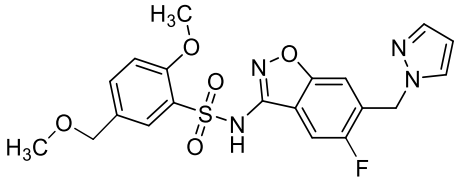
23	 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (br. s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.50 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 – 6.77 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 6H); *m/z* (ESI+) 446.1 $(M+H)^+$.	**A**
24	 4-ciclopropil-2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (br. s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 6.30 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 2.00 – 1.83 (m, 1H), 1.03 – 0.90 (m, 2H), 0.87 – 0.68 (m, 2H); *m/z* (ESI+) 485.1 $(M+H)^+$.	**A**
25	 *N*-{4-etoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (br. s, 1H), 7.89 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.31 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.20 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 1.38 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); *m/z* (ESI+) 459.1 $(M+H)^+$.	**A**
26	 *N*-{4-(ciclopropiloxi)-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,4,6-trimetoxibenceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (br. s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.90 – 3.83 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 0.92 – 0.86 (m, 4H); *m/z* (APCI+) 501.2 $(M+H)^+$.	**A**

27	 2,6-dimetoxi-*N*-{5-metil-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.32 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.35 (s, 3H); *m/z* (ESI+) 429.1 $(M+H)^+$.	**A**
28	 2,6-dimetoxi-*N*-{6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.29 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.72 (s, 6H); *m/z* (ESI+) 415.1 $(M+H)^+$.	**A**
29	 6-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.29 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.89 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.83 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 2H); *m/z* (ESI+) 454.9 $(M+H)^+$.	**A**
30	 *N*-(6-((1*H*-indazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.60 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.16 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 6H); *m/z* 495.0 $(M+H)^+$.	**A**

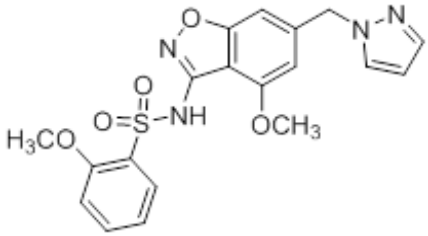
31	 *N*-[5-ciclopropil-6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,6-dimetoxibencensulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.33 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.63 - 0.57 (m, 2H); *m/z* 455.2 $(M+H)^+$.	**A**
32	 5-etil-*N*-[5-fluoro-6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2-metoxibencenesulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.29 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.60 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.14 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); *m/z* 431.1 $(M+H)^+$.	**A**
33	 *N*-[4-cloro-6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,6-dimetoxibencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (br. s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.79 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.75 (s, 6H); *m/z* 449.0 $(M+H)^+$.	**A**
34	 2-metoxi-*N*-[6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (br. s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 3H), 7.51 (br. s, 1H), 7.47 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 7.09 (br. t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.28 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.72 (s, 3H); *m/z* 385.1 $(M+H)^+$.	**C**

35	 2,4-dimetoxi-*N*-[6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.46 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 6.96 (br. s, 1H), 6.46 (br. s, 2H), 6.28 - 6.25 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 3H); *m/z* 415.1 (M+H)$^+$.	**C**
36	 5-cloro-2-metoxi-*N*-[6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (br. s, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 3H), 7.56 (br. d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (br. t, *J*=7.3 Hz, 2H), 6.27 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.72 (s, 3H); *m/z* 419.1 (M+H)$^+$.	**C**
37	 2-metoxi-5-(metoximetil)-*N*-[6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 7.91 – 8.05 (m, 1H), 7.85 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.56 (m, 1 H), 7.48 (d, *J*=1.7 Hz, 2H), 7.28 – 7.36 (m, 1H), 7.08 – 7.20 (m, 2H), 6.29 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.25 (s, 3H); *m/z* 429.2 (M+H)$^+$.	**C**
38	 2-metoxi-4-metil-*N*-[6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.26 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); *m/z* 399.2 (M+H)$^+$.	**C**

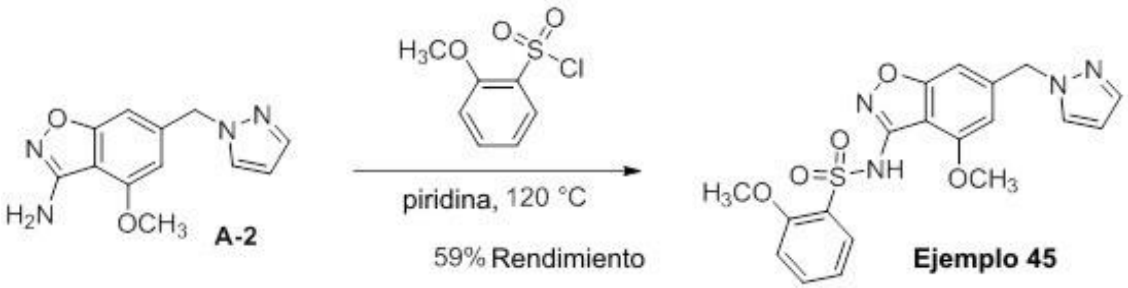
39	 2,6-dimetoxi-*N*-[5-metoxi-6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (br. s, 1H), 7.81 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.30 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 6H); *m/z* 445.0 $(M+H)^+$.	**A**
40	 *N*-[5-etoxi-6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,6-dimetoxibencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (br. s, 1H), 7.49 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.32 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.53 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.23 (t, *J*=1.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 6H), 1.41 (t, *J*=6.9 Hz, 3H); *m/z* 459.1 $(M+H)^+$.	**A**
41	 *N*-[5-(difluorometoxi)-6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,6-dimetoxibencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.38 - 6.94 (m, 2H), 6.74 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.32 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.73 (s, 6H); *m/z* 481.1 $(M+H)^+$.	**B**
42	 7-metoxi-*N*-[4-metoxi-6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-6-sulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (br. s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.31 (br. d, *J*=7.5 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.75 (br. t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H); *m/z* 471.1 $(M+H)^+$.	**B**

43	 7-metoxi-*N*-[4-metoxi-6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3,4-dihidro-1*H*-isochromene-6-sulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (br. s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 1H), 6.94 - 6.63 (m, 2H), 6.30 (t, *J*=2.0 Hz,1H), 5.43 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.75 (br. s, 2H); *m/z* 471.1 $(M+H)^+$.	**B**
44	 *N*-[5-fluoro-6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2-metoxi-5-(metoximetil)bencensulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 3H), 7.54 (dd, *J*=1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.28 (br. d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.29 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.25 (s, 3H); *m/z* 447.1 $(M+H)^+$.	**A**

Ejemplo 45: Preparación de 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema C (Ruta A).

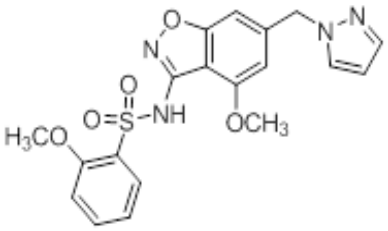


Esquema C:

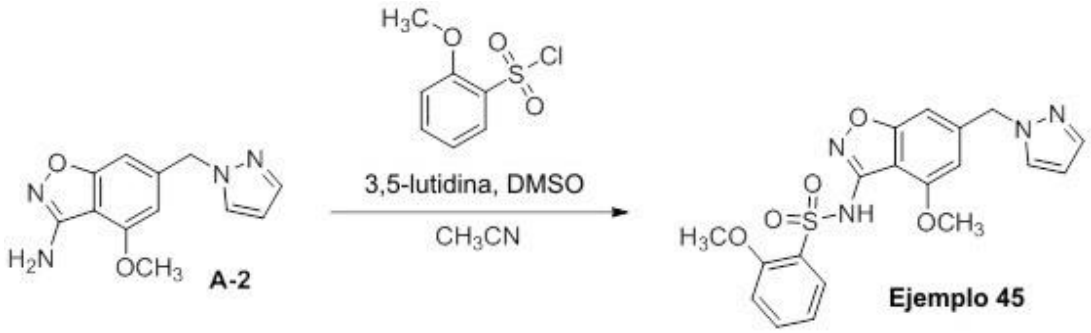


A una suspensión de 4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**A-2**) (2.5 g, 10 mmoles) en piridina (8.0 mL) se agregó cloruro de 2-metoxibenceno-1-sulfonilo (3.17 g, 15.4 mmoles). La reacción se agitó a 120 °C durante 1.5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MeOH. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (30 mL). Los sólidos se disolvieron en DCM (50 mL) y MeOH (30 mL) se agregó. La DCM se eliminó bajo vacío y el precipitado se recolectó por filtración. La torta de filtro se secó por liofilización para dar 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 45**) (2.5 g, 59% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 7.87 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.49 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.09 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.30 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); *m/z* (ESI+) 415.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 45: Preparación Alternativa de 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema D.



Esquema D:



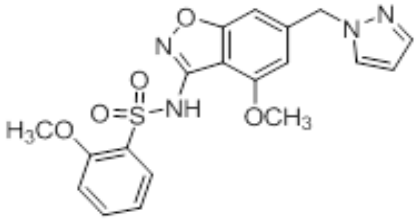
A 100 mL del reactor equipado con un agitador vertical se cargó con 4-metoxi-6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-amina (**A-2**) (10.00 g, 40.94 mmoles), cloruro de 2-metoxibencenesulfonilo (10.15 g, 49.13 mmoles), y acetonitrilo (100 mL). La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 55 minutos. Mediante pipeta, se agregó dimetilosulfóxido (0.36 mL, 4.09 mmoles) en una porción. Mediante jeringa, 3,5-lutidina (14.8 mL, 122.82 mmoles) se agregó por goteo de más de 15 minutos. La suspensión resultante de color amarillo claro se agitó a 25 °C durante 18 horas para alcanzar >98% conversión a juzgar por LCMS. La mezcla de reacción se acidificó con 1 M ac. HCl (100 mL), luego se concentró a ~80 mL (evaporador giratorio, 40 °C, 85 mbar). La suspensión se trató con 1 M ac adicional. HCl (40 mL) para enjuagar las paredes del recipiente, entonces se agitó a 20 °C durante 2.5 horas. El precipitado resultante se recolectó por filtración de succión. La torta de filtro se lavó con agua (2 x 50 mL), entonces se secó bajo vacío a 35 °C durante 48 horas, proporcionando 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida sin purificar (**Ejemplo 45**) (15.2 g, 90% rendimiento, 98% pureza mediante LCMS) como un sólido. *m/z* 415.1 $(M+H)^+$.

Para purificar el producto sin purificar, una suspensión de 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida sin purificar (**Ejemplo 45**) (14.00 g, 33.78 mmoles) en diclorometano (210 mL) se calentó en un baño a 40 °C hasta que se obtuvo una solución limpia (10 minutos). La mezcla se filtró, y el filtrado regresó a un recipiente de reacción limpio, utilizando diclorometano adicional (70 mL) para cuantificar la transferencia. El acetato de etilo (140 mL) se agregó a la solución a más de 2 minutos, entonces la mezcla se agitó durante 2.5 horas. No se observó cristalización, de modo que la solución se concentró bajo presión reducida (200 mbar)

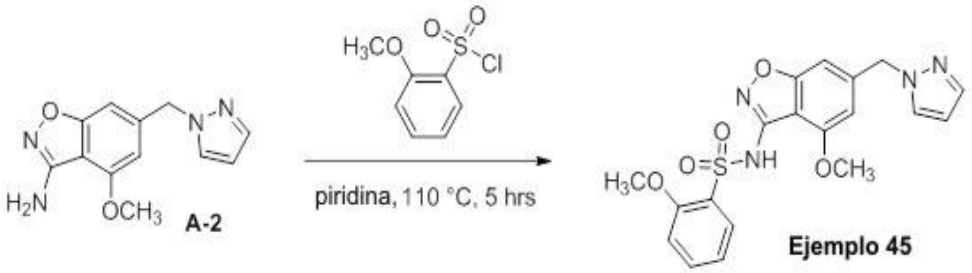
para eliminar diclorometano (volumen se redujo en aproximadamente 70 mL). Más acetato de etilo (140 mL) se agregó al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La suspensión resultante se concentró bajo presión reducida (40 °C, 200 mbar) a aproximadamente 280 mL, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se colectaron por filtración, con acetato de etilo adicional (70 mL) utilizado para enjuagar el recipiente de reacción y la torta de filtro. La torta de filtro se secó en un horno al vacío a 35 °C durante 23 horas, proporcionando 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 45**) (12.0 g, 85% rendimiento, 97.9% pureza mediante UPLC, ninguna impureza más grande que 0.5%) como un sólido. *m/z* 415.1 $(M+H)^+$.

Para purificar aún más, una suspensión de 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 45**) (2.0 g, 4.73 mmoles) en acetona (80 mL) se calentó a reflujo (temperatura de baño 55 °C) con agitación durante 2 horas. Mientras la mezcla seguía aún caliente, el acetato de etilo (30 mL) se agregó lentamente, de modo que la temperatura interna permaneció por arriba de 45 °C. La suspensión resultante se concentró por aproximadamente 30 mL bajo un vacío leve (65 °C temperatura de baño), entonces se enfrió lentamente a una velocidad de 1 °C/min a 20 °C (~31 minutos). El precipitado resultante se recolectó por filtración de succión. La torta de filtro se secó bajo vacío a 50 °C durante 22 horas, produciendo 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 45**) (1.825 g, 93% rendimiento, 99.5% pureza mediante UPLC) como un sólido cristalino. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.14 (dd, *J*=1.7, 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.44 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.32 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

Ejemplo 45b: Preparación de una base libre de anhidro de 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (Forma 1) de acuerdo con el Esquema C-1 (Ruta B).



Esquema C-1:



Cloruro de 2-metoxibenceno-1-sulfonilo (7.6 g, 37 mmoles) se colocó en un frasco de fondo redondo de dos cuellos equipado con un termómetro interno. 4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**A-2**) (8.18 g, 33.5 mmoles) se agregó y los contenidos disueltos en piridina (55 mL, 0.6 M) con un calentamiento suave. El calentamiento se inició con un aceite a temperatura de baño de 110° C y temperatura interna de 101° C. Después de 5 h de calentamiento, la reacción se completó como se determinó por el análisis LCMS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre DCM (200 mL), 6 N HCl (100 mL) y agua helada (100 mL). El producto se extrajo en DCM (x3) y el extracto de DCM combinado se lavó con 1 N HCl (x3) para eliminar trazas de piridina. El extracto DCM se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró en un aceite obscuro. El aceite se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 40 – 100% EtOAc en heptano para dar 4.6 g del producto, que se confirmó por NMR. El 4.6 g del producto se recristalizó primero al disolver en CH_3CN (60 mL) a reflujo hasta que la mayoría de los sólidos se hayan disuelto. Esta solución caliente se filtró utilizando un embudo de vidrio precalentado/caliente equipado con papel de filtro acanalado. Esta etapa elimina cualquier impureza inorgánica o de gel de sílice. El papel de tamiz se lavó con porciones pequeñas de CH_3CN agregando un volumen total de lavado de 10 mL. El filtrado se recolectó en un vaso de precipitación de 250 mL equipado con una barra agitadora. Se agregó MTBE (45 mL) se inició en el filtrado caliente y la agitación. Después de 30 segundos de agitación, un precipitado blanco comenzó a formarse, la agitación continuó a 400 rpm mientras que una corriente suave de gas de N_2 se forzó a través de la parte superior de la solución para ayudar a acelerar el proceso de evaporación. La evaporación forzada de N_2 continuó durante 3 h hasta que el volumen total fue 50 mL. El

sólido blanco se filtró, se lavó con MTBE (x2) y heptano (x2). El polvo blanco se colocó en un disco de cristalización de diámetro de 3 pulgadas, se cubrió con un trozo de papel de filtro y se calentó en un horno al vació de 70°C durante 48 h utilizando un flujo lento de N_2 en y fuera del horno de secado para ayudar al proceso de secado. Después del secado, se obtuvo 3.9 g del producto cristalizo, que se confirmó por NMR. Punto de fusión = 203-204° C. Anal. Calc. para $C_{19}H_{18}N_4O_5S$: C, 55.06; H, 4.38; N, 13.52. Encontrado: C, 55.09; H, 4.41; N, 13.57.

El sólido cristalino preparado en lo anterior como anhidro (Forma 1) además se caracterizó por la difracción de rayos X en polvo (PXRD). Se condujo un análisis de difracción de rayos X en polvo en un difractómetro de Rayos X en Polvo Avanzado Bruker A25 D8 con, un goniómetro teta-2teta, y un detector Lynxeye con un tamaño de partícula PSD de 3.3°, la hendidura de soldadura primaria se ajusta a 2.5° y las ranuras de divergencia se fijaron en iluminación constante 0.6mm. El voltaje del tubo de rayos X y el amperaje se establecieron a 40 kV y 40 mA respectivamente. Los datos se recolectaron en la longitud de onda de cobre utilizando un tamaño de etapa de 0.02 grados, un tiempo de etapa de 0.3s desde 3.0 a 40.0° 2-teta. La muestra se preparó colocando el polvo en Si el soporte de cavidad de fondo bajo. El polvo de la muestra se prensó utilizando una espátula para asegurarse de que se ha alcanzado la altura adecuada de la muestra. Los datos se recolectaron utilizando software Bruker DIFFRAC y el análisis se realizó por software DIFFRAC EVA. Los patrones PXRD recolectados se importaron en software Bruker DIFFRAC EVA. La selección de pico llevada a cabo utilizando la "función de búsqueda de pico" del software y luego se verificó y corrigió cuidadosamente para asegurar que todas las posiciones de los picos se hayan asignado con precisión. Se eligieron los picos con una intensidad relativa ≥ 4.0%. Un error típico de ± 0.2° 2-teta en posiciones pico se aplica en estos datos. El error menor asociado a esta medición puede ocurrir debido a una variedad de factores, entre ellos: (a) preparación de la muestra (por ejemplo, altura de la muestra), b) instrumento, c) calibración, d) operador (incluyendo los errores presentes al determinar la ubicación de los picos), y e) la naturaleza del material (por ejemplo, errores de orientación preferente y de transparencia). Por lo tanto, se considera que los picos tienen un error típico asociado de ± 0.2° 2-teta. Cuando se considera que los dos picos de la lista se superponen, el pico menos intenso se ha eliminado de la lista. Los picos existentes como respaldos, en un

pico adyacente de mayor intensidad, también han sido eliminados de la lista de picos. Mientras que los respaldos puedan ser > 0.2° 2-teta desde la posición del pico adyacente, no se consideran como discernibles desde el pico adyacente.

Para obtener las posiciones máximas absolutas, el patrón de polvo debe ser alineado contra una referencia. Esto podría ser el patrón de polvo simulado de la estructura cristalina de la misma forma resuelto a temperatura ambiente, o un estándar interno por ejemplo, sílice o corindón. Patrón de polvo simulado anhidro de 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (Forma 1) se obtuvo desde una estructura de cristal sencillo. Para preparar el cristal único 200 mg del material de Ejemplo 45b se disolvieron en CH_3CN (3 mL) mientras se calentó a reflujo. MTBE (2 mL) se agregó y se permitió que la mezcla se estableciera en un tubo de ensayo abierto al aire durante 48 h, resultando en una lenta evaporación de los disolventes. Se formaron grandes cristales, que fueron filtrados y enjuagados con MTBE (x2) y heptano (x2) y se secó bajo vacío. 116 mg (58% de recuperación) del material del Ejemplo 45b se obtuvo como un sólido blanco y cristalino, como se confirma mediante ^{1}H NMR. Los cristales, visualizados por microscopía de luz polarizada, mostraron el tamaño largo de la partícula y tenían forma triclínica. Un patrón de polvo simulado a partir de la estructura de cristal sencilla se obtuvo mediante un cálculo utilizando Mercury 4.1.0 que es parte de CCDC Software Suite.

El patrón PXRD de anhidro de 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida Forma 1 (Ejemplo 45a), se muestra en la FIG. 1. Se proporciona una lista pico de PXRD y los datos de intensidad relativa durante el anhidro 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida Forma 1 (Ejemplo 45a) (2-Teta °) en la Tabla 12 siguiente. Las características de las posiciones pico PXRD se indicaron por un asterisco.

Tabla 12: Lista pico PXRD por la Base Libre de Anhidro de la Forma 1 del Ejemplo 45.

Ángulo °2-teta	% de Intensidad Relativa
6.7	47.7
11.1	38.5
11.4*	70.9
11.9	31.3
13.4*	100.0
14.1*	12.3
15.7	4.9
17.5*	12.6
18.1*	51.5
20.0	51.5
20.5	23.1
20.9	17.3
21.1	13.6
21.4	14.9
21.9	62.6
22.3	15.7
22.8	6.3
23.7	41.4
23.9	53.3
24.5	69.9
25.3	6.5
26.1	19.2
26.5	12.0
27.6	4.2
28.0	5.2
28.3	5.9
28.6	31.9
29.1	11.4

Una modalidad de la presente invención se relaciona con una forma de cristal de base libre de anhidro de 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 2θ valores de: 13.4 y 18.1 °2θ ± 0.2 °2θ.

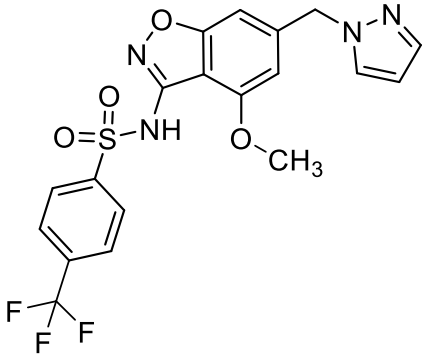
Una modalidad de la presente invención se relaciona con una forma de cristal de base libre anhidro de 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende valores pico 2θ de: 13.4 y 18.1 °2θ ± 0.2 °2θ, y además comprende al menos un pico seleccionado de los valores 2θ de: 11.4, 14.1, y 17.5 °2θ ± 0.2 °2θ.

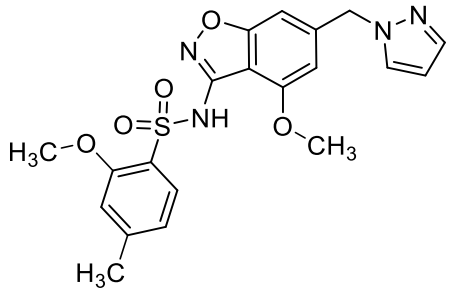
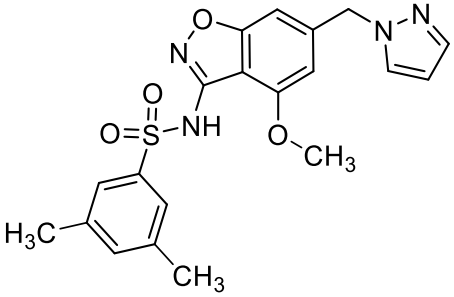
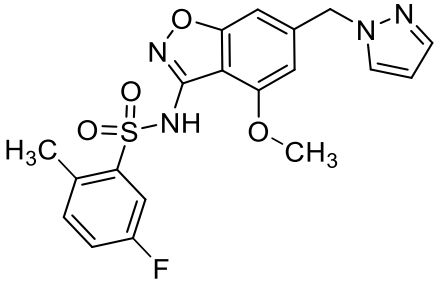
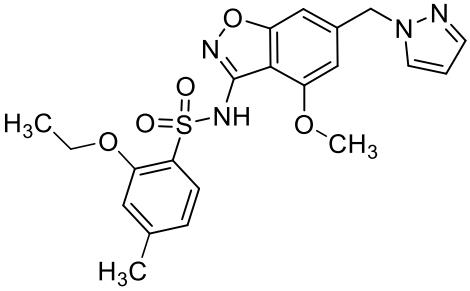
Una modalidad de la presente invención se relaciona con una forma de cristal de base libre de anhidro 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 2θ de: 13.4 y 18.1 °2θ ± 0.2 °2θ, y además comprende picos en los valores 2θ de: 11.4, 14.1, y 17.5 °2θ ± 0.2 °2θ.

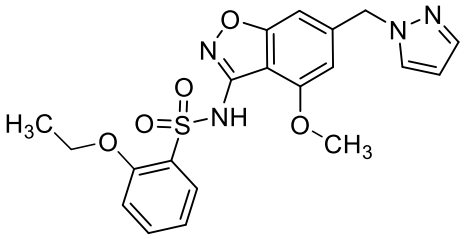
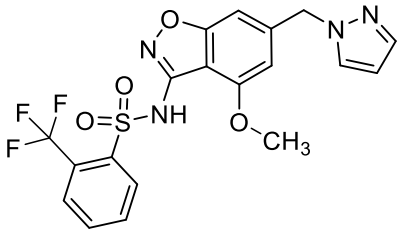
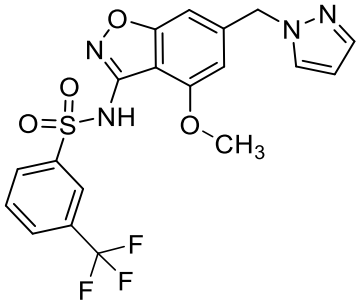
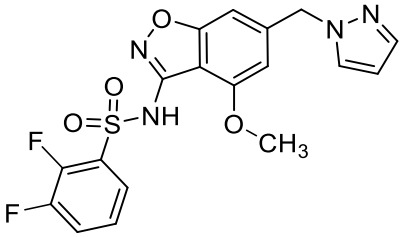
Una modalidad de la presente invención se relaciona con una forma de cristal de base libre de anhidro de 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de valores 2θ de: 11.4, 13.4, 14.1, 17.5 y 18.1 °2θ ± 0.2 °2θ.

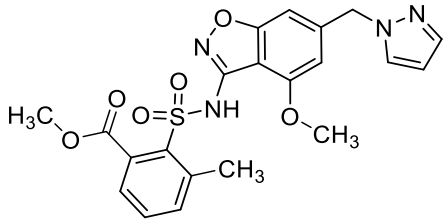
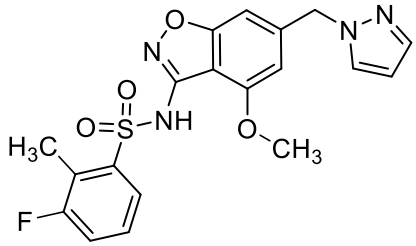
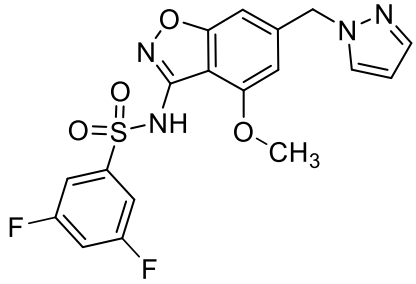
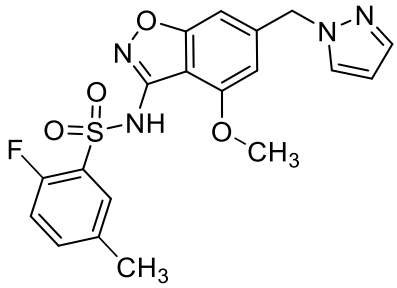
Los Ejemplos en la Tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los métodos utilizados para la Síntesis de 5-etil-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 01**), 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 02**), y 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 03**) y la formación general de sulfonamida Método C en formato de biblioteca de alto rendimiento. Los siguientes Ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que un experto en la técnica sería capaz de realizar.

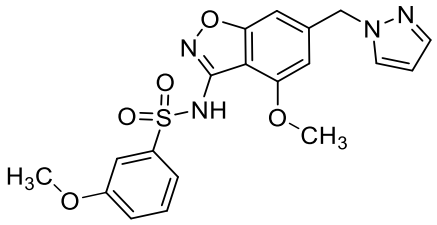
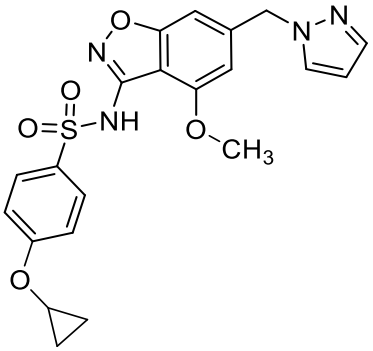
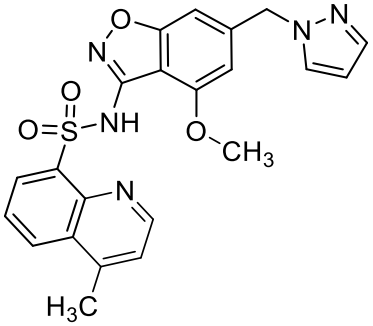
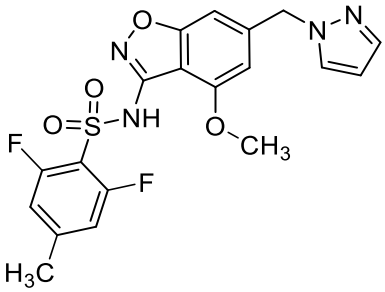
Tabla 13:

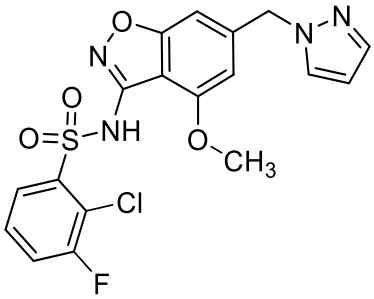
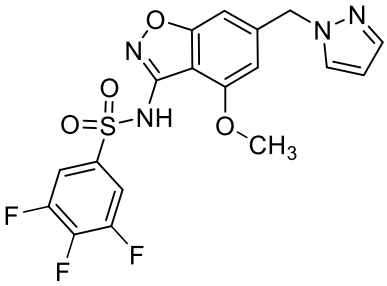
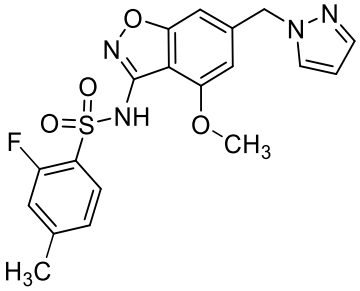
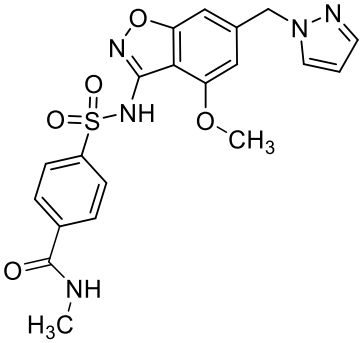
Número de Ejemplo	**Nombre de la Estructura/IUPAC**	**Datos analíticos**	**Método de Formación de Sulfonamida**
46	 *N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 453 $(M+H)^+$.	**C**

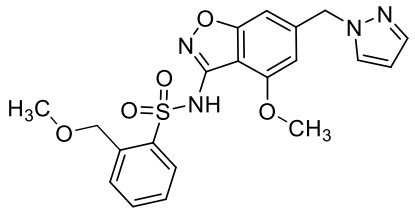
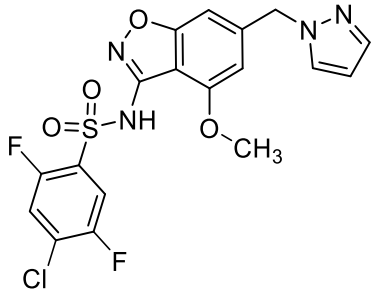
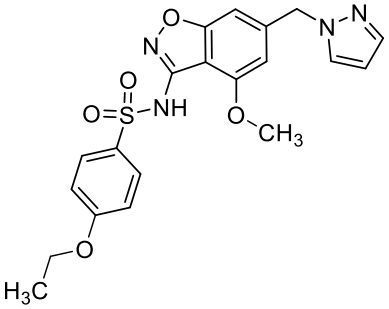
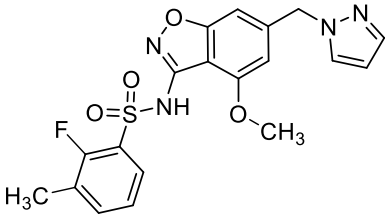
47	 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-4-metilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 429 $(M+H)^+$.	**C**
48	 *N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-3,5-dimetilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 413 $(M+H)^+$.	**C**
49	 5-fluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2-metilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 417 $(M+H)^+$.	**C**
50	 2-etoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-4-metilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 443 $(M+H)^+$.	**C**

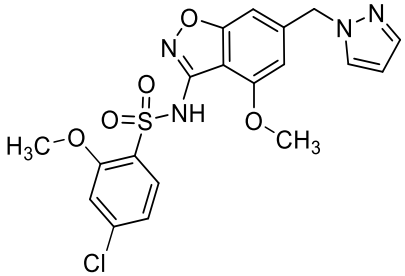
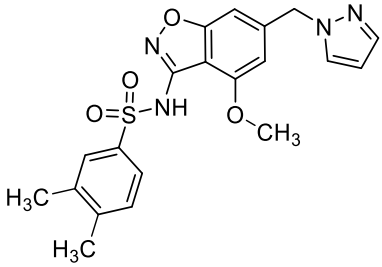
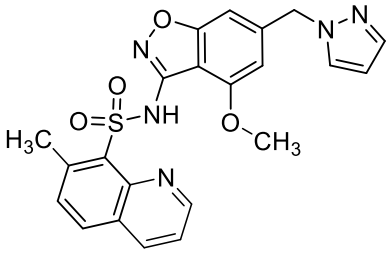
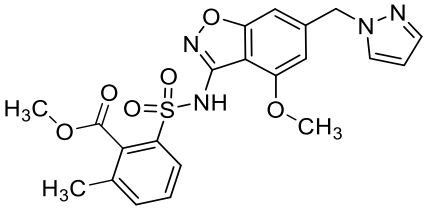
51	 2-etoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 429 $(M+H)^+$.	**C**
52	 *N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2-(trifluorometil)benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 453 $(M+H)^+$.	**C**
53	 *N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 453 $(M+H)^+$.	**C**
54	 2,3-difluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 421 $(M+H)^+$.	**C**

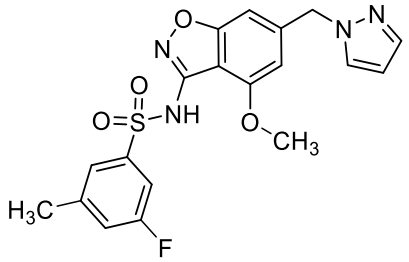
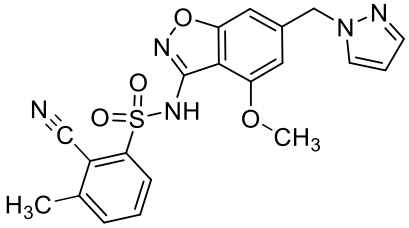
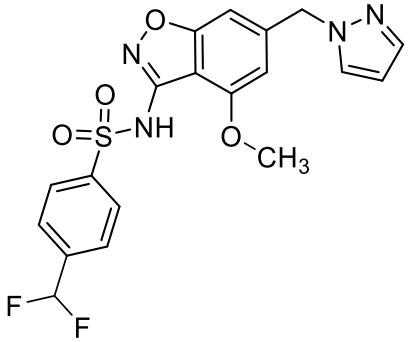
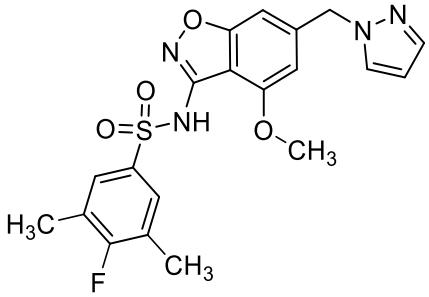
55	 metilo 2-({4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}sulfamoil)-3-metilobenzoato	*m/z* (ESI+) 457 $(M+H)^+$.	**C**
56	 3-fluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2-metilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 417 $(M+H)^+$.	**C**
57	 3,5-difluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 421 $(M+H)^+$.	**C**
58	 2-fluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-5-metilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 417 $(M+H)^+$.	**C**

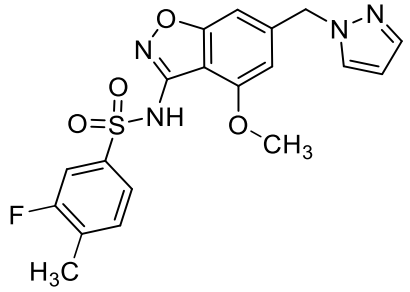
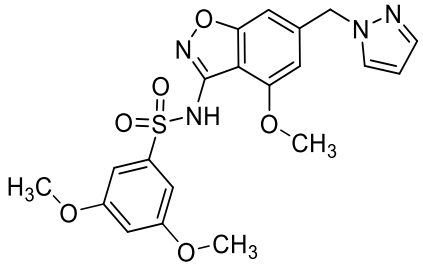
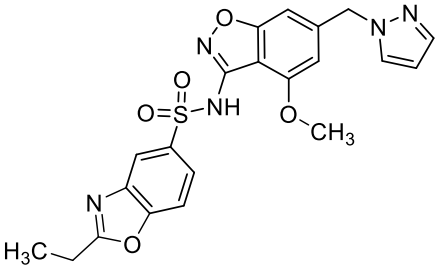
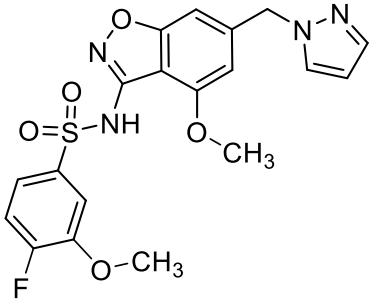
59	 3-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 415 $(M+H)^+$.	**C**
60	 4-(ciclopropiloxi)-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 441 $(M+H)^+$.	**C**
61	 *N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-4-metiloquinoline-8-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 450 $(M+H)^+$.	**C**
62	 2,6-difluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-4-metilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 435 $(M+H)^+$.	**C**

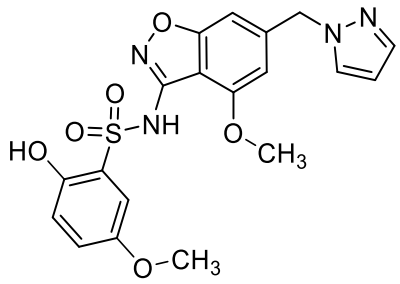
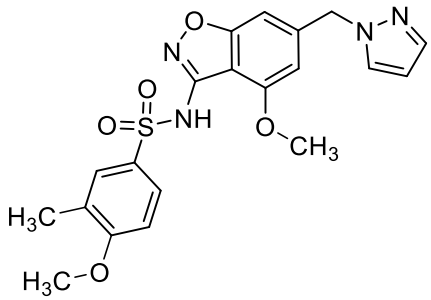
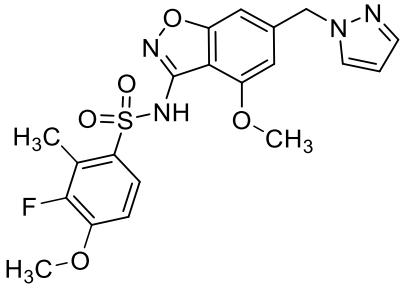
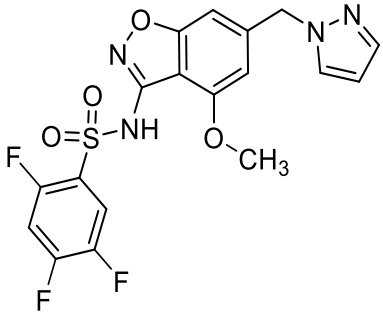
63	 2-cloro-3-fluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 437 $(M+H)^+$.	**C**
64	 3,4,5-trifluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 439 $(M+H)^+$.	**C**
65	 2-fluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-4-metilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 417 $(M+H)^+$.	**C**
66	 4-({4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}sulfamoil)-*N*-metilobenzamide	*m/z* (ESI+) 442 $(M+H)^+$.	**C**

67	 2-(metoximetil)-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 429 $(M+H)^+$.	C
68	 4-cloro-2,5-difluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 455 $(M+H)^+$.	**C**
69	 4-etoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 429 $(M+H)^+$.	**C**
70	 2-fluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-3-metilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 417 $(M+H)^+$.	**C**

71	 4-cloro-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 449 $(M+H)^+$.	**C**
72	 *N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-3,4-dimetilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 413 $(M+H)^+$.	**C**
73	 *N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-7-metiloquinoline-8-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 450 $(M+H)^+$.	**C**
74	 metilo 2-({4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}sulfamoil)-6-metilobenzoato	*m/z* (ESI+) 457 $(M+H)^+$.	**C**

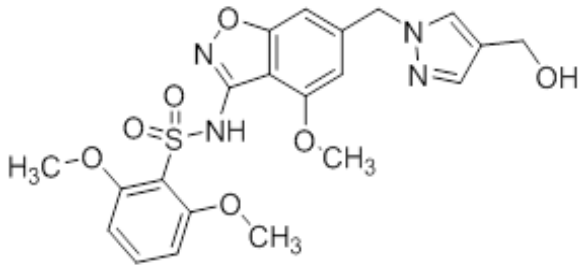
75	 3-fluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-5-metilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 417 $(M+H)^+$.	**C**
76	 2-ciano-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-3-metilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 424 $(M+H)^+$.	**C**
77	 4-(difluorometil)-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 435 $(M+H)^+$.	**C**
78	 4-fluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-3,5-dimetilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 431 $(M+H)^+$.	**C**

79	 3-fluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-4-metilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 417 $(M+H)^+$.	**C**
80	 3,5-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 445 $(M+H)^+$.	**C**
81	 2-etil-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-1,3-benzoxazol-5-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 454 $(M+H)^+$.	**C**
82	 4-fluoro-3-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 433 $(M+H)^+$.	**C**

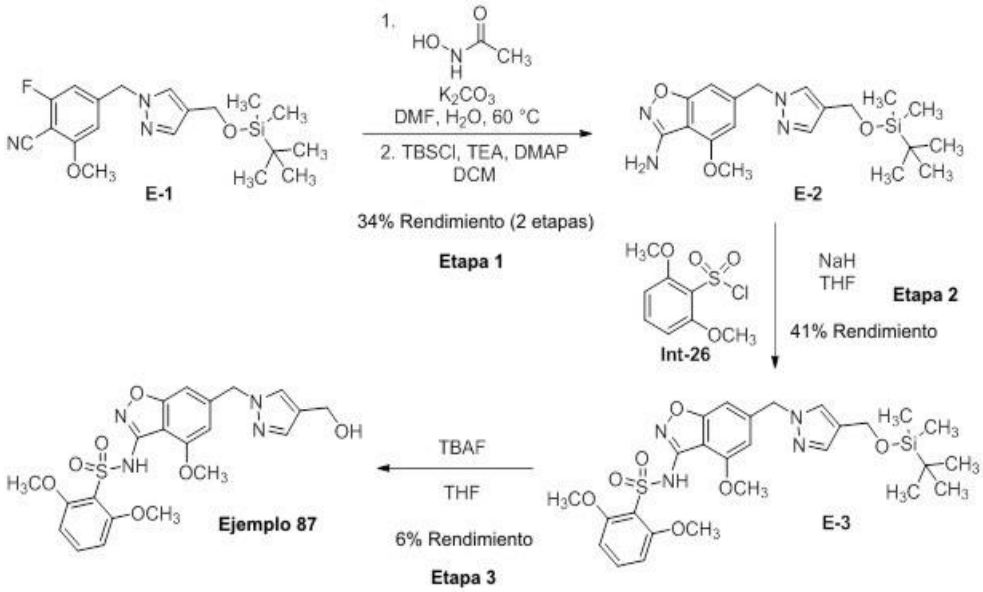
83	 2-hidroxi-5-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 431 $(M+H)^+$.	**C**
84	 4-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-3-metilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 429 $(M+H)^+$.	**C**
85	 3-fluoro-4-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2-metilbenceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 447 $(M+H)^+$.	**C**
86	 2,4,5-trifluoro-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	*m/z* (ESI+) 439 $(M+H)^+$.	**C**

zol-1-

il]metilo}-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema E.



Esquema E:



Etapa 1: Síntesis de 6-{[4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1*H*-pirazol-1-il]metilo}-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-amina (E-2).

A una solución de 4-{[4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1*H*-pirazol-1-il]metilo}-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (**E-1**) (Preparada como en el El **Ejemplo 01**, 500 mg, 1.33 mmoles) y *N*-hidroxiacetamida (300 mg, 3.99 mmoles) en DMF (10.0 mL) y H_2O (2.0 mL) se agregó K_2CO_3 (1.1 g, 7.99 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. El análisis LCMS mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró para remover el DMF y se diluyó con H_2O. El precipitado resultante se recolectó por filtración. La torta de filtro se secó bajo vacío. El análisis LCMS mostró una mezcla del producto deseado y el subproducto *des*-TBS. Los sólidos sin purificar se combinaron con una ejecución de reacción paralela con 200 mg 4-{[4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1*H*-

pirazol-1-il]metilo}-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo. Los sólidos combinados se tomaron en DCM (10.0 mL). Se agregaron TBSCl (178 mg, 1.18 mmoles), TEA (149 mg, 1.48 mmoles), y DMAP (6.0 mg, 0.49 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó sucesivamente con H_2O (50 mL), $NaHCO_3$ saturado (50 mL), y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (20 g SiO_2, 60-70% EtOAc/éter de petróleo) para dar6-{[4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1*H*-pirazol-1-il]metilo}-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-amina (**E-2**) (280 mg, 34% rendimiento sobre 2 Etapas) como un sólido blanco. *m/z* (ESI+) 388.9 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Síntesis de *N*-(6-{[4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1*H*-pirazol-1-il]metilo}-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (E-3) de acuerdo con el Método B de Formación de Sulfonamida.

Se agregó a una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 40.1 mg, 1.00 mmoles) en THF (2.0 mL) una solución de 6-{[4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1*H*-pirazol-1-il]metilo}-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-amina (**E-2**) (130 mg, 0.335 mmoles) en THF (2.0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se agregó una solución de cloruro de 2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonilo **(Int-26)** (95.0 mg, 0.402 mmoles) en THF (2.0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La suspensión se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (12 g SiO_2, 1:1 EtOAc/éter de petróleo) para dar*N*-(6-{[4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1*H*-pirazol-1-il]metilo}-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**E3**) (80 mg, 41% rendimiento) como una goma amarillo pálido. *m/z* (ESI+) 589.1 $(M+H)^+$

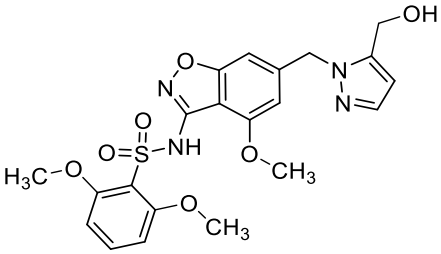
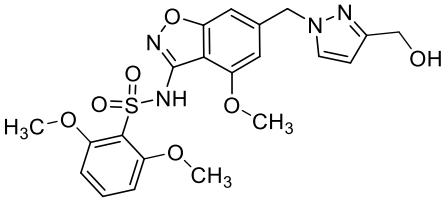
Etapa 3: Síntesis de *N*-(6-{[4-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-1-il]metilo}-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (Ejemplo 87).

A una solución de *N*-(6-{[4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1*H*-pirazol-1-il]metilo}-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**E-3**) (80.0 mg, 0.16 mmoles) en THF (2.0 mL) se agregó TBAF (76.3 mg, 0.32 mmoles). La solución de reacción se agitó durante 1 h. El análisis LCMS mostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se concentró a

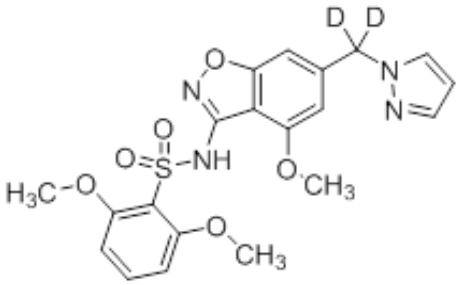
sequedad. El residuo se recolectó en EtOAc (15 mL) y se lavó con H_2O (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativo con una columna YMC-Actus Triart C-18 (30x150 mm, 5 µm tamaño de partícula), que se eluyó con 5-25% MeCN/H_2O (0.05% NH_4OH) con una velocidad de flujo de 35 mL/min para dar*N*-(6-{[4-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-1-il]metilo}-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 87**) (4.5 mg, 6% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (br. s, 1H), 7.40 (br. s, 2H), 6.74 (br. s, 4H), 5.35 (br. s, 2H), 4.81 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.34 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.97 – 3.59 (m, 9H); *m/z* (ESI+) 475.0 $(M+H)^+$.

Los Ejemplos en la Tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los métodos utilizados para la Síntesis de *N*-(6-{[4-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-1-il]metilo}-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 87**). Los siguientes Ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que un experto en la técnica sería capaz de realizar. Si es necesario, la separación de las mezclas regioisoméricas se llevó a cabo bajo los Métodos estándares conocidos en la técnica, tales como SFC o HPLC, y se condujeron en cualquier Etapa adecuada en la secuencia sintética.

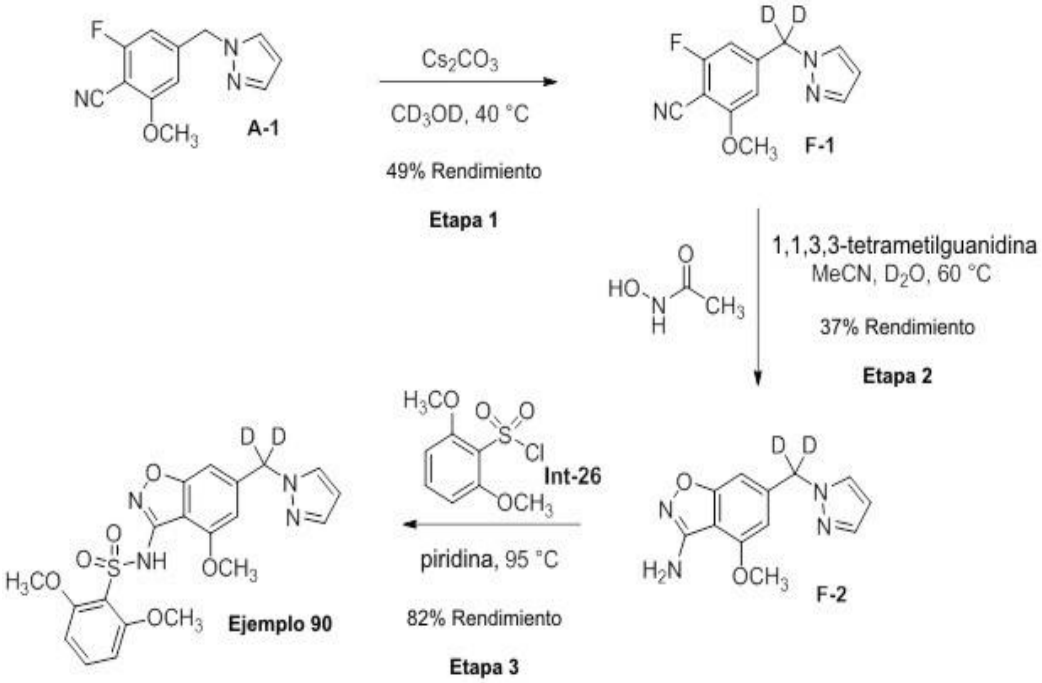
Tabla 14:

Número de Ejemplo	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos	Método de Formación de Sulfonamida
88	 *N*-(6-{[5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-1-il]metilo}-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (br. s, 1H), 7.79 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.48 (br. t, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.23 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.97 (t, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.38 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 6H); *m/z* (ESI+) 474.7 $(M+H)^+$	**B**
89	 *N*-(6-{[3-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-1-il]metilo}-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 6H); *m/z* (ESI+) 474.7 $(M+H)^+$	**B**

Ejemplo 90: Preparación de 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)($^2H_2$)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema F.



Esquema F:



Etapa 1: Síntesis de 2-fluoro-6-metoxi-4-[(1*H*-pirazol-1-il)($^2H_2$)metil]benzonitrilo (F-1).

A una solución de 2-fluoro-6-metoxi-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (164 mg, 0.703 mmoles) (**A-1**) en CD_3OD (4.0 mL) se agregó Cs_2CO_3 (229 mg, 0.703 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (24 g SiO_2, 0-40% EtOAc/DCM) para dar 2-fluoro-6-metoxi-4-[(1*H*-pirazol-1-il)($^2H_2$)metil]benzonitrilo (**F-1**) (81.0 mg, 49% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, *J*=1.71 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=2.32 Hz, 1H), 6.52 – 6.57 (m, 2H), 6.37 (t, *J*=2.08 Hz, 1H), 3.88 – 3.91 (m, 3H); *m/z* (ESI+) 234.2 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Síntesis de 4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)($^2H_2$)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (F-2).

A una suspensión de 2-fluoro-6-metoxi-4-[(1*H*-pirazol-1-il)($^2H_2$)metil]benzonitrilo (**F-1**) (81.0 mg, 0.35 mmoles) y *N*-hidroxiacetamida (78.2 mg, 1.04 mmoles) en MeCN (2.7 mL) y D_2O (0.3 mL) se agregó 1,1,3,3-tetrametiloguanidina (240 mg, 2.08 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 7 h and 65 °C durante unas 2 h

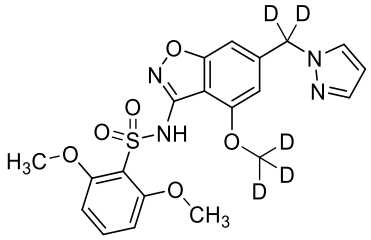
adicionales. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (24 g SiO_2, 60-100% EtOAc/DCM) para dar4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)($^2H_2$)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**F-2**) (32 mg, 37% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 – 7.89 (m, 1H), 7.49 (d, *J*=1.83 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=0.86 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=0.73 Hz, 1H), 6.30 (t, *J*=2.08 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.83 – 3.87 (m, 3H); *m/z* (ESI+) 247.2 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Síntesis de 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)($^2H_2$)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (Ejemplo 90) de acuerdo con el Método A de Formación de Sulfonamida.

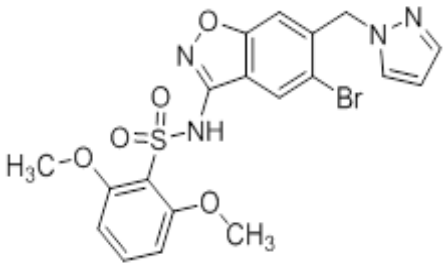
Una mezcla de4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)($^2H_2$)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**F-2**) (25.0 mg, 0.10 mmoles) y cloruro de 2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonilo **(Int-26)** (36.0 mg, 0.152 mmoles) en piridina se agitó a 95 °C durante 2 h. La goma resultante se diluyó con DCM y se trató con AcOH (46 µL, 0.812 mmoles). La mezcla se purificó directamente por cromatografía instantánea (24 g SiO_2, 70-100% EtOAc/heptano) para dar 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)($^2H_2$)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 90**) (37.0 mg, 82% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.08 Hz, 1H), 7.43 – 7.54 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.73 – 6.80 (m, 3H), 6.30 (t, *J*=2.08 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 6H); *m/z* (ESI+) 448.1 $(M+H)^+$.

El Ejemplo en la Tabla siguiente se sintetizó de acuerdo con los Métodos utilizados para la síntesis 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)($^2H_2$)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 90**). Los siguientes Ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos a los procedimientos ejemplificados que alguien que es experto en la técnica sería capaz de realizar.

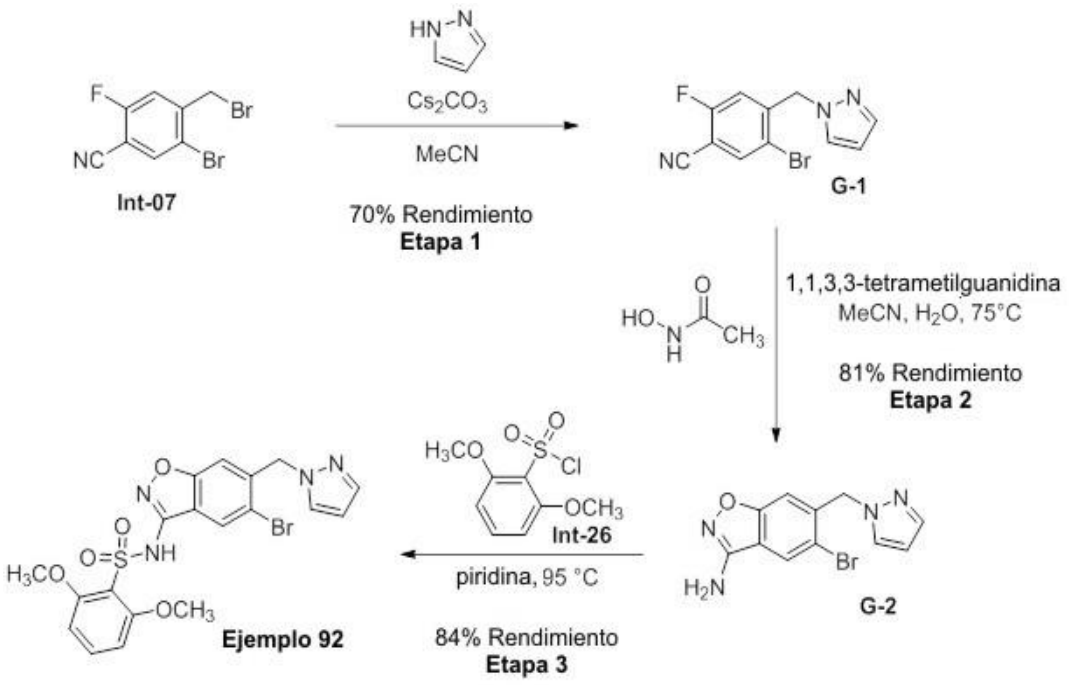
Tabla 15:

Número de Ejemplo	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos	Método de Formación de Sulfonamida
91	 2,6-dimetoxi-*N*-{4-[($^2H_3$)metilooxi]-6-[(1*H*-pirazol-1-il)($^2H_2$)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=1.83 Hz, 1H), 7.43 – 7.54 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.73 – 6.80 (m, 3H), 6.30 (t, *J*=2.08 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H); *m/z* (ESI+) 450.1 $(M+H)^+$.	**A**

Ejemplo 92: Preparación de *N*-{5-bromo-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema G.



Esquema G:



Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-2-fluoro-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (G-1)

A una solución de 5-bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo (**Int-07**) (280 mg, 0.956 mmoles) en MeCN (6.4 mL) se agregó 1*H*-pirazol (71. 6 mg, 1.05 mmoles) y Cs_2CO_3 (0.374 mg, 1.15 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (40 g SiO_2, 10-100% EtOAc/heptano) para dar 5-bromo-2-fluoro-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**G-1**) (188 mg, 70% rendimiento) como un aceite claro que se solidificó en un sólido amarillo pálido al ponerse de pie. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.40 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H); *m/z* (ESI+) 280.0, 282.0 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (G-2)

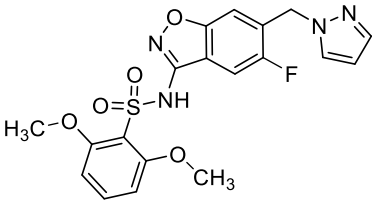
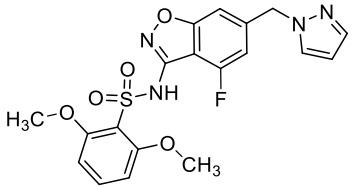
A una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**G-**

1) (185 mg, 0.66 mmoles) y *N*-hidroxiacetamida (149 mg, 1.98 mmoles) en MeCN (3.5 mL) y H_2O (0.35 mL) se agregó 1,1,3,3-tetrametiloguanidina (45.9 mg, 0.399 mmoles). La mezcla se agitó a 75 °C durante 4 h. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (40 g SiO_2, 30-90% EtOAc/heptano) para dar 5-bromo-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**G-2**) (157 mg, 81% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.34 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H); *m/z* (ESI+) 293.0, 295.0 $(M+H)^+$.

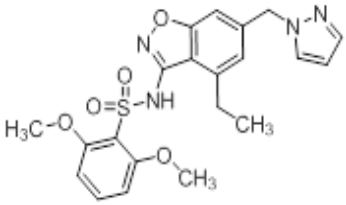
Etapa 3: Síntesis de *N*-{5-bromo-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (Ejemplo 92)

Una solución de 5-bromo-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**G-2**) (155 mg, 0.529 mmoles) y cloruro de 2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonilo **(Int-26)** (188 mg, 0.793 mmoles) -en piridina (0.31 mL) se calentó a 95 °C, en cuyo punto la reacción se hizo homogénea. La reacción se agitó a 95 °C durante 2 h y luego se concentró a sequedad. El residuo se recolectó en una cantidad mínima de DCM y se trató con AcOH (0.10 mL, 1.75 mmoles). La mezcla se cargó directamente en SiO_2 y se purificó por cromatografía instantánea (40 g SiO_2, 35-100% MeOAc/heptano) para dar*N*-{5-bromo-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 92**) (221 mg, 84% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.34 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.75 (s, 6H); *m/z* (ESI+) 493.0, 495.0 $(M+H)^+$.

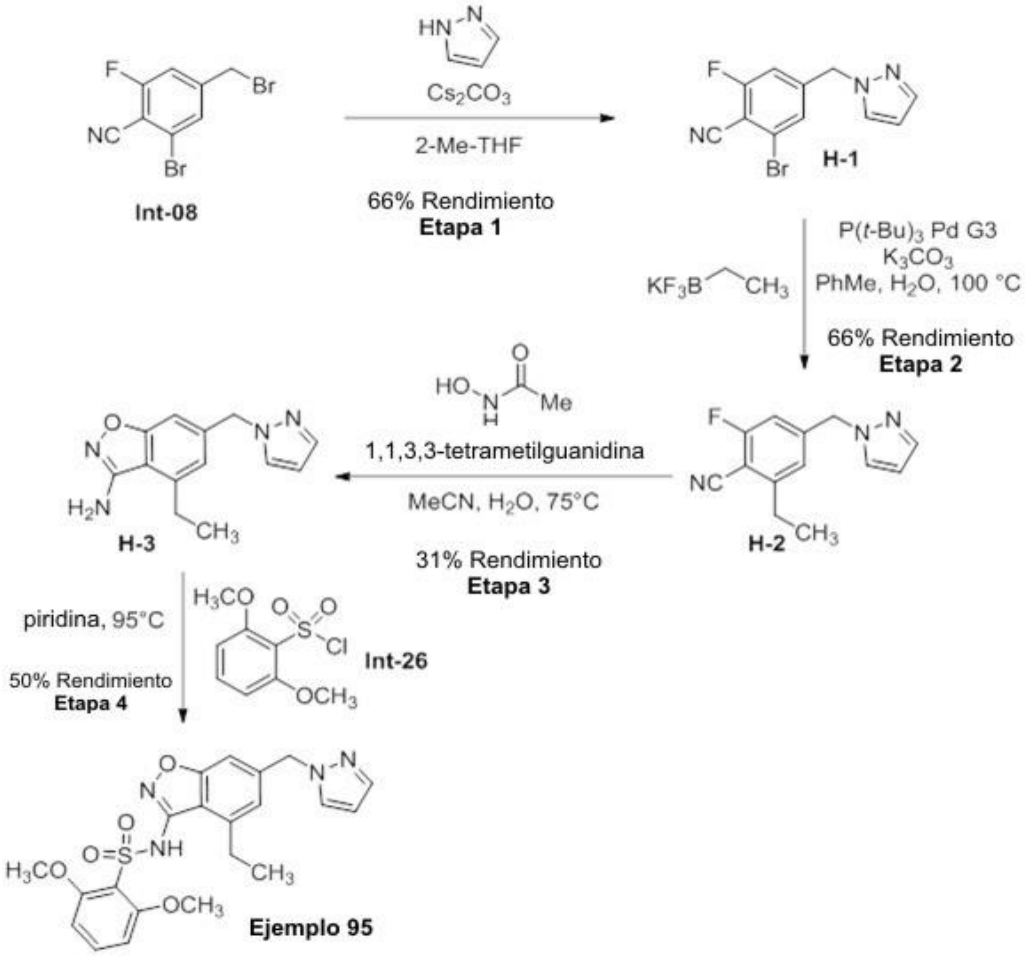
Los Ejemplos en la Tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los métodos utilizados para la Síntesis de *N*-{5-bromo-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 92**). Los siguientes Ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que un experto en la técnica sería capaz de realizar. Si es necesario, La separación de las mezclas regioisoméricas se llevó a cabo bajo los Métodos estándar conocidos en la técnica, tales como SFC o HPLC, y se condujeron en cualquier Etapa adecuada en la secuencia sintética.

Número de Ejemplo	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos	Método de Formación de Sulfonamida
93	 *N*-{5-fluoro-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 7.83 – 7.90 (m, 2H), 7.43 – 7.52 (m, 2H), 7.25 (br. d, *J*=4.52 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=8.56 Hz, 2H), 6.30 (t, *J*=2.08 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.73 (s, 6H); *m/z* (ESI+) 433.1 $(M+H)^+$.	**A**
94	 *N*-{4-fluoro-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.98 (br. d, *J*=10.1 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.31 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.74 (s, 6H); *m/z* (ESI+) 433.1 $(M+H)^+$.	**A**

Ejemplo 95: Preparación de *N*-{4-etil-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema H.



Esquema H:



Etapa 1: Síntesis de 2-bromo-6-fluoro-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (H-1)

Una suspensión de 2-bromo-4-(bromometil)-6-fluorobenzonitrilo (**Int-08**) (459 mg, 1.57 mmoles), 1*H*-pirazol (159 mg, 2.34 mmoles), y Cs_2CO_3 (767 mg) en 2-Me-THF (3.1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 h. El análisis LCMS mostró el consumo del material de partida. La mezcla se dividió entre H_2O (5 mL) y EtOAc (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (40 g SiO_2, 0-100% EtOAc/heptano) para dar 2-bromo-6-fluoro-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**H-1**) (295 mg, 66% rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=2.3 Hz,

1H), 7.28 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.38 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H); *m/z* (ESI+) 280.0, 282.0 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Síntesis de 2-etil-6-fluoro-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (H-2)

Un frasco de microondas cargado con 2-bromo-6-fluoro-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**H-1**) (79.3 mg, 0.283 mmoles), etiltrifluoroborato de potasio (60.0 mg, 0.441 mmoles), K_2CO_3 (108 mg, 0.778 mmoles), y metanosulfonato(tri-t-butylfosfino)(2"amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(II) ($P(t\text{-}Bu)_3$ Pd (7.9 mg, 0.014 mmoles) se selló, evacuó, y rellenó con N_2. PhMe (0.60 mL) y des-ionizado H_2O (0.30 mL) se agregaron y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h. El análisis LCMS mostró la formación de la masa del producto deseado. La mezcla se dividió entre NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (15 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (12 g SiO_2, 0-100% EtOAc/heptano) para dar 2-etil-6-fluoro-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**H-2**) (43.1 mg, 66% rendimiento) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.36 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); *m/z* (APCI+) 230.1 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Síntesis de 4-etil-6-[(1H-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (H-3)

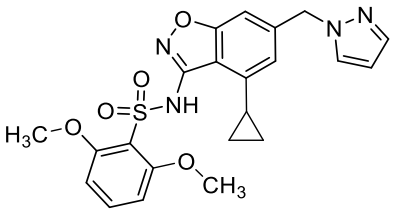
A una solución de 2-etil-6-fluoro-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**H-2**) (40.6 mg, 0.177 mmoles) y *N*-hidroxiacetamida (43.9 mg, 0.585 mg) en MeCN (1.0 mL) y H_2O (0.1 mL) se agregó 1,1,3,3-tetrametiloguanidina (120 mg, 1.0 mmoles). La mezcla se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía instantánea (12 g SiO_2, 0-100% EtOAc/heptano) para dar 4-etil-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**H-3**) (13.2 mg, 31% rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.34 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.35 (br. s, 2H), 2.93 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.34 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); *m/z* (APCI+) 243.1 $(M+H)^+$.

Etapa 4: Síntesis de *N*-{4-etil-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (Ejemplo 95)

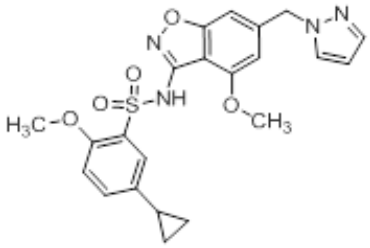
Una suspensión de 4-etil-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**H-3**) (13.2 mg, 0.055 mmoles) y cloruro de 2.6-dimetoxibenceno-1-sulfonilo (**Int-26**) (21.3 mg, 0.090 mmoles) en piridina (0.15 mL) se agitó a 95 °C durante 3 h. El análisis LCMS mostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía instantánea (4 g SiO_2, 0-100% EtOAc/heptano) para dar*N*-{4-etil-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 95**) (12.0 mg, 50% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.14 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.49 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.20 (br. s, 1H), 7.06 (br. s, 1H), 6.79 (br. d, *J*=7.8 Hz, 2H), 6.29 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.77 (br. s, 6H), 3.07 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.21 (t, *J*=7.5 Hz, 3H); *m/z* (APCI+) 443.1 $(M+H)^+$.

El Ejemplo en la Tabla siguiente se sintetizó de acuerdo con los Métodos utilizados para la síntesis *N*-{4-etil-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 95**). El siguiente Ejemplo se sintetizó con cambios o sustituciones no críticos a los procedimientos ejemplificados que alguien que es experto en la técnica sería capaz de realizar.

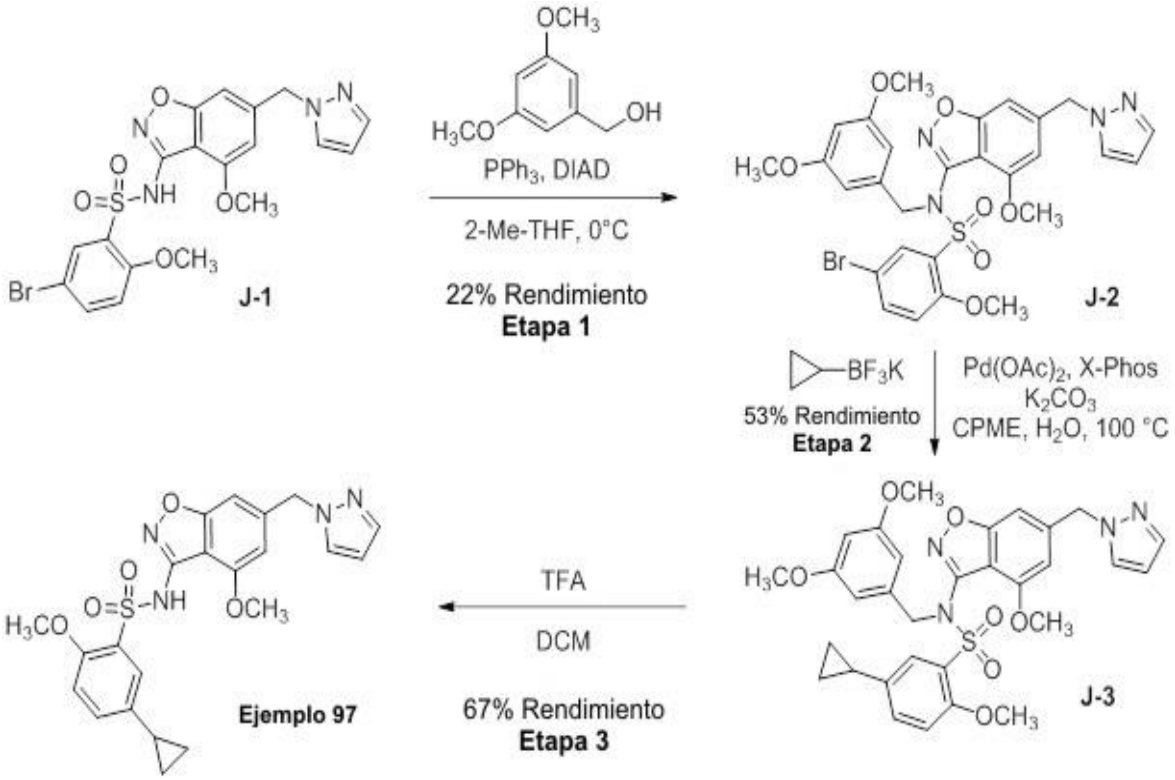
Tabla 17:

Número de Ejemplo	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos	Método de Formación de Sulfonamida
96	 *N*-{4-ciclopropil-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.52 (br. t, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.79 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.29 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.81 – 2.69 (m, 1H), 1.06 – 0.98 (m, 2H), 0.78 – 0.70 (m, 2H); *m/z* (APCI+) 455.1 $(M+H)^+$.	**A**

Ejemplo 97: Preparación de 5-ciclopropil-2-metoxi-*N*-{6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema J.



Esquema J:



Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (J-2)

A una solución de 5-bromo-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**J-1**) (Preparada como en el El **Ejemplo 01**,

700 mg, 1.42 mmoles), PPh_3 (930 mg, 3.55 mmoles), y (3,5-dimetoxifenil)metanol (358 mg, 2.13 mmoles) en 2-Me-THF (30 mL) a 0 °C se agregó DIAD (574 mg, 2.84 mmoles) por goteo. La solución se agitó durante 16 h para dar una suspensión amarillo pálido. La suspensión se filtró, y El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (40 g SiO_2, 1:2 éter de petróleo/EtOAc) para dar5-bromo-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**J-2**) (200 mg, 22% rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 5-ciclopropil-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (J-3)

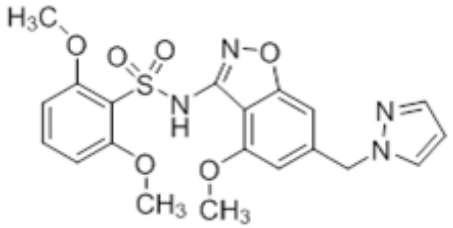
A una solución de 5-bromo-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**J-2**) (200 mg, 0.311 mmoles) en CPME (10.0 mL) y H_2O (1.0 mL) se agregó ciclopropiltrifluoroborato de potasio (138 mg, 0.932 mmoles), $Pd(OAc)_2$ (14.0 mg, 0.062 mmoles), K_2CO_3 (172 mg, 1.24 mmoles), y X-Phos (44.4 mg, 0.093 mmoles). La mezcla se evacuó y se llenó nuevamente con N_2 (3x) y luego se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 mL), y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (20 g SiO_2, EtOAc) para dar 5-ciclopropil-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**J-3**) (100 mg, 53% rendimiento) como un sólido blanco. *m/z* (ESI+) 605.3 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Síntesis de 5-ciclopropil-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (Ejemplo 97)

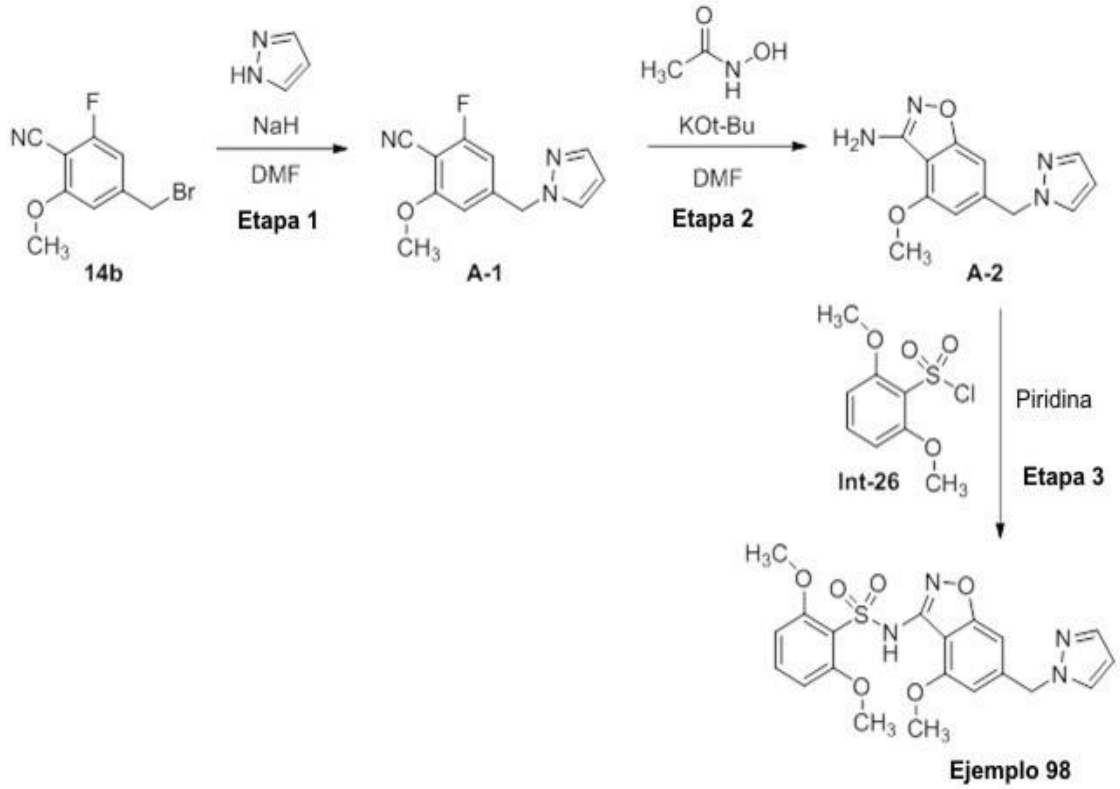
A una solución de 5-ciclopropil-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**J-3**) (100 mg, 0.165 mmoles) en DCM (2.0 mL) se agregó TFA (2.0 mL). La mezcla se agitó durante 1 h y luego se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (12 g SiO_2, 1:10 MeOH/EtOAc). El material se purificó por HPLC preparativa con una columna Phenomenex Gemini-NX (150x30 mm, tamaño de partícula 5 μm), que se eluyó con 2-42% MeCN/H_2O (+0.05% NH_4OH) con una velocidad de flujo de 30 mL/min para dar 5-

ciclopropil-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 97**) (50 mg, 67% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (br s, 1H), 7.88 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=1.6, 11.0 Hz, 2H), 7.27 (br. d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.05 (br. d, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.82 (br. s, 1H), 6.72 (br. s, 1H), 6.30 (t, *J*=1.9 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.90 (br. d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.04 – 0.78 (m, 2H), 0.70 – 0.42 (m, 2H). *m/z* (ESI+) 454.8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 98: Preparación de *N*-(6-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida [o 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida] de acuerdo con el Esquema K.



Esquema K:



Etapa 1: Síntesis Alternativa de 4-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (A-1) de 14b

Una solución de 1*H*-pirazol (2.0 g, 29.6 mmoles) y NaH (60% p/p dispersión en aceite mineral, 1.5 g, 37.1 mmoles) en DMF (520 mL) se agitó a 0 °C durante 1 h. Una solución de 4-(bromometil)-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (**14b**) (6.0 g, 24.7 mmoles) en DMF (80 mL) entonces se agregó y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La reacción se extinguió con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhídro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Pet. Éter/EtOAc = 6/1) para dar 4-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (**A-1**) (2.4 g, 42%) como un sólido amarillo. *m/z* 232.0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis alternativa de 6-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-amina (A-2) utilizando *tert*-butóxido de potasio

A una solución de ácido acetohidroxámico (3.7 g, 49.5 mmoles) en DMF anhidro (150 mL) a RT se agregó *tert*-butóxido de potasio (5.6 g, 49.5 mmoles) y la mezcla se agitó a RT durante 1 h. 4-((1*H*-Pirazol-1-il)metil)-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (**A-1**) (3.8 g, 16.5 mmoles) entonces se agregó y la agitación continuó en 60 °C durante 4 h. El agua se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Pet. Éter/EtOAc = 5/1) para dar 6-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-amina **(A-2**) (2.1 g, 53%) como un sólido amarillo. *m/z* 245.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (dd, *J*=1.6, 0.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*=1.6, 0.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

Etapa 3: Síntesis de N-(6-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida (Ejemplo 98)

Una mezcla de 6-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-amina (**A-2**) (50 mg, 0.205 mmoles) y cloruro de 2,6-dimetoxibencenesulfonilo (**Int-26**) (73 mg, 0.308 mmoles) en piridina (1 mL) se calentó a 120 °C durante 2 h bajo la irradiación de microondas (Lote 1).

Una mezcla de 6-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-amina (**A-2**)(500 mg, 2.1 mmoles) y cloruro de 2,6-dimetoxibencenesulfonilo (**Int-26**) (746 mg, 3.2 mmoles) en piridina (5 mL) se calentó a 120 °C durante 2 h bajo la irradiación de microondas (Lote 2).

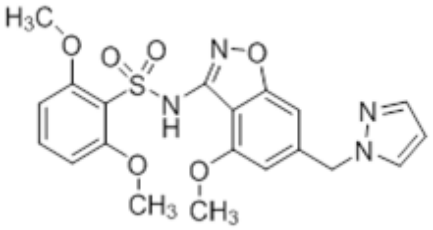
Esta reacción se repitió una vez más en exactamente la misma escala (Lote 3).

Una mezcla de 6-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-amina (**A-2**)(350 mg, 1.4 mmoles) y cloruro de 2,6-dimetoxibencenesulfonilo (**Int-26**) (509 mg, 2.2 mmoles) en piridina (4 mL) se calentó a 120 °C durante 2 h bajo la irradiación de microondas (Lote 4).

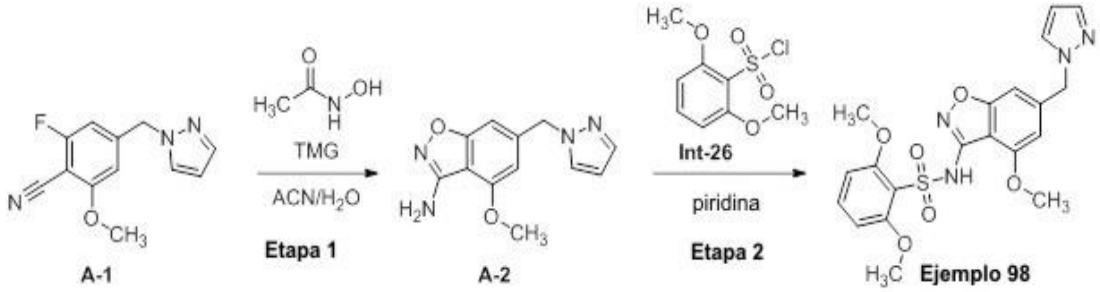
Las cuatro mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con agua, ajustadas a pH 5-6 con 2 M HCl acuoso y se extrajeron con EtOAc (300 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhídro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

(Pet. Éter/EtOAc = 2/1) para dar N-(6-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida (**Ejemplo 98**) (1.07 g, 43%) como un sólido blanco. *m/z* 445.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 6H).

Ejemplo 98: Preparación alternativa de 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema L.



Esquema L:



Etapa 1: Síntesis alternativa de 4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (A-2) utilizando 1,1,3,3-tetrametiloguanidina.

Una suspensión de 2-fluoro-6-metoxi-4-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)benzonitrilo (**A-1**) (15.43 g, 66.7 mmoles), *N*-hidroxiacetamida (15.0 g, 200 mmoles), y 1,1,3,3-TMG (46.1 g, 400 mmoles) en acetonitrilo (270 mL) y agua desionizada (30 mL) se calentó a 60 °C durante 7 horas. El acetonitrilo se eliminó bajo vacío, y el aceite espeso residual se dividió entre acetato de etilo (300 mL) y agua desionizada (250 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Todas las capas orgánicas se combinaron y se lavaron

con NaCl acuoso saturado. Algunos sólidos comenzaron a formarse en la capa orgánica, de modo que se agregó metanol (~10 mL) y la suspensión se calentó hasta que fue homogénea. Después de enfriar a temperatura ambiente, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El sólido amarillo pálido resultante se suspendió en acetato de etilo (125 mL) y se calentó brevemente hasta reflujo. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente, los sólidos resultantes se colectaron por filtración, y la torta de filtro se enjuagó con heptano. El filtrado y enjuague de heptano se concentraron a sequedad, el sólido residual suspendido en acetato de etilo (15 mL), la suspensión se calentó brevemente a reflujo, y se recolectó una segunda cosecha de precipitado como en lo anterior. Los cultivos precipitados combinados se secaron bajo vacío para dar 4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**A-2**) (11.86 g, 48.6 mmoles) como un polvo amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ 245.

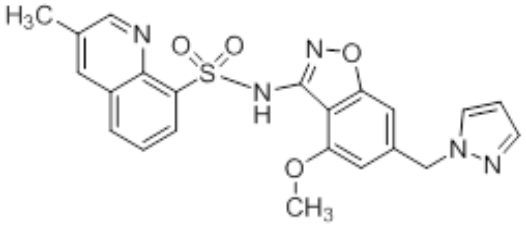
Etapa 2: Síntesis de 22,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (Ejemplo 98)

Una mezcla de 4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**A-2**) (9.5 g, 39 mmoles) y cloruro de 2,6-dimetoxibencenesulfonilo (**Int-26**) (12.1 g, 51.1 mmoles) en piridina (20 mL) se calentó a 97 °C interna durante 1 hora. Después de enfriar a 50 °C, la solución se vertió en un frasco que contiene hielo triturado (200 g) y 6N HCl (100 mL). El frasco de reacción se enjuagó con diclorometano para cuantificar la transferencia. La mezcla acuosa resultante se extrajo con diclorometano (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua desionizada y NaCl acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en una espuma amarilla. Acetato de metilo (50 mL) se agregó a la espuma y la suspensión agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se colectaron por filtración de succión y se enjuagaron con heptano. Después de secar bajo vacío, 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida sin purificar (**Ejemplo 98**)(16.1 g, 95%) se obtuvo como un sólido de color naranja-bronceado. La trituración del sólido sin purificar con acetato de metilo dos veces más no eliminó el color anaranjado, de modo que el producto sin purificar se trituró en diclorometano caliente, se dejó enfriar a

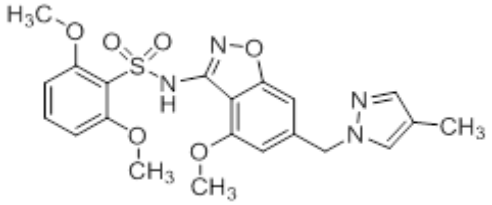
temperatura ambiente, y se filtró para dar un sólido blanco de color crema. El licor madre de diclorometano se purificó aún más por cromatografía (columna de sílice 330 g, eluyendo con 60-100% acetato de etilo en heptano) para dar un sólido blanco. Los sólidos de trituración de DCM y la cromatografía del filtrado DCM se combinaron, agitados en acetato de metilo a reflujo, y se enfriaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Los sólidos resultantes se recolectaron por filtración de succión y se secaron en un horno al vacío 100 °C durante la noche, proporcionando 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida purificado (**Ejemplo 98**) (15.3 g, 89%) como un polvo blanquecino.

Los tres lotes del **Ejemplo 98** (total 54.3 g), se prepararon como se describió en lo anterior, se combinaron, se suspendieron en acetato de metilo (250 mL), y se calentaron a reflujo durante 1 hora. Después de retirarse del baño caliente, la agitación se continúo durante 4 horas mientras la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se colectó por filtración y se enjuagó con heptano. El sólido se secó bajo vacío a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se secó además en un horno al vacío a 130 °C durante 16 horas, proporcionando 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida (**Ejemplo 98**) (53.55 g, 99%) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 6.30 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 6H). LCMS: $[M+H]^+$ 445. Anal. Calc. para $C_{20}H_{20}N_4O_6S$: C, 54.05; H, 4.54; N, 12.61; S, 7.21. Encontrado: C, 53.91; H, 4.58; N, 12.51; S, 7.09.

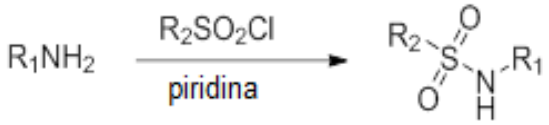
Ejemplo 99: Preparación de *N*-(6-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)-3-metiloquinoline-8-sulfonamida de acuerdo con el Método AC.



Ejemplo 100: Preparación de 2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-((4-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[*d*]isoxazol-3-il)bencensulfonamida acuerdo al Método AC.

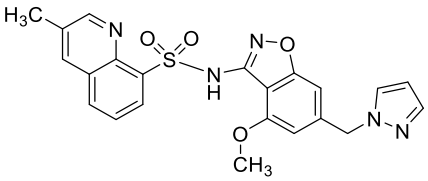
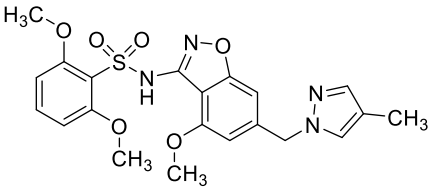


Método AC:

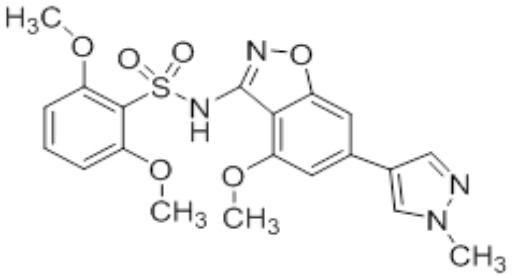


A una solución de la amina (0.2 mmoles, 1.0 ec.) en piridina (2 mL) se agregó el cloruro de sulfonilo (1.5 ec.) y la mezcla se calentó a 120 °C bajo la irradiación de microondas durante 2 h. La mezcla se dividió entre el agua y EtOAc, las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el compuesto del título. Se han observado variaciones de las condiciones anteriores en la Tabla 18.

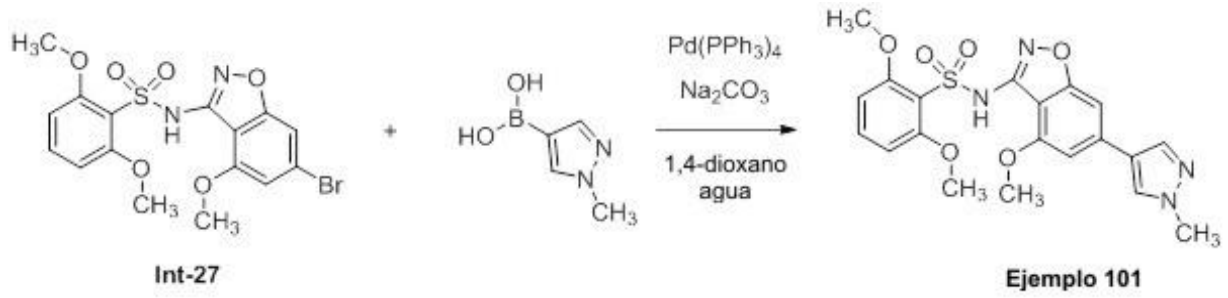
Tabla 18:

Ejemplo	Nombre y estructura	Analítica	Intermediarios	Notas
99	 *N*-(6-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)-3-metiloquinoline-8-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.92 (br. s, 1H), 8.33 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.21 (br. s, 1H), 7.99 (br. s, 1H), 7.81 (br. s, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.43 (br. s, 1H), 6.82 - 6.47 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); *m/z* 450.0 [M+H]$^+$.	6-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-4-metoxi-benzo[*d*]-isoxazol-3-amina **(J-2)**	1.2 ec. Cloruro de sulfonilo utilizado; 5 mL piridina utilizada. Ajustada a pH 5 con 1 M ac. HCl antes del análisis. TLC prep. (Pet. Éter/EtOAc=1/2)
100	 2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-((4-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[*d*]isoxazol-3-il)bencensulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 9.83 (br. s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.58 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 2.07 (s, 3H); *m/z* 459.0 [M+H]$^+$	Cloruro de 2,6-dimetoxi benceno-sulfonilo **(Int-26)** 4-metoxi-6-((4-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[*d*]isoxazol-3-amina **(Int-25)**	Mezcla de reacción se concentró antes del análisis. TLC prep. (DCM/MeOH, 20/1)

Ejemplo 101: Preparación de 2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzo[*d*]isoxazol-3-il)bencensulfonamida de acuerdo con el Esquema M.

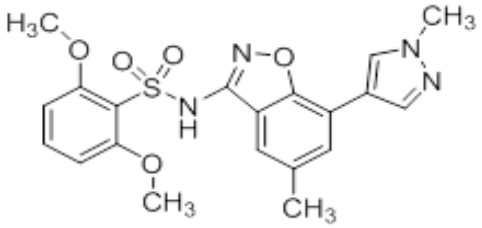


Esquema M:

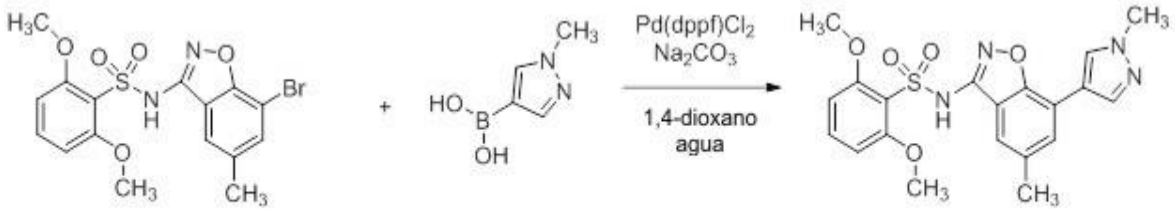


A una solución de *N*-(6-bromo-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida (**Int-27**) (40 mg, 0.09 mmoles) en 1,4-dioxano (8 mL) y agua (2 mL) se agregó ácido (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)borónico (80 mg, 0.631 mmoles), Na_2CO_3 (100 mg, 0.948 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0.032 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de N_2 durante la noche. La mezcla se ajustó a 4-5 pH con 1 M HCl acuoso, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 50/1) para dar el compuesto del título (22 mg, 55%) como un sólido blanco. *m/z* 445.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).

Ejemplo 102: Preparación de 2,6-dimetoxi-*N*-(5-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzo[*d*]isoxazol-3-il)bencensulfonamida de acuerdo con el Esquema N.



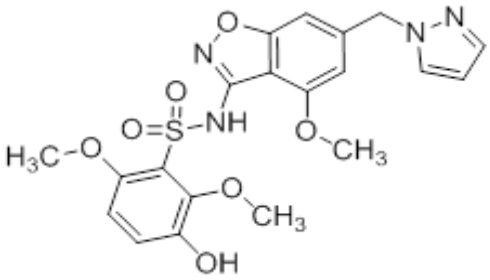
Esquema N:



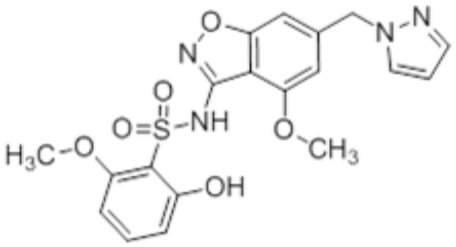
Int-29 **Ejemplo 102**

A una solución de *N*-(7-bromo-5-metilobenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida (**Int-29**)(50 mg, 0.117 mmoles) en 1,4-dioxano (8 mL) y agua (2 mL) se agregó con ácido (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)borónico (22 mg, 0.176 mmoles), Na_2CO_3 (50 mg, 0.468 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (9 mg, 0.012 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera N_2 durante la noche. La mezcla se ajustó a pH 5 con 1 M HCl acuoso, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (Pet. Éter/EtOAc = 3/1) para dar el compuesto del título(24 mg, 48%) como un sólido blanco. *m/z* 429.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 – 7.22 (m, 2H), 6.67 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.39 (s, 3H).38 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).

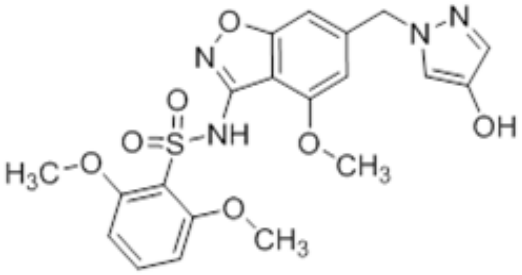
Ejemplo 103: Preparación de 3-hidroxi-2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema O.



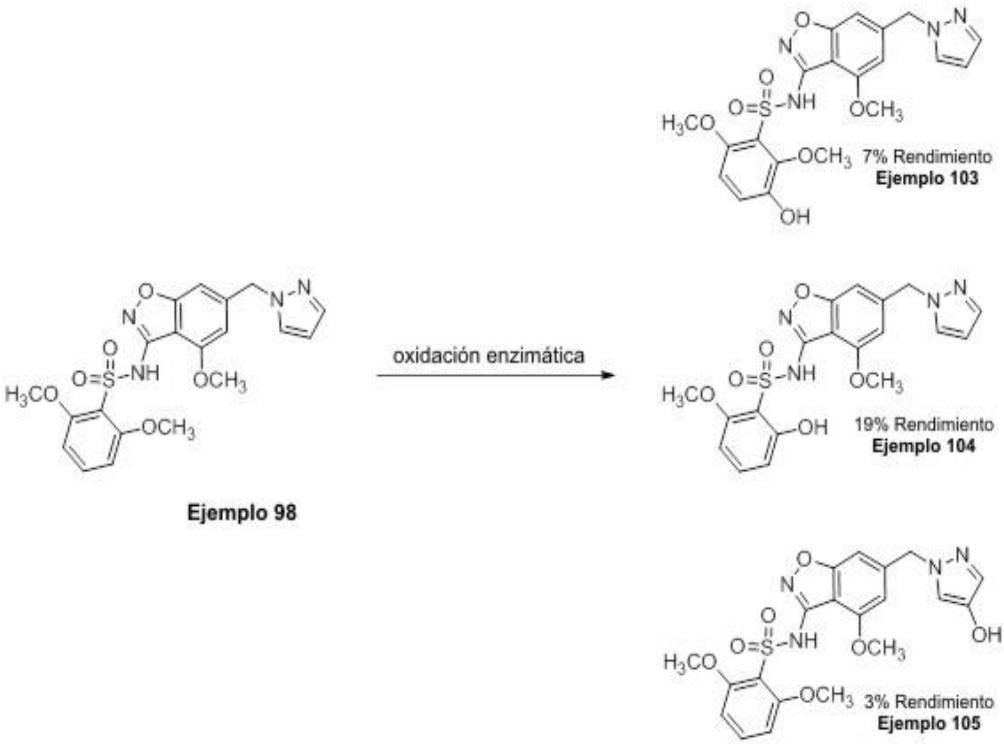
Ejemplo 104: Preparación de 2-hidroxi-6-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema O.



Ejemplo 105: Preparación de *N*-{6-[(4-hidroxi-1*H*-pirazol-1-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema O.



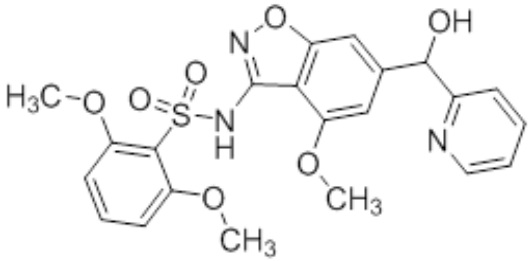
Esquema O:



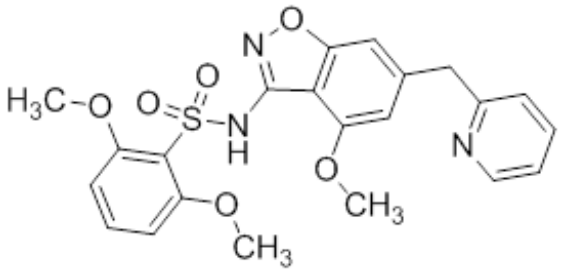
En un frasco de 500 mL Erlenmeyer se agregó H_2O de grado (27.2 mL), tampón acuoso de fosfato de potasio (1.0 M, 4.0 mL, pH 7.5), $MgCl_2$ acuoso (165 mM, 0.8 mL), microsomas de hígado de rata macho inducidos por dexametasona (4.0 mL, 20 mg/mL, Xenotech) y una solución de 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (Preparada como en el **Ejemplo 98**, 5 mM en MeCN, 0.20 mL, 1.0 μmol). La incubación se inició con adición de una solución acuosa recientemente preparada de NADPH (4.0 mL, 13 mM). El frasco Erlenmeyer destapado se sacudió en un baño con agua mantenido a 37 ºC durante 1.5 h. La mezcla de incubación se extinguió por la adición de MeCN (40 mL) seguida por centrifugación a ~1700 g durante 5 min. El sobrenadante se evaporó parcialmente en una centrífuga al vacío. La solución restante se trató con MeCN (0.5 mL), ácido fórmico nítido (0.5 mL) y H_2O des-ionizada para proporcionar un volumen final de ~50 mL. La solución se sometió a centrifugación a ~40,000 g durante 30 min. El sobrenadante se absorbió en una columna Zorbax Polaris C18-A HPLC (250x4.6 mm, 5 μm tamaño de partícula) utilizando una bomba JASCO PU-1580 HPLC a una velocidad de flujo de 0.8 mL/min sobre ~60 min. La columna de HPLC se transfirió a un espectrómetro de masa Thermo LTQ Velos en línea con un instrumento Agua s Acquity UHPLC comprendido de una bomba cuaternaria, automuestreador y matriz de fotodiodos UV/v. Un gradiente de MeCN/H_2O (+0.1% ácido fórmico) se aplicó a productos separados de interés. Después de pasar a través del detector PDA, el eluyente se dividió en una proporción de aproximadamente 15:1, con la parte más grande yendo a un colector de fracciones y la más pequeña al espectrómetro de masa. Las fracciones se colectaron cada 20 s y aquellos que contienen picos de interés se analizaron por UHPLC-UV-HRMS utilizando un espectrómetro de masa de trampa de ion de alta resolución Thermo Orbitrap Elite en línea con un Thermo Accela UHPLC y matriz de diodos UV/v se detectó con un CTC Analytics Leap autoinjector (Thermo-Fisher). Las muestras se inyectaron (10 μL) en una columna Phenomenex Kinetex C18 UHPLC (50x2.1 mm, 1.7 μm tamaño de partícula) mantenida a 45 ºC, que se eluyó con un gradiente MeCN/H2O (+0.1% ácido fórmico) con una velocidad de flujo de 0.4 mL/min. Después del análisis UHPLC-UV-HRMS, las fraccione se agruparon, y el solvente se eliminó mediante centrifugación al vacío. Las muestras se secaron, se analizaron por espectroscopia NMR y se cuantificaron por la calibración externa contra el

espectro ^{1}H NMR de una solución estándar de ácido benzoico de 5.0 mM en DMSO-d_6 utilizando la función ERETIC2 dentro Topspin V3.2. *N*-{6-[(4-hidroxi-1*H*-pirazol-1-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 105**) (0.028 μmol, 3% rendimiento) se obtuvo como el primer pico de elución. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 6H). HRMS (ESI-TOF) calculado para ($C_{20}H_{21}N_4O_7S$)[M+H]$^+$ *m/z* = 461.1125, encontrado 461.1121 (-0.45 ppm). 3-Hidroxi-2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 103**) (0.072 μmol, 7% rendimiento) se obtuvo como el segundo pico de elución. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.01 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 – 6.68 (m, 2H), 6.31 (t, *J*=2.3 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). HRMS (ESI-TOF) calculado para ($C_{20}H_{21}N_4O_7S$)[M+H]$^+$ *m/z* = 461.1125, encontrado 461.1123 (-0.25 ppm). 2-Hidroxi-6-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 104**) (0.19 μmol, 19% rendimiento) se obtuvo como el tercer pico de elución. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.53 (m, 2H), 6.40 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H). HRMS (ESI-TOF) calculado para ($C_{19}H_{19}N_4O_6S$) [M+H]$^+$ 431.1020, encontrado 431.1017 (-0.28 ppm).

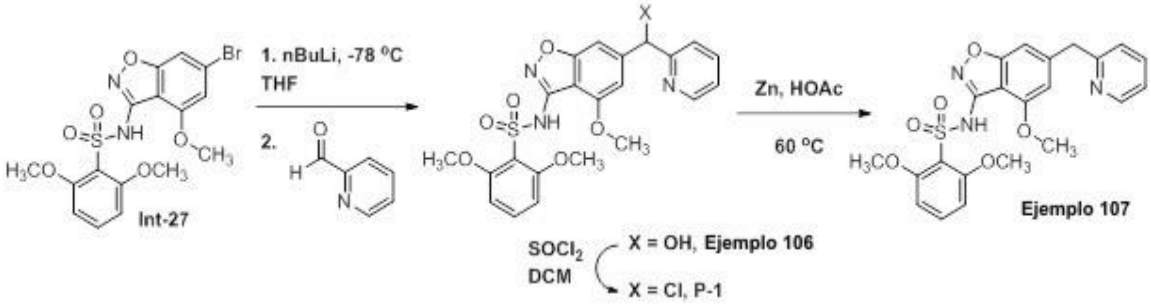
Ejemplo 106: Preparación de N-{6-[hidroxi(piridin-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida de acuerdo con el Esquema P.



Ejemplo 107: Preparación de 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(piridin-2-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida de acuerdo con el Esquema P.



Esquema P:



Etapa 1: Síntesis de *N*-{6-[hidroxi(piridin-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida (Ejemplo 106):

Una solución de *N*-(6-bromo-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida (**Int-27**) (628 mg, 1.42 mmoles) en THF anhidro (20 mL) se enfrió a -78 °C. n-BuLi (1.20 mL de 2.5 en hexanos, 3.00 mmoles) se agregó por goteo. La suspensión resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Entonces, se agregó una solución de piridina-2-aldehído (187 mg, 1.75 mmoles) en THF anhidro (2 mL) por goteo. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. se agregó piridina-2-aldehído adicional (75 mg, 0.71 mmoles) en 1 mL THF anhidro. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se extinguió con HOAc (0.5 mL). La mezcla de reacción de extinción se dividió entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 0 - 100% EtOAc en heptano, entonces 0 - 20% 2-PrOH en EtOAc para dar *N*-{6-[hidroxi(piridin-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-

dimetoxibencensulfonamida (**Ejemplo 106**) como un sólido (247 mg, 37%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.58 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 6H). *m/z* 472.2 [M+H].

Etapa 2: Síntesis de *N*-(6-(cloro(piridin-2-il)metil)-4-metoxibenzo*[d]*isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida (P-1):

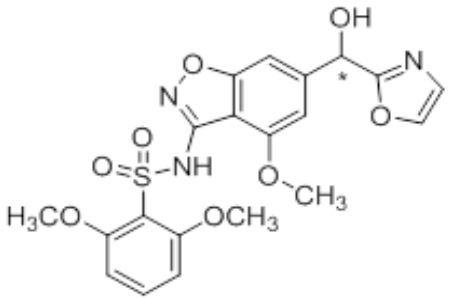
A una solución de *N*-{6-[hidroxi(piridin-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida (**Ejemplo 106**) (113 mg, 0.240 mmoles) en DCM anhidro (5 mL) se agregó $SOCl_2$ (0.20 mL, 2.7 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se eliminó, y el residuo resultante se dividió entre EtOAc (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL). La fase orgánica separada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar *N*-(6-(cloro(piridin-2-il)metil)-4-metoxibenzo*[d]*isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida (**P-1**) (78 mg, 66% rendimiento) que se utilizó en la siguiente Etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (br. d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.75 (dt, *J*=1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.57 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), se pierde el NH de sulfonamida; *m/z* 490.1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(piridin-2-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida (Ejemplo 107):

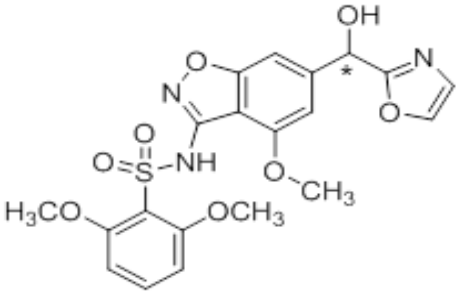
A una solución de *N*-(6-(cloro(piridin-2-il)metil)-4-metoxibenzo*[d]*isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida (**P-1**) (75 mg, 0.153 mmoles) en HOAc (5 mL) se agregó polvo de zinc (69 mg, 1.1 mmoles) y la solución se calentó a 60 °C. Después de 3 h a 60 °C, la reacción se completó. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó cuidadosamente con $NaHCO_3$ saturado. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 0 - 100% EtOAc en heptano seguida por 0 - 20% 2-PrOH en EtOAc. Concentración de las fracciones purificadas para dar 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(piridin-2-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida (**Ejemplo 107**) (38 mg, 55% sobre dos

Etapas) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.19 (br. d, *J*=6.6 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.64 - 6.53 (m, 3H), 4.23 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 6H). *m/z* 456.3 [M+H].

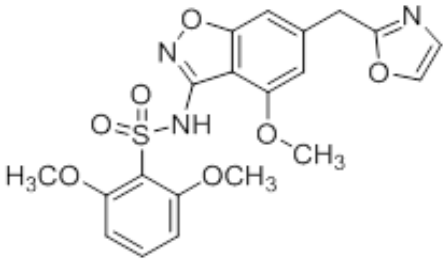
Ejemplo 108: Preparación de *N*-{6-[(*S)-hidroxi(1,3-oxazol-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida de acuerdo con el Esquema Q.**



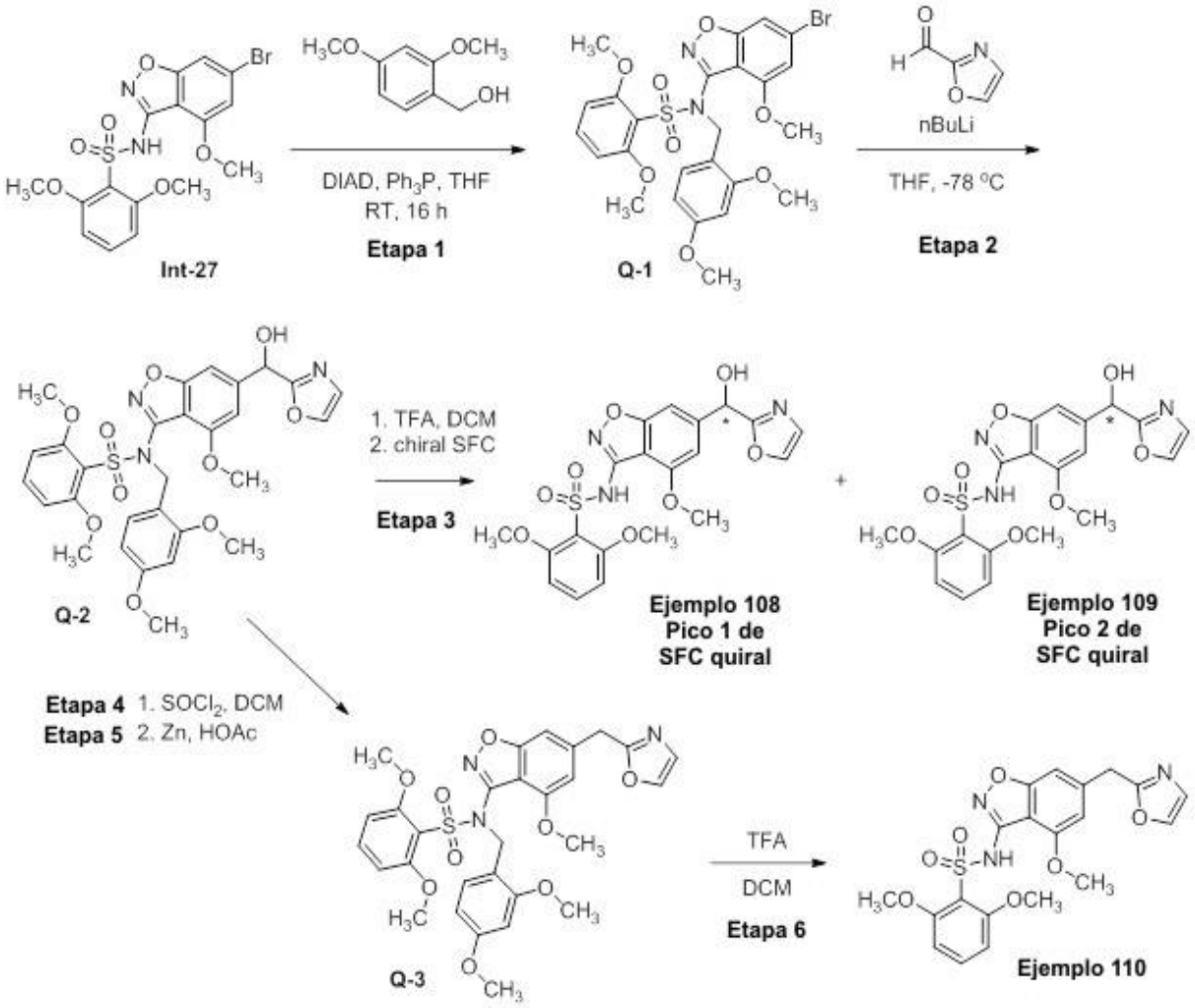
Ejemplo 109: Preparación de *N*-{6-[(*R)-hidroxi(1,3-oxazol-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida de acuerdo con el Esquema Q.**



Ejemplo 110: Preparación de 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida de acuerdo con el Esquema Q.



Esquema Q:



Etapa 1: Síntesis de *N*-(6-bromo-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-*N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (Q-1)

A una solución de *N*-(6-bromo-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida (**Int-27**) (15 g, 34 mmoles) en THF (300 mL) y 2,4-dimetoxibencil alcohol (8.54 g, 50.8 mmoles), PPh_3 (22.2 g, 84.6 mmoles) se agregó DIAD (13.7 g, 67.7 mmoles) por goteo a 0 °C. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL), se lavó con agua (150 mL), salmuera, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera nuevamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El

solvente se eliminó bajo presión reducida para dar una mezcla que se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con 60%-70% EtOAc en éter de petróleo para dar el producto sin purificar con algo de óxido de trifenilfosfina restante. El sólido sin purificar se recristalizó de MeOH para dar *N*-(6-bromo-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-*N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Q-1**) (8.0 g, 40% rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de *rac-N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-*N*-{6-[hidroxi(1,3-oxazol-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (Q-2)

A una solución de *N*-(6-bromo-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-*N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Q-1**) (500 mg 0.843 mmoles) en THF (9.5 mL) se agregó n-BuLi (0.506 mL de una solución de 2.5 M en hexanos, 1.26 mmoles) por goteo a −78 °C bajo una atmósfera de argón. Después de 30 min a −78 °C, oxazol-2-carbaldehído (123 mg 1.26 mmoles) se agregó como una solución en THF (0.5 mL). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó 16 h. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (20 mL). La capa acuosa se extrajo con dos porciones de EtOAc (2 x 20 mL). El extracto combinado se dejó lavar con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con 100% EtOAc para dar *rac-N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-*N*-{6-[hidroxi(1,3-oxazol-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Q-2**) (150 mg, 29% rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 3: Síntesis de *N*-{6-[(*S)-hidroxi(1,3-oxazol-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida (Ejemplo 108) y *N*-{6-[(*R**)-hidroxi(1,3-oxazol-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida (Ejemplo 109)**

Una solución de *rac-N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-*N*-{6-[hidroxi(1,3-oxazol-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Q-2**) (150 mg 0.245 mmoles) en TFA (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se observó una solución rosa, y la mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se pre-

purificó por cromatografía instantánea eluyendo con EtOAc /MeOH 10:1 para dar una mezcla racémica de los Ejemplos 108 y 109 que se sometieon a purificación SFC quiral. Los compuestos se separaron entre sí utilizando a Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D., columna 3um con una fase móvil que consiste de CO_2 (A) y etanol con 0.05% DEA (B). La elución de gradiente de 5% a 40% de B en 4 min y se mantuvo 40% B durante 2.5 min, entonces 5% de B durante 1.5 min. Después de la separación de SFC quiral se obtuvo 20 mg de cada producto. Pico 1 = **Ejemplo 108** ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 7.45 (br. t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 5.93 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), se pierde el pico de NH sulfonamida; *m/z* 462.0 $(M+H)^+$. Pico 2 = **Ejemplo 109** ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.26 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.78 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 5.95 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), se pierde el pico de NH sulfonamida NH; *m/z* 462.0 $(M+H)^+$.

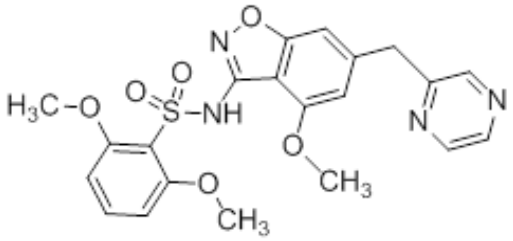
Etapas 4 y 5: Síntesis de *N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1,3-oxazol-2-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (Q-3)

A una solución de *rac*-*N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-*N*-{6-[hidroxi(1,3-oxazol-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Q-2**) (150 mg 0.245 mmoles) en DCM (5 mL) se agregó cloruro de tionilo (290 mg 2.44 mmoles) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 h mientras se formó una solución de amarillo pálido. La reacción se completó por TLC y la mezcla se extinguió con agua (20 mL) y se extrajeron con DCM (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el cloruro secundario (150 mg, aceite amarillo) que se utilizó en la siguiente Etapa sin purificación adicional. A una solución del cloruro secundario (150 mg, 0.238 mmoles) en HOAc (5 mL) se agregó polvo de zinc (467 mg 7.14 mmoles) a temperatura ambiente. Se dejó agitar a temperatura ambiente de reacción durante 1 h. La reacción se completó por TLC y la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró. El filtrado se ajustó a pH 7- 8 utilizando Na_2CO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía instantánea para dar *N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1,3-oxazol-2-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Q-3**) (80 mg) as aceite amarillo.

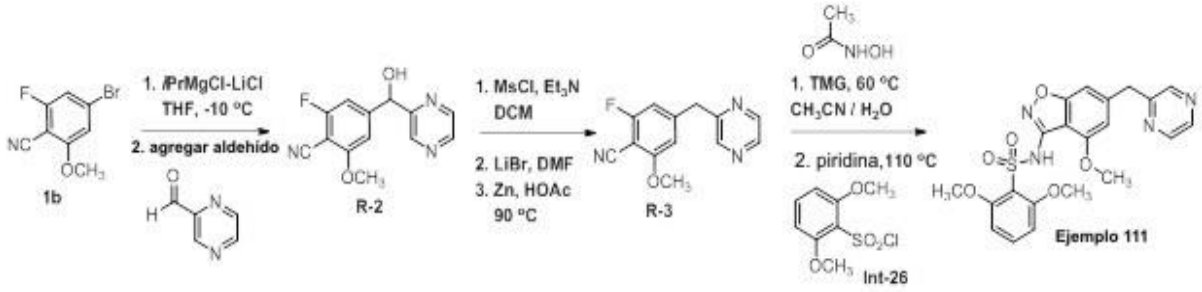
Etapa 6: Síntesis de 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida (Ejemplo 110)

Una solución de *N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1,3-oxazol-2-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Q-3**) (80 mg 0.13 mmoles) en TFA (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró y pre-purificó por cromatografía instantánea eluyendo con EtOAc/MeOH 10:1. El producto sin purificar obtenido se purificó además por HPLC prep. y las fracciones purificadas se congelaron y liofilizaron para dar 10 mg de un producto aún contaminado mediante una impureza como se determinó por ^{1}H NMR. Esta muestra además se purificó mediante TLC prep. para dar 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida (**Ejemplo 110**) (5 mg, 8.4% rendimiento) como un sólido blanco. *m/z* 446.0 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.87 (s, 1H), 7.43 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.72 (d, *J*=8.5 Hz, 3H), 4.34 - 4.11 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.81 (s, 7H).

Ejemplo 111: Preparación de 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(pirazin-2-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida de acuerdo con el Esquema R.



Esquema R:



Etapa 1: Síntesis de 2-fluoro-4-[hidroxi(pirazin-2-il)metil]-6-metoxibenzonitrilo (R-2).

Un frasco de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL se equipó con un termómetro, una barra agitadora, y una entrada de nitrógeno. El frasco se cargó con 4-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (**1b**) (4.00 g, 17.4 mmoles) y 100 mL THF anhidro. El frasco se tapó con un tapón de septo, se enjuagó con una atmósfera de nitrógeno, y se enfrió a -20 °C (baño *con* hielo/MeOH). *i*PrMgCl-LiCl (17.5 mL de 1.3 M, 22.8 mmoles) se agregó por goteo, mientras mantuvo la temperatura debajo de -15 °C. La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 1 h. Entonces, se agregó pirazina-2-carboxaldehído (2.95 g, 1.57 mmoles) como una solución en 20 mL THF anhidro mientras mantuvo la temperatura bajo -10 °C. La reacción resultante se agitó a -10 °C durante 1 h y luego se extinguió con 4 N HCl (10 mL). La mezcla de reacción de extinción se dividió entre EtOAc (200 mL) y agua (200 mL). La fase orgánica separada, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc nuevamente (1 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de 20 - 100% EtOAc en heptano para dar 2-fluoro-4-[hidroxi(pirazin-2-il)metil]-6-metoxibenzonitrilo (**R-2**) (2.6 g, 58% rendimiento) como una goma. *m/z* 260.0 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.57 (br. s, 1H), 3.94 (s, 3H).

Etapas 2-4: Síntesis de 2-fluoro-6-metoxi-4-[(pirazin-2-il)metil]benzonitrilo (R-3).

A una solución de 2-fluoro-4-[hidroxi(pirazin-2-il)metil]-6-metoxibenzonitrilo (**R-2**) (145 mg, 0.559 mmoles) y Et_3N (0.120 mL, 0.861 mmoles) en THF anhidro (10 mL) a 0 °C se agregó cloruro de metansulfonilo (0.050 mL, 0.64 mmoles). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL), se lavó con agua (1 x 30 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 x 30 mL). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una mezcla de mesilato sin purificar (173 mg, 0.513 mmoles) y LiBr (137 mg, 1.58 mmoles) en DMF anhidro (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica separada, se lavó con agua (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea se logró utilizando un gradiente de 0 - 100% EtOAc en heptano para dar 72

mg (44%) del bromuro secundario. El bromuro secundario (43 mg, 0.13 mmoles) y polvo de zinc (90 mg, 1.4 mmoles) se agotaron a 80 °C en HOAc (2 mL) durante 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica entonces se lavó con salmuera (1 x 50mL) y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración a sequedad, el producto se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 0 - 100% EtOAc en heptano para dar 10 mg (31%) de 2-fluoro-6-metoxi-4-[(pirazin-2-il)metil]benzonitrilo (**R-3**) (10 mg, 31% rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (br. s, 3H), 6.74 - 6.69 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.94 (s, 3H); *m/z* 244.0 $(M+H)^+$.

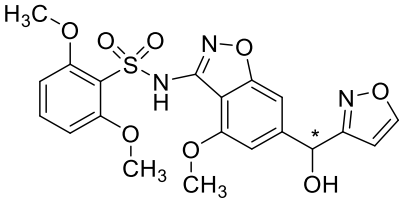
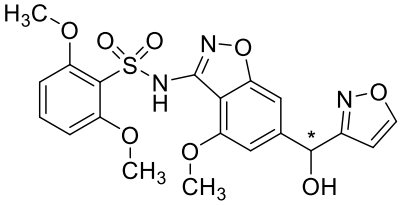
Etapas 5-6: Síntesis de 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(pirazin-2-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida (Ejemplo 111).

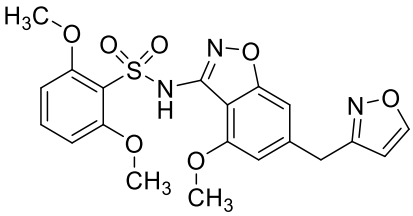
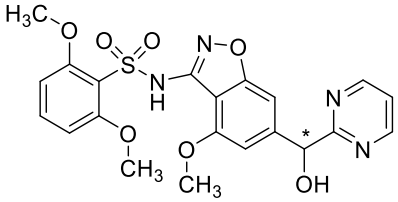
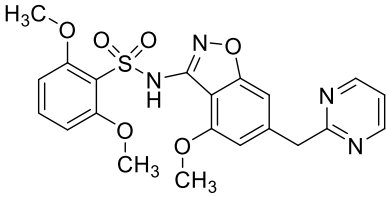
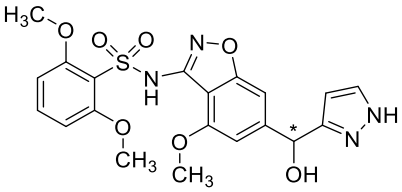
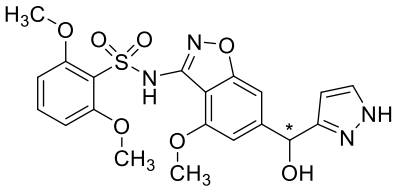
A una mezcla de 2-fluoro-6-metoxi-4-[(pirazin-2-il)metil]benzonitrilo (**R-3**) (178 mg, 0.732 mmoles) y *N*-hidroxiacetamida (165 mg, 2.20 mmoles) en CH_3CN (5 mL) y agua (0.5 mL) se agregó 1,1,3,3-tetrametiloguanidina (0.55 mL, 4.4 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 16 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, y el residuo resultante se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica separada, y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con EtOAc (50mL). Y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 40 - 100% EtOAc en heptano. Esto dio 82 mg (44%) de la amina intermedia como un aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.60 - 8.55 (m, 1H), 8.51 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.87 (br. s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); *m/z* 257.1 $(M+H)^+$. La amina (73 mg, 0.28 mmoles) a partir de la reacción anterior se trató con cloruro de 2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonilo (**Int-26**) (100 mg, 0.43 mmoles) y piridina (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h. Entonces, el cloruro de 2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonilo adicional (**Int-26**) (50 mg, 0.21 mmoles) se agregó y calentó a 110 °C se continuo durante 1 h adicional. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y 2N HCl (20 mL). La fase orgánica separada, se secó sobre Na_2SO_4, y se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 20 - 100% EtOAc en heptano seguida por un segundo gradiente de 0 - 20% 2-PrOH en EtOAc para dar 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-

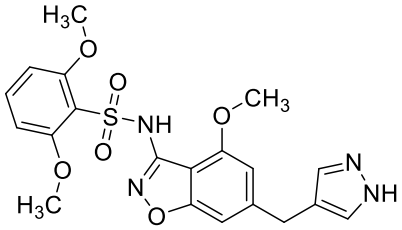
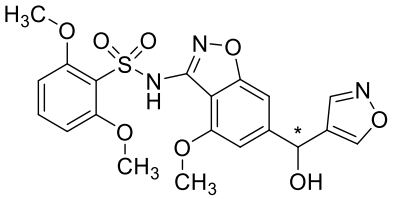
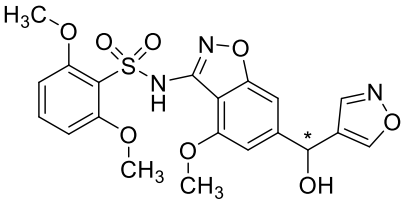
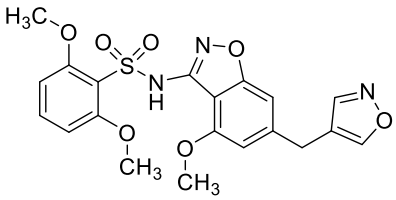
(pirazin-2-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida **(Ejemplo 111**) (44 mg, 34% rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 8.50 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 6H); *m/z* 456.8 $(M+H)^+$.

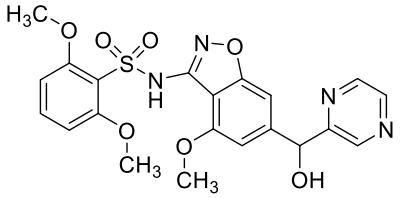
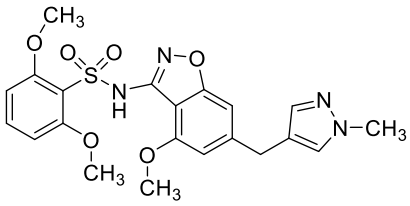
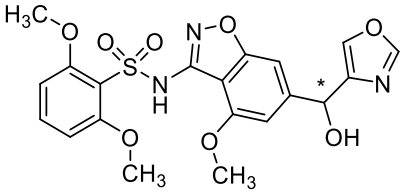
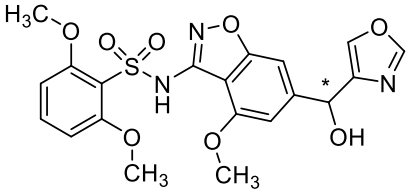
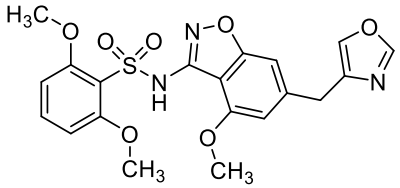
Los Ejemplos en la Tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los métodos utilizados para la síntesis 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(pirazin-2-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida (**Ejemplo 111**). Los siguientes Ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que un experto en la técnica sería capaz de realizar. Si es necesario, la separación de las mezclas regioisoméricas se llevó a cabo bajo los Métodos estándar conocidos en la técnica, tales como SFC o HPLC, y se condujeron en cualquier Etapa adecuada en la secuencia sintética.

Tabla 19:

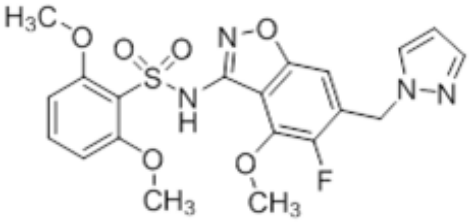
Ejemplo	Nombre y estructura	Analítica	Notas
112	 *N*-{6-[(*S**)-hidroxi(1,2-oxazol-3-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida, Isómero-A	^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.58 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.47 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (s, 6H); *m/z* 462.2 $[M+H]^+$.	Enantiómero sencillo, estereoquímica absoluta desconocida; Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D., columna 3 µm. Fase Móvil A: CO_2 B:iso-propanol (0.05% DEA); Esquema Q
113	 *N*-{6-[(*R**)-hidroxi(1,2-oxazol-3-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida, Isómero-B	^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.58 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.47 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (s, 6H); *m/z* 462.0 $[M+H]^+$.	Enantiómero único, estereoquímica absoluta desconocida; 2nd Pico en Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D., 3 µm columna. Fase Móvil A: CO_2 B:iso-propanol (0.05% DEA); Esquema Q

114	 *N*-(6-(isoxazol-3-ilmetil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.48 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.86 (s, 6H); *m/z* 446.2 $[M+H]^+$.	Esquema Q
115	 *N*-{6-[(*S**)-hidroxi(pirimidin-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.74 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.61 (br. s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.83 (s, 6H); *m/z* 472.7 $[M+H]^+$.	Enantiómero único, estereoquímica absoluta desconocida; 2nd Chiralpak Cel OD-3 150×4.6mm I.D., 3 µm Fase Móvil: A: CO_2 B: 2-PrOH (0.1% Etanolamina) Esquema Q
116	 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (br. s, 1H), 8.75 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.48 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 6H); *m/z* 456.8 $[M+H]^+$	Esquema Q pero utilizando cat. $Pd[PPh_3]_4$ y Et_2Zn en DMF para la etapa desclorinación.
117	 *N*-{6-[(*S**)-hidroxi(1*H*-pirazol-3-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida, Isómero A	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 7.50 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 6H); *m/z* 461.0 $[M+H]^+$	Enantiómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Pico 1 en Chiralpak AY-3 100×4.6mm I.D., 3 µm Fase Móvil: A: CO_2 B:iso-propanol (0.05% DEA). Esquema Q
118	 *N*-{6-[(*R**)-hidroxi(1*H*-pirazol-3-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida, Isómero B	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 7.35 - 7.59 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.12 (br. s, 1H), 5.83 (br. s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 6H); *m/z* 461.0 $[M+H]^+$	Enantiómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Pico 2 en Chiralpak AY-3 100×4.6mm I.D., 3 µm Fase Móvil: A: CO_2 B:iso-propanol (0.05% DEA). Esquema Q

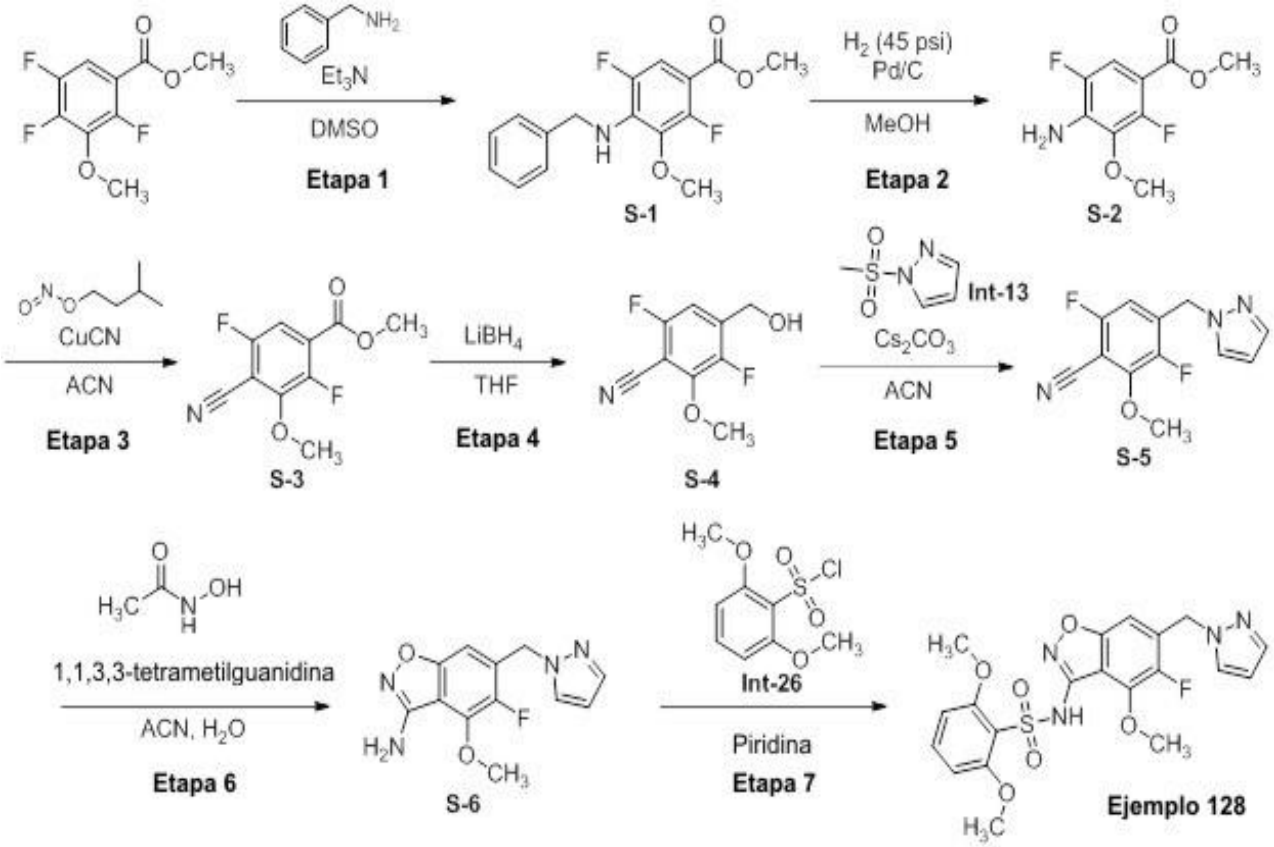
119	 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(1H-pirazol-3-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.55 (br. s, 1H), 7.49 (br. t, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 - 6.66 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.86 (s, 6H); *m/z* 445.0 $[M+H]^+$	Esquema Q
120	 *N*-{6-[(*S**)-hidroxi(1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida, Isómero A	^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.48 (br. t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (br. d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.86 (s, 6H); *m/z* 461.7 $[M+H]^+$	Enantiómero único, estereoquímica absoluta desconocida; 1st Pico en Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D., 3 µm Fase Móvil: A: CO_2 B: etanol (0.05% DEA) Esquema Q
121	 *N*-(6-(hidroxi(isoxazol-4-il)metil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3- *N*-{6-[(*R**)-hidroxi(1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida, Isómero B	^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.48 (br. t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (br. d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.86 (s, 6H); *m/z* 461.8 $[M+H]^+$	Enantiómero único, estereoquímica absoluta desconocida; 2nd Pico en Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D., 3 µm Fase Móvil: A: CO_2 B: etanol (0.05% DEA) Esquema Q
122	 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(1,2-oxazol-4-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.48 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.86 (s, 6H); *m/z* 446.2 $[M+H]^+$	Esquema Q

123	 *rac-N*-{6-[hidroxi(pirazin-2-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (br. s, 1H), 8.55 (br. s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.38 (t, *J*=8.50 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 6H); *m/z* 473.2 $[M+H]^+$	Esquema P
124	 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}bencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.46 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.83 (s, 3H); m/z 459.1 $[M+H]^+$	Esquema R
125	 *N*-{6-[(*S**)-hidroxi(1,3-oxazol-4-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 (br. t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.03 (br. s, 1H), 6.81 (br. s, 1H), 6.68 (br. d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (br. s, 6H); m/z 461.7 $[M+H]^+$	Enantiómero único, estereoquímica absoluta desconocida. 1st Pico en Chiralpak IG-3 50×4.6mm I.D., 3 µm Fase Móvil: A: CO2 B:metanol(0.05% DEA) Isocrático: 40% B. Esquema Q
126	 *N*-{6-[(*R**)-hidroxi(1,3-oxazol-4-il)metil]-4-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85 (s, 6H); m/z 461.7 $[M+H]^+$	Enantiómero único, estereoquímica absoluta desconocida. 2nd Pico en Chiralpak IG-3 50×4.6mm I.D., 3 µm Fase Móvil: A: CO2 B:metanol(0.05% DEA) Isocrático 40% B. Esquema Q
127	 2,6-dimetoxi-*N*-[4-metoxi-6-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 - 6.72 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.00 (d, *J*=2.7 Hz, 5H), 3.81 (s, 6H); m/z 445.8 $[M+H]^+$	Esquema Q

Ejemplo 128: Preparación de *N*-{5-fluoro-4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida de acuerdo con el Esquema S.



Esquema S:



Etapa 1: Síntesis de metilo 4-(bencilamino)-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato (S-1).

Una solución de bencilamina (38.0 mL, 347 mmoles), 2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoato de metilo (51.0 g, 232 mmoles), y trietilamina (161 mL, 1160 mmoles) en DMSO (500 mL) se calentó a 100 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura

ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 5/1 pet. éter/acetato de etilo) para dar 4-(bencilamino)-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato de metilo (**S−1**) (41 g, 57% rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS *m/z* 308.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7.43 - 7.20 (m, 6H), 4.74 (br s, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 6H).

Etapa 2: Síntesis de 4-amino-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato de metilo (S-2).

Una solución de 4-(bencilamino)-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato de metilo (**S-1**) (41 g, 133 mmoles) en metanol (500 mL) se trató con Pd/C (7.0 g) y se agitó a 50 °C bajo hidrógeno (45 psi) durante 48 horas. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y el filtrado concentrado para dar 4-amino-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato (**S-2**) (28.0 g, 96% rendimiento) de metilo como un sólido blanquecino. LCMS *m/z* 217.9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (dd, *J*=6.3, 11.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 3.77 (d, *J*=1.1 Hz, 6H).

Etapa 3: Síntesis 4-ciano-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato de metilo (S-3)

Una suspensión de 4-amino-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato de metilo (**S-2**) (28.0 g, 129 mmoles) y cianuro de cobre(I) (34.6 g, 387 mmoles) en CH_3CN (1 L) se calentó a 65 °C. Nitrito de isoamilo (22.7 g 193 mmoles) se agregó por goteo y la reacción se agitó a 65 °C durante 1h. El análisis por LCMS mostró algo del material de inicio permaneció y se agregó nitrito adicional de isoamilo (15.1 g 129 mmoles). La reacción se calentó a 65 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 0 - 50% EtOAc en heptano para dar 4-ciano-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato de metilo (**S-3**) (14.0 g, 47% rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7.36 (dd, *J*=4.8, 8.4 Hz, 1H), 4.21 (d, *J*=3.1 Hz, 3H), 3.97 (s, 3H).

Etapa 4: Síntesis de 3,6-difluoro-4-(hidroximetil)-2-metoxibenzonitrilo (S-4)

A una solución de 4-ciano-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato de metilo (**S-3**) (14 g 62 mmoles) en THF (400 mL) se agregó $LiBH_4$ (20 g, 92 mmoles) lentamente a 0 °C. Después de que se completó la adición, la reacción se lavó a temperatura ambiente y luego se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extinguió por la adición lenta de H_2O (100 mL) y los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 300 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y $NaHCO_3$ saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Después de eliminar el solvente, 3,6-difluoro-4-(hidroximetil)-2-metoxibenzonitrilo (**S-4**) (10 g, 81%) se obtuvo como un sólido amarillo. Este material se tomó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7.06 (dd, *J*=4.8, 8.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.17 (d, *J*=3.3 Hz, 3H), 2.48 (br s, 1H).

Etapa 5: Síntesis de 3,6-difluoro-2-metoxi-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (S-5)

A una solución de 3,6-difluoro-4-(hidroximetil)-2-metoxibenzonitrilo (**S-4**) (10 g, 50 mmoles) y 1-(metanosulfonil)-1*H*-pirazol (**Int-13**) (8.8 g, 60 mmoles) en CH_3CN (500 mL) se agregó Cs_2CO_3 (24.5 g, 75.3 mmoles) se agitó a 70 °C durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que el material inicial se consumió. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Después el filtrado se concentró, el residuo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 20 – 50% EtOAc en éter de petróleo para dar 3,6-difluoro-2-metoxi-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**S-5**) (8.4 g, 67% rendimiento) como una goma amarilla. LCMS *m/z* 250.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.40 (m, 1H), 6.76 (dd, *J*=5.0, 9.1 Hz, 1H), 6.33 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.49 (d, *J*=1.1 Hz, 2H), 4.13 (d, *J*=3.2 Hz, 3H).

Etapa 6: Síntesis de 5-fluoro-4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (S-6)

A una solución de 3,6-difluoro-2-metoxi-4-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]benzonitrilo (**S-5**) (8.4 g, 34 mmoles) y *N*-hidroxiacetamida (7.6 g, 100 mmoles) en CH_3CN (400 mL) y agua (80 mL) se agregó 1,1,3,3-tetrametiloguanidina (23 g, 200 mmoles) lentamente. La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió y se concentró para eliminar

el CH_3CN. Un sólido amarillo precipitado de la solución que se lavó con agua y luego una mezcla de 10% EtOAc en éter de petróleo. El sólido amarillo pálido resultante se filtró para dar 5-fluoro-4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**S-6**) (6.1 g, 69% rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS *m/z* 262.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7.59 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.35 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.23 (tt, *J*=5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H).

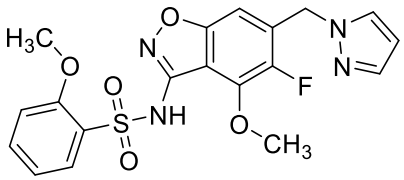
Etapa 7: Síntesis de *N*-{5-fluoro-4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (Ejemplo 128)

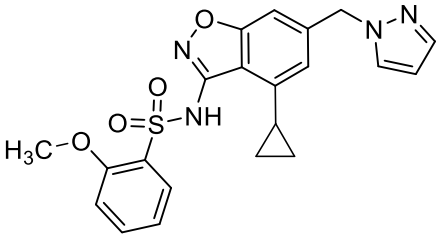
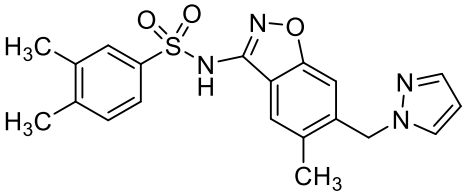
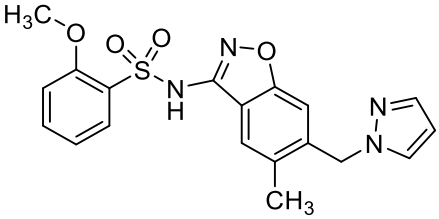
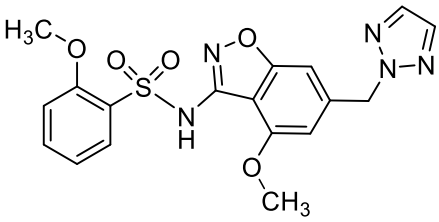
A una solución de 5-fluoro-4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-amina (**S-6**) (6.1 g, 23 mmoles) en piridina (100 mL) se agregó cloruro de 2,6-dimetoxibencenesulfonilo (**Int-26**) (6.1 g, 26 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con 10% MeOH en DCM para dar sin purificar el **Ejemplo 128** (8 g) como un sólido amarillo. Una suspensión del sólido amarillo en CH_3CN (100 mL) se sometió a reflujo durante 10 min. Más de los sólidos restantes. De modo que, CH_3CN adicional (500 mL) se agregó en 100 mL, se incrementaron hasta que el sólido se disolvió completamente. La solución se dejó enfriar durante 5 min y MTBE (400 mL) se agregó bajo agitación vigorosa. Los sólidos blancos comenzaron a formarse, y la mezcla se concentró en 1/3 volumen y la solución se agitó vigorosamente a 20 °C durante 18h. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con heptano, y se secó bajo vacío para dar 3.2 g (30%) del **Ejemplo 128** como un sólido blanco. El filtrado se concentró para dar 4.7 g del producto sin purificar del **Ejemplo 128** como un sólido amarillo el cual se purificó aún más como se describe en lo siguiente. Los 4.7 g se re-purificaron por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 0 – 20% EtOAc en DCM para dar 3 gramos de un sólido blanco que se disolvió en CH_3CN (10 mL) y MTBE (25 mL). La solución incolora se agitó hasta que se enturbió y un sólido blanco se precipitó. El sólido blanco se recolectó por filtración y se lavó con MTBE (3 x 5 mL). Este lote de sólido blanco se combinó con el lote de 3.2 g y el sólido combinado se suspendió en CH_3CN (30 mL) y luego se calentó una disolución. MTBE (60 mL) se agregó gradualmente y un sólido blanco precipitado de la solución. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se

concentró a un volumen total de 30 mL. El sólido blanco resultante se recolectó por filtración y se lavó con MTBE (3 x 10 mL), se secaron en un horno al vacío a 60 °C durante 6 h para dar *N*-{5-fluoro-4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 128**) (5.3 g, 49% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (br. s, 1H), 7.86 (br. s, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 2H), 6.90 (br. d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.78 (br. d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.31 (br. s, 1H), 5.50 (br. s, 2H), 4.04 (br. s, 3H), 3.76 (s, 6H); *m/z* 463.0 $[M+H]^+$.

Los Ejemplos en la Tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los métodos utilizados para la Síntesis de *N*-{5-fluoro-4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 128**), *N*-{4-etil-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2,6-dimetoxibenceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 95**), 5-etil-2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 01**), 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 02**), y 2,6-dimetoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida (**Ejemplo 03**), y los métodos de formación de sulfonamidas generales A-D. Los siguientes Ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos a los procedimientos ejemplificados que alguien que es experto en la técnica sería capaz de realizar.

Tabla 20:

Número de Ejemplo	Nombre de la Estructura/IUPAC	Datos analíticos	Método de Formación de Sulfonamida
129	 *N*-{5-fluoro-4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2-metoxibenceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (br s, 1H), 7.86 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.62 (br t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.08 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 6.31 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.03 (d, *J*=3.0 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H);	**D**

130	 *N*-{4-ciclopropil-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}-2-metoxibenceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (br s, 1H), 7.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.49 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.23 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 6.29 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.76 (br s, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 2H), 0.80 - 0.66 (m, 2H); *m/z* 425.1 $(M+H)^+$	**D**
131	 3,4-dimetil-*N*-{5-metil-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.14 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.29 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); *m/z* 397.0 $(M+H)^+$	**A**
132	 2-metoxi-*N*-{5-metil-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.58 (br s, 1H), 7.84 (dd, J=1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.2 Hz, 2H), 7.59 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.31 (t, J=2.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); m/z 399.0 (M+H)+	**A**
133	 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (br s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.80 (dd, *J*=1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.18 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.08 (br t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); *m/z* 416.1 $(M+H)^+$	**D**

<u>Ensayo Biológico Sección 1</u>

Protocolo de Ensayo KAT:

A. Preparación del Compuesto

1. Prepare 10 mM de soluciones en existencias en 100 % DMSO del material sólido

2. Dilución serial de 10 mM, 1mM o 0.1mM existencias de compuesto 3-veces en 100% DMSO durante la respuesta de dosis de 11-puntos

B. Preparación de Reactivo

1. Preparar un amortiguador de ensayo 1x que contiene Tris HCL 10 mM pH 8.0, 2.5 mM NaCl, 0.5mM EDTA, 0.005% BSG y 0.02% Tween-20

2. Diluir péptido de histona (CPC Scientific) y AcCoA (Sigma) junto con el amortiguador de ensayo a 2x.

3. Diluir enzima KAT en amortiguador de ensayo a 2x.

C. Reacción de enzima

1. Condiciones de reacción final para cada ensayo KAT en un volumen de reacción de ensayo de 20ul:

i. KAT5 25 nM, 1 uM AcCoA, 2 uM H4 1-21 péptido, reacción de 30-minutos

ii. KAT6A 15 nM, 1 uM AcCoA, 2 uM H3 1-21 péptido, reacción de 45-minutos

iii. KAT6B 25 nM, 1 uM AcCoA, 2 uM H3 1-21 péptido, reacción de 60-minutos

iv. KAT7 12.5 nM, 1 uM AcCoA, 2 uM H3 1-21 péptido, reacción de 45-minutos

v. KAT8 15 nM, 1 uM AcCoA, 2 uM H3 1-21 péptido, reacción de 45-minutos

2. Agregar 0.5 ul del compuesto diluido a la placa de ensayo (placas de polipropileno de 384-pozos de fondo en V) o 0.5 ul de DMSO para pozos de control.

3. Agregar 10 ul de 2x mezcla de péptido de histona/2x AcCoA en la placa de ensayo.

4. Agregar 10 ul de enzima 2x en la placa de ensayo.

5. Detener la reacción después del tiempo indicado con la adición de 2 ul de ácido fórmico al 5%

6. Cada reacción se analizó utilizando espectrometría de masas de tiempo de vuelo de desorción/ionización de monocapa autoensamblada (Mrksich, Milan (2008) Mass Spectrometry of Self-Assembled Monolayers: A New Tool for Molecular Surface Science ACS Nano 2008 2 (1), 7-18; SAMDI Tech, Inc. (Chicago, IL)).

7. El área bajo la curva (AUC) se determinó tanto para el sustrato como para los picos de producto para KAT5 en M.W. 2561 [sustrato + H]$^+$ y 2603

[producto + H]$^+$ con una tolerancia +/- 1 Da, respectivamente.

8. El área bajo la curva (AUC) se determinó tanto para los picos de sustrato como del producto para KAT6A, KAT6B, KAT7 y KAT8 a M.W. 2723 [sustrato + H]$^+$ y 2765 [Producto+ H]$^+$ con un tolerancia Da +/- 1 respectivamente.

9. La conversión porcentual al producto se calculó mediante: $AUC_{Product}/(AUC_{substrate} + AUC_{Product})$.

D. Análisis de datos

1. Los valores de IC_{50} se determinaron ajustando la conversión en % en cada concentración de inhibidor en la ecuación de IC_{50} de 4-parámetros utilizando el software de ajuste de curvas patentado por Pfizer.

2. Los valores de K_i se determinaron ajustando la conversión en % en cada concentración de inhibidores en la ecuación de Morrison para los inhibidores de la competencia de ligadura firme, utilizando el software de ajuste de curvas patentado por Pfizer.

Materiales

Las enzimas KAT se expresaron utilizando un sistema de expresión de baculovirus y purificado en Pfizer, la Jolla. Histona H3 (1-21) péptido (ARTKQTARKSTGGKAPRKQLA,SEQ ID NO:3) e Histona H4 (1-21) péptido (SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKV) se compró CPC Scientific (Sunnyvale, CA). Coenzima de acetilo A de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Todos los otros reactivos bioquímicos se compraron a Sigma-Aldrich o ThermoFisher Scientific (Waltham, MA).

Reacciones KAT

Los ensayos KAT se realizaron a temperatura ambiente en amortiguador de ensayo que contienen 1 µM AcCoA, 2 µM péptido de histona, 10 mM Tris HCL pH 8.0, 2.5 mM NaCl, 0.5mM EDTA, 0.005% BSG y 0.02% Tween-20. 10 ul de 2x una mezcla de péptido de histona/AcCoA se agregó a la placa de ensayo de polipropileno de 384 pozos de fondo en V que contienen 0.5 ul del compuesto de prueba serialmente diluido en 100% sulfóxido de dimetilo (DMSO). Al inicio a la reacción, se agregó 10 ul de 2x solución de enzima en la placa de ensayo. Los ensayos KAT se terminaron después de 30-60 minutos con la adición de 2 ul de 5% ácido fórmico. Todos los ensayos utilizaron histona H3 (1-21)

excepto el péptido por el ensayo KAT5 el cual utiliza el péptido de histona H4 (1-21). La concentración de enzima final para cada KAT fue como sigue: KAT5, 25 nM; KAT6A, 15 nM; KAT6B, 25 nM; KAT7, 12.5 nM; KAT8 15 nM. Cada reacción se analizó utilizando espectrometría de masa de tiempo de vuelo de desorción/ionización de monocapa autoensamblada (Mrksich, Milan (2008) Espectrometría de Masa de Monocapa autoensamblada: A New Tool for Molecular Surface Science ACS Nano 2008 2 (1), 7-18; SAMDI Tech, Inc. (Chicago, IL)).

Procesamiento y Análisis de Datos

El área bajo la curva (AUC) para ambos de los picos de sustrato y producto se determinó por KAT5 a M.W. 2561 [sustrato + H]$^+$ y 2603 [Producto + H]$^+$ con una tolerancia +/- 1 Da, respectivamente. El área bajo la curva (AUC) para ambos de los picos de sustrato y el producto se determinó por KAT6A, KAT6B, KAT7 y KAT8 a M.W. 2723 [Substrato + H]$^+$ y 2765 [Producto + H]$^+$ con una tolerancia Da +/- 1, respectivamente. La conversión porcentual al producto se calculó mediante: $AUC_{Produ}C_t/(AUC_{Substrate} + AUC_{Produ}C_t)$. Los valores IC50 se determinaron ajustando la conversión en % en cada concentración del inhibidor a la ecuación IC50 de parámetro 4 el software de ajuste de curvas propiedad de Pfizer. Los valores Ki se determinaron ajustando la conversión en % en cada concentración inhibidor en la ecuación Morrison para los inhibidores de competencia de ligadura firme, utilizando el software de ajuste de curvas patentado por Pfizer.

Se proporcionan KAT6a y KAT6b Ki's en la Tabla 21 y KAT5, se proporcionan KAT7, y KAT8 Ki's en la Tabla 22 siguiente.

Tabla 21:

Ejemplo No.	KAT6a K_i a 1 µM AcCoA (nM)	KAT6a K_i a 10 µM AcCoA (nM)	KAT6b K_i a 1 µM AcCoA (nM)	KAT6b K_i a 25 µM AcCoA (nM)
1	0.55	0.43	0.68	1.14
2	46.9	N/D	50.4	N/D
3	3.79	1.54	8.63	N/D
4	10.3	N/D	60.8	N/D
5	1.11	1.38	2.68	N/D
6	1.50	2.32	2.50	N/D
7	21.0	N/D	28.3	N/D

8	1.54	3.23	5.74	6.63
9	0.74	0.83	0.42	1.55
10	2.72	4.65	2.27	N/D
11	2.86	5.57	14.6	N/D
12	1.82	1.70	1.88	2.14
13	17.7	N/D	N/D	N/D
14	1.12	0.49	N/D	1.05
15	0.65	0.35	N/D	0.60
16	1.27	0.64	N/D	1.73
17	0.70	0.51	N/D	1.21
18	0.83	0.38	N/D	0.96
19	2.18	N/D	N/D	3.44
20	0.34	0.87	1.78	4.08
21	1.23	N/D	N/D	1.14
22	16.5	N/D	13.2	N/D
23	1.22	1.24	0.87	1.34
24	1.01	0.46	N/D	1.89
25	2.74	1.83	N/D	4.46
26	8.01	3.16	N/D	12.7
27	1.17	0.68	N/D	2.39
28	4.40	N/D	N/D	5.06
29	0.53	N/D	N/D	1.40
30	60	N/D	N/D	N/D
31	0.32	N/D	N/D	0.89
32	1.4	N/D	N/D	2.1
33	3.1	N/D	N/D	N/D
34	30	N/D	N/D	4.2
35	15	N/D	N/D	N/D
36	17	N/D	N/D	N/D
37	17	N/D	N/D	N/D
38	16	N/D	N/D	N/D
39	0.74	N/D	N/D	0.26
40	0.47	N/D	N/D	N/D
41	0.36	N/D	N/D	0.36
42	0.72	N/D	N/D	0.48
43	3.6	N/D	N/D	N/D
44	12	N/D	N/D	43
45	2.28	N/D	2.11	1.55
46	32.9	13.1	N/D	N/D
47	1.14	0.49	N/D	1.32
48	14.9	6.51	N/D	N/D
49	9.77	4.14	N/D	N/D
50	0.46	0.40	N/D	0.98
51	2.71	1.67	N/D	4.13

52	14.6	7.32	N/D	N/D
53	16.1	8.78	N/D	N/D
54	57.0	38.0	N/D	N/D
55	291	178	N/D	N/D
56	14.9	7.31	N/D	N/D
57	16.0	N/D	N/D	N/D
58	11.1	5.23	N/D	N/D
59	13.0	6.25	N/D	N/D
60	9.81	4.64	N/D	N/D
61	0.95	0.92	N/D	1.56
62	9.64	3.90	N/D	N/D
63	15.8	10.9	N/D	N/D
64	25.3	11.0	N/D	N/D
65	6.04	4.44	N/D	12.1
66	95.4	65.6	N/D	N/D
67	20.0	10.2	N/D	N/D
68	14.9	10.5	N/D	N/D
69	N/D	9.10	N/D	N/D
70	2.28	3.27	N/D	1.90
71	1.18	1.17	N/D	2.81
72	2.86	2.36	N/D	6.97
73	2.31	1.70	N/D	1.36
74	24.8	13.6	N/D	0.00
75	9.13	6.42	N/D	13.8
76	7.89	3.62	N/D	60.1
77	8.56	11.89	N/D	29.6
78	5.64	5.73	N/D	26.0
79	5.11	4.98	N/D	4.27
80	15.6	5.32	N/D	N/D
81	18.2	9.96	N/D	N/D
82	16.9	12.2	N/D	N/D
83	13.7	7.76	N/D	N/D
84	7.86	5.61	N/D	12.3
85	13.3	8.77	N/D	N/D
86	28.9	7.11	N/D	N/D
87	38.6	N/D	133	N/D
88	682	N/D	N/D	N/D
89	6.50	N/D	12.4	N/D
90	0.46	0.80	1.63	N/D
91	0.38	0.75	1.30	1.38
92	1.07	0.45	N/D	2.73
93	0.64	1.02	1.20	2.33
94	5.15	N/D	N/D	2.50
95	9.88	N/D	N/D	8.35

96	1.58	N/D	N/D	3.67
97	1.10	N/D	N/D	2.74
98	0.35	0.66	1.23	2.82
99	N/D	N/D	N/D	N/D
100	40.3	N/D	58.3	N/D
101	N/D	N/D	N/D	N/D
102	N/D	N/D	N/D	N/D
103	0.30	0.51	N/D	N/D
104	6.11	3.89	N/D	N/D
105	3.08	6.28	N/D	N/D
106	35	N/D	N/D	N/D
107	1.7	2.6	N/D	2.9
108	72	N/D	N/D	N/D
109	44	N/D	N/D	N/D
110	2.5	2.1	N/D	8.8
111	13	N/D	N/D	N/D
112	82	N/D	N/D	N/D
113	14	N/D	N/D	N/D
114	1.9	N/D	N/D	2.0
115	1220	N/D	N/D	N/D
116	3.0	N/D	N/D	25
117	202	N/D	N/D	N/D
118	357	N/D	N/D	N/D
119	21	13	N/D	N/D
120	831	212	N/D	N/D
121	1576	>600	N/D	N/D
122	164	25	N/D	N/D
123	138	N/D	N/D	N/D
124	700	N/D	N/D	N/D
125	230	N/D	N/D	N/D
126	230	N/D	N/D	N/D
127	8.6	N/D	N/D	N/D
128	0.54	0.59	N/D	1.2
129	0.33	N/D	N/D	N/D
130	0.77	N/D	N/D	N/D
131	28.3	N/D	N/D	N/D
132	4.1	N/D	N/D	N/D
133	2.9	N/D	N/D	N/D

Tabla 22:

Ejemplo No.	KAT5 K_i a 1 µM AcCoA (µM)	KAT7 K_i a 1 µM AcCoA (µM)	KAT8 K_i a 1 µM AcCoA (µM)
1	0.12	0.05	0.11
2	13.0	0.70	36.7
3	9.79	1.72	17.4

4	5.98	0.90	20.6
5	0.53	0.08	0.66
6	0.98	0.12	3.32
7	4.53	0.23	4.46
8	1.71	0.06	2.87
9	0.62	0.05	0.82
10	60.2	9.32	19.4
11	12.5	5.96	3.26
12	1.17	0.92	1.07
13	N/D	1.04	N/D
14	0.27	0.05	0.42
15	0.07	0.03	0.17
16	0.83	0.12	1.75
17	0.15	0.09	0.22
18	0.13	0.12	0.10
19	0.80	0.15	0.96
20	0.15	0.00	0.47
21	1.03	0.12	0.83
22	11.7	12.9	17.4
23	2.07	0.04	1.97
24	0.19	0.02	0.16
25	12.5	1.08	12.5
26	125	7.79	27.1
27	0.22	0.05	0.53
28	3.05	0.45	3.26
29	0.18	0.06	1.01
30	60	1.1	>250
31	N/D	0.056	N/D
32	N/D	0.060	N/D
33	N/D	0.31	N/D
34	N/D	1.2	N/D
35	N/D	0.42	N/D
36	N/D	0.98	N/D
37	N/D	4.6	N/D
38	N/D	0.53	N/D
39	N/D	0.008	N/D
40	N/D	0.38	N/D
41	N/D	0.23	N/D
42	N/D	0.16	N/D
43	N/D	0.57	N/D
44	2.255	0.63	9.0
45	0.32	0.09	0.90
46	N/D	1.03	N/D
47	0.18	0.04	0.56
48	N/D	0.41	N/D
49	N/D	0.37	N/D
50	0.26	0.02	0.35
51	0.77	0.09	1.11
52	N/D	0.66	N/D
53	N/D	0.30	N/D

54	N/D	1.16	N/D
55	N/D	15.0	N/D
56	N/D	0.60	N/D
57	N/D	0.45	N/D
58	N/D	0.86	N/D
59	N/D	0.22	N/D
60	N/D	0.42	N/D
61	0.20	0.04	0.54
62	N/D	0.36	N/D
63	N/D	0.94	N/D
64	N/D	0.63	N/D
65	3.06	0.22	12.50
66	N/D	4.05	N/D
67	N/D	1.76	N/D
68	N/D	0.25	N/D
69	N/D	0.37	N/D
70	0.41	0.14	3.26
71	0.32	0.03	1.44
72	2.96	0.14	12.5
73	0.71	0.25	3.26
74	N/D	2.87	N/D
75	5.70	0.32	12.50
76	4.38	0.33	12.5
77	8.45	0.46	12.5
78	9.92	0.54	12.5
79	1.44	0.22	3.26
80	N/D	0.36	N/D
81	N/D	1.62	N/D
82	N/D	0.64	N/D
83	N/D	0.78	N/D
84	4.63	0.19	12.50
85	N/D	1.14	N/D
86	N/D	0.37	N/D
87	10.8	1.84	17.9
88	N/D	10.5	N/D
89	12.5	1.85	3.26
90	0.61	0.06	0.73
91	0.57	0.06	0.66
92	0.11	0.03	0.24
93	0.43	0.05	0.47
94	3.64	0.63	3.26
95	12.5	4.34	3.26
96	11.7	0.90	12.5
97	1.03	0.12	1.51
98	0.37	0.04	0.50
99	N/D	N/D	N/D
100	6.22	0.61	4.95
101	N/D	N/D	N/D
102	N/D	N/D	N/D
103	NA	0.15	N/D

104	N/D	2.06	N/D
105	N/D	0.23	N/D
106	N/D	1.9	N/D
107	N/D	0.37	N/D
108	N/D	1.3	N/D
109	N/D	3.1	N/D
110	N/D	0.23	N/D
111	N/D	0.39	N/D
112	N/D	1.5	N/D
113	N/D	2.8	N/D
114	N/D	0.22	N/D
115	N/D	>15	N/D
116	8.7	0.095	69
117	N/D	0.20	N/D
118	N/D	2.3	N/D
119	N/D	0.65	N/D
120	N/D	2.4	N/D
121	N/D	>15	N/D
122	N/D	7.4	N/D
123	N/D	4.6	N/D
124	N/D	6.287	N/D
125	N/D	7.509	N/D
126	N/D	4.152	N/D
127	N/D	0.137	N/D
128	N/D	0.049	N/D
129	N/D	0.0106	N/D
130	N/D	0.1000	N/D
131	N/D	0.662	N/D
132	N/D	0.124	N/D
133	N/D	0.0192	N/D

Ensayo Biológico Sección 2

Preparación de Proteína

KAT5

Biología Molecular: Se sintetizó una secuencia de DNA optimizada de codón (por la expresión en *Escherichia coli)* que codifica los residuos de aminoácido de 2 a 461 (Uniprot Q92993-2) de isoforma KAT5 humano por GenScript USA Inc (Piscataway, New Jersey, USA). Esto se ligó en un vector de expresión pET43a *E. coli* modificado designado para codificar una etiqueta hexahistidina N-terminal seguida por el sitio de escisión de proteasa (TEV) del virus del tabaco y por la secuencia KAT5. La secuencia de proteínas resultante se enlista en lo siguiente. (SEQ-ID NO:5)

MGHHHHHHGTENLYFQGSAEVGEIIEGCRLPVLRRNQDNEDEWPLAEILS
VKDISGRKLFYVHYIDFNKRLDEWVTHERLDLKKIQFPKKEAKTPTKNGLPGSRPGSPERE
VKRKVEVVSPATPVPSETAPASVFPQNGAARRAVAAQPGRKRKSNCLGTDEDSQDSSD
GIPSAPRMTGSLVSDRSHDDIVTRMKNIECIELGRHRLKPWYFSPYPQELTTLPVLYLCEF
CLKYGRSLKCLQRHLTKCDLRHPPGNEIYRKGTISFFEIDGRKNKSYSQNLCLLAKCFLDH
KTLYYDTDPFLFYVMTEYDCKGFHIVGYFSKEKESTEDYNVACILTLPPYQRRGYGKLLIE
FSYELSKVEGKTGTPEKPLSDLGLLSYRSYWSQTILEILMGLKSESGERPQITINEISEITSIK
KEDVISTLQYLNLINYYKGQYILTLSEDIVDGHERAMLKRLLRIDSKCLHFTPKDWSKRGK
WAS*

Expresión de proteína: Para producir una proteína KAT5 recombinante, se transformó el plásmido de expresión en cepa *E. coli* BL21 DE3 y creció con la agitación a 37°C en volúmenes de 1 L de caldo Terrífico (TB) complementado con 100 µg/mL Ampicilina y zinc 50 µM hasta que se alcanzó un OD600 de 0.8. Los cultivos se transfirieron a 18°C y la expresión de proteína se indujo por la adición de β-D-1-tiogalactopiranosido de Isopropilo a una concentración final de 0.5 mM y los cultivos se sacudieron durante la noche por 16 horas adicionales. Siguiendo la expresión, los cultivos celulares se centrifugaron a 5000 x g durante 20 min y el pellet de células almacenadas congeladas a -20°C.

Purificación de Proteína: La purificación de proteína se inició al descongelar el pellet de células (25 g peso húmedo) en amortiguador de lisis (50 mM Hepes pH 7.4, 500 mM NaCl, 5 mM imidazol, 5% [v/v] glicerol, 0.1% [p/v] CHAPS, 2 mM 2-mercaptoetanol, 3 mM $MgCl_2$, 0.5 mg/mL lisozima, benzonasa endonucleasa [EMD Millipore], 1 mM PMSF, tabletas de inhibidor de proteasa completa libre de EDTA [Roche]) utilizando una relación de 6 mL de regulador por 1 g de células. Las células se lisaron además por sonicación utilizando un Procesador de Líquido Misonix (pulsos de 6 x 30 segundos, amplitud 60 [70 watts]) y luego se centrifugó a 48,000 x g a 4°C. El sobrenadante (lisato celular) se mezcló con 20 mL de resina Q-Sepharose FF (GE Healthcare) pre-equilibrado con regulador Q (20 mM Hepes pH 7.4, 1 M NaCl). La fracción no ligada de Q-Sepharose FF se incubó entonces con 5 mL de Resina de Purificación His-Tag completa (Roche), pre-equilibrada con IMAC Regulador de lavado (20 mM hepes pH 7.4, 500 mM NaCl, 35 mM imidazol). La resina se lavó con IMAC Regulador de lavado, y

se unió a KAT5 eluyendo con regulador IMAC Elution (20 mM hepes pH 7.4, 500 mM NaCl, 300 mM imidazol). La proteína eluida IMAC se desalinizó en el regulador de Almacenamiento (50 mM Na citrato pH 6.5, 500 mM NaCl, 5% [v/v] glicerol) utilizando columnas de desalinización 2 x HiPrep 26/10 (GE Healthcare) en series. La proteína desalinizada se purificó aún más al pasar por una columna HiLoad 26/60 Superdex 75 pre-equilibrada en regulador de almacenaje. Finalmente, se concentró la proteína KAT5 para 1.5 mg/mL utilizando unidad de filtro Amicon Ultra centrifugal (Utra-15 MWCO 10 kDa), congelado instantáneo en nitrógeno líquido y almacenado en un congelador a -70°C.

KAT6A

Biología Molecular: La secuencia de ADN que codifica los residuos de aminoácidos 507 a 778 (Uniprot Q92794-1) del KAT6A humano se amplificó por la PCR y se ligó a un vector de expresión pET E. coli modificado, diseñado para codificar una etiqueta de solubilidad NusA seguida por una etiqueta hexahistidina y un sitio de escisión de la proteasa del virus del tabaco (TEV) y por la secuencia de KAT6A. La secuencia de proteínas resultante se lista en lo siguiente. (SEQ ID NO:6)

MNKEILAVVEAVSNEKALPREKIFEALESALATATKKKYEQEIDVRVQIDRK
SGDFDTFRRWLVVDEVTQPTKEITLEAARYEDESLNLGDYVEDQIESVTFDRITTQTAKQV
IVQKVREAERAMVVDQFREHEGEIITGVVKKVNRDNISLDLGNNAEAVILREDMLPRENFR
PGDRVRGVLYSVRPEARGAQLFVTRSKPEMLIELFRIEVPEIGEEVIEIKAAARDPGSRAKI
AVKTNDKRIDPVGACVGMRGARVQAVSTELGGERIDIVLWDDNPAQFVINAMAPADVASI
VVDEDKHTMDIAVEAGNLAQAIGRNGQNVRLASQLSGWELNVMTVDDLQAKHQAEAHA
AIDTFTKYLDIDEDFATVLVEEGFSTLEELAYVPMKELLEIEGLDEPTVEALRERAKNALATI
AQAQEESLGDNKPADDLLNLEGVDRDLAFKLAARGVCTLEDLAEQGIDDLADIEGLTDEK
AGALIMAARNICWFGDEATSGSGHHHHHHSAGENLYFQGAMGRCPSVIEFGKYEIHTWY
SSPYPQEYSRLPKLYLCEFCLKYMKSRTILQQHMKKCGWFHPPVNEIYRKNNISVFEVDG
NVSTIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVEPFLFYVLTQNDVKGCHLVGYFSKEKHCQQKYN
VSCIMILPQYQRKGYGRFLIDFSYLLSKREGQAGSPEKPLSDLGRLSYMAYWKSVILECLY
HQNDKQISIKKLSKLTGICPQDITSTLHHLRMLDFRSDQFVIIRREKLIQDHMAKLQLNLRPV
DVDPECLRWTP

Expresión de Proteína: Para producir la proteína recombinante KAT6A, el plásmido de expresión se transformó en la cepa BL21 DE3 de E. coli y se cultivó agitando a 37°C en volúmenes de 1 L de caldo Terrífico (TB) complementado con 100 µg/mL de ampicilina hasta alcanzar un OD600 de 0.8. Los cultivos se transfirieron a 18°C y la Expresión de Proteína inducida por la adición de β-D-1-tiogalactopiranosido de Isopropilo a una concentración final de 0.5 mM y los cultivos se agitaron durante la noche por otras 16 horas. Después de la expresión, los cultivos celulares se centrifugaron a 5000 x g durante 20 min y el pellet celular almacenado se congeló a -20°C

Purificación de Proteína: La purificación de Proteína se inició al descongelar el pellet de células (40 g peso húmedo) en Regulador de lisis (25 mM Tris-HCl pH 7.8, 500 mM NaCl, 5 mM DTT, 0.01% [v/v] Triton-X 100, 5% [v/v] glicerol, 2 mM $MgCl_2$, 10 mM Imidazol, 0.5 mg/mL lisozima, benzonasa endonucleasa [EMD Millipore], 1 mM PMSF, tabletas de inhibidor de proteasa completa libre de EDTA [Roche]) utilizando una relación de 5 mL de regulador por 1 g de células. Las células además se lisaron por 3 pasos (a 15000 psi) a través de una trituradora de células Avestin C5 enfriada con hielo y luego centrifugada a 48,000 x g a 4°C. Sobrenadante (lisato celular) se filtró a través de un filtro de 5 µm y se aplica en la columna 5 mL HiTrap IMAC Sepharose FF (GE Healthcare) pre-equilibrada con IMAC regulador de lavado (25 mM Tris-HCl pH 7.8, 500 mM NaCl, 5 mM DTT, 0.01% [v/v] Triton-X 100, 5% [v/v] glicerol, 20 mM Imidazol) utilizando un sistema de purificación por cromatografía de Afinidad Profinia (Bio-Rad). La columna IMAC entonces se lavó con IMAC Regulador de lavado y proteína KAT6A ligada, eludida con el tampón de elución IMAC (25 mM Tris-HCl pH 7.8, 500 mM NaCl, 5% [v/v] glicerol, 5 mM DTT, 250 mM Imidazol). La proteína eludida por el IMAC se purificó aún más al pasar a través de una columna HiLoad 26/60 Superdex 200 pre-equilibrada en regulador Storage (25 mM Tris-HCl pH 7.8, 500 mM NaCl, 5 mM DTT, 5% [v/v] glicerol). Finalmente, la proteína KAT6A se concentró para ≤ 1 mg/mL utilizando unidad de filtro centrifugal Amicon Ultra Utra-15 MWCO 10 kDa), congelada en nitrógeno líquido y almacenada en el congelador -70°C.

KAT7

Biología Molecular: Una secuencia de ADN optimizada por codón que codifica residuos de aminoácidos 325 a 611 (Uniprot O95251-1) del KAT7 humano se

sintetizó por GenScript USA Inc (Piscataway, New Jersey, USA). Esto se ligó en un vector de expresión pET43a *E. coli* modificado designado para codificar una etiqueta hexahistidina N-terminal seguida por un sitio de incisión (TEV) de proteasa del virus del tabaco y por la secuencia KAT7. La secuencia de proteínas resultante se lista en lo siguiente. (SEQ ID NO:7)

MGHHHHHHGTENLYFQGSRLQGQITEGSNMIKTIAFGRYELDTWYHSPY
PEEYARLGRLYMCEFCLKYMKSQTILRRHMAKCVWKHPPGDEIYRKGSISVFEVDGKKN
KIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVEPFLFYVMTEADNTGCHLIGYFSKEKNSFLNYNVSCIL
TMPQYMRQGYGKMLIDFSYLLSKVEEKVGSPERPLSDLGLISYRSYWKEVLLRYLHNFQG
KEISIKEISQETAVNPVDIVSTLQALQMLKYWKGKHLVLKRQDLIDEWIAKEAKRSNSNKTM
DPSCLKWTPPKGTAS

Expresión de Proteína: Para producir una proteína KAT7 recombinante, el plásmido de expresión se transformó en la cepa *E. coli* BL21 DE3 RIL y creció con una sacudida a 37°C en volúmenes de 1 L de caldo formidable (TB) suplementado con 100 µg/mL Ampicilina y se alcanzó zinc a 50 µM hasta un OD600 de 0.8. Los cultivos se transfirieron a 18°C y la Expresión de Proteína inducida por la adición de β-D-1-tiogalactopiranosido isopropilo a una concentración final 0.5 mM y los cultivos se sacudieron durante la noche por 16 horas adicionales. Siguiendo la expresión, los cultivos celulares se centrifugaron a 5000 x g durante 20 min y pellet de células almacenadas congeladas en -20°C.

Purificación Proteína: La purificación de proteína se inició al descongelar el pellet de células (10 g peso húmedo) en regulador de lisis (50 mM Hepes pH 7.5, 300 mM NaCl, 5 mM DTT, 5 mM Imidazol, 0.05% [v/v] Brij 35, 10% [v/v] glicerol, 3 mM $MgCl_2$, 0.5 mg/mL lisozima, benzonasa endonucleasa [EMD Millipore], 1 mM PMSF, tabletas de inhibidor de proteasa completa Libre de EDTA [Roche]) utilizando una relación de 10 mL de regulador por 1 g de células. Las células se lisaron más por sonicación utilizando un Misonix Liquid Processor (6 x 30 pulsos por segundos, amplitud 60 [70 watts]) y luego se centrifugó a 48,000 x g a 4°C. El sobrenadante (lisato celular) se incubó con 1 mL de resina de purificación His-Tag completa (Roche), pre-equilibrada con el Regulador de lavado 1 IMAC (25 mM Hepes pH 7.5, 800 mM NaCl, 5 mM Imidazol, 10% [v/v] glicerol, 5

mM DTT, 0.01% [v/v] Brij 35, 50 mM arginina, ácido glutámico 50 mM). La resina se lavó secuencialmente con Regulador de lavado 1 IMAC y Regulador de lavado 2 IMAC (25 mM hepes pH 7.5, 300 mM NaCl, 20 mM Imidazol, 10% [v/v] glicerol, 5 mM DTT, 0.01% [v/v] Brij 35, 50 mM arginina, ácido glutámico 50 mM). Se eluyó la proteína Bound KAT7 con regulador de Elution IMAC (25 mM hepes pH 7.5, 200 mM NaCl, 500 mM Imidazol, 10% [v/v] glicerol, 5 mM DTT 0.01% [v/v] Brij 35, arginina 50 mM, ácido glutámico 50 mM). La proteína de elución se colectó directamente en 4 volúmenes de Regulador Desalt (50 mM citrato de Na pH 6.5, 200 mM NaCl, 0.01% [v/v] Brij 35, 10% [v/v] glicerol, 5 mM DTT) para llevar la concentración final de Imidazol a 100 mM. La proteína eluída del IMAC se desaló inmediatamente en tampón Desalt utilizando columnas de desalinización 2 x HiPrep 26/10 (GE Healthcare) en series. La proteína desalada se purificó además al pasar a través de una columna HiLoad 26/60 Superdex 75 pre-equilibrada en Storage Buffer (50 mM citrato Na pH 6.5, 200 mM NaCl, 10% [v/v] glicerol, 5 mM DTT). Finalmente, la proteína KAT7 se concentró para 3.5 mg/mL utilizando una unidad de filtro Amicon Ultra centrifugal (Utra-15 MWCO 10 kDa), congelado en nitrógeno líquido y almacenado en congelador a -70°C.

Ensayo bioquímico de la acetiltransferasa

Para determinar la inhibición de la actividad enzimática del KAT por los compuestos de prueba, se realizaron las reacciones de ensayo en un volumen de 8 µL en placas de ensayo de bajo volumen de 384 pozos. Las reacciones se realizaron en tampón de ensayo. Las reacciones se realizaron en amortiguador de ensayo (100 mM Tris-HCl, pH 7.8, 15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.01% Tween-20, 1 mM Ditiotreitol, y 0.01% m/v albúmina de huevo de gallina).

Las reacciones se establecieron con acetil coenzima A 1µM, 100 nM de histona recombinante de longitud completa etiquetada por biotinilación limitada (KAT6A, KAT7: H3.1, KAT5), 10/ 5/ 8/ 40/ 20 nM de enzima KAT5/KAT6A/KAT7 respectivamente, y un anticuerpo específico de acetil-lisina (H3.1: Cell Signaling Technology, H4: Abcam). 11-puntos de series de dilución de los compuestos de prueba se prepararon en DMSO; se transfirió un volumen de 100 nL utilizando una herramienta de clavijas en las placas de ensayo que contienen sustratos, antes de agregar la enzima para iniciar la reacción. Las reacciones de control positivo (sin compuesto, DMSO solamente) y negativo (AcCoA omitido) las reacciones de control se incluyeron en las mismas placas y se recibieron la

misma cantidad de DMSO como los pozos tratados de compuesto. Después de agregar todos los reactivos, las placas se sellaron con sellos adhesivos y se incubaron durante 90 min a temperatura ambiente. 4 µL adicional de amortiguador de ensayo que contienen cuentas aceptoras de Proteína A AlphaScreen® y entonces se agregaron cuentas donadoras Streptavidin (PerkinElmer, Waltham, MA) en una concentración final de 8 µg/mL. Después de la incubación durante 2 horas, las placas se leyeron utilizando un lector de placa de multi etiqueta EnVision 2103 (PerkinElmer) en modo HTS AlphaScreen®. Los valores IC50 se obtuvieron de las lecturas en bruto calculando el porcentaje de inhibición (%I) para cada reacción relativa a los controles en la misma placa (%I=(I-CN)/(CP-CN) donde CN/CP son los promedios de las reacciones negativas/positivas, respectivamente), luego se ajustan los datos de %I *vs* la concentración del compuesto [I] a %I=(A+((B-A)/(1+((C/[I])^D)))) en donde A es la asíntota inferior, B es la asíntota superior, C es el valor IC50, y D es la pendiente.

Los resultados se muestran en la Tabla 23 siguiente:

Tabla 23:

Ejemplo	TIP60-KAT5 IC50 (µM)	MOZ-KAT6A IC50 (µM)	HBO1-KAT7 IC50 (µM)
98	= 0.256	= 0.0059	= 0.035
99	= 0.98	= 0.013	= 0.12
100	= 11.17	= 0.03	= 0.34
101	= 11.23	= 1.26	= 1.55
102	> 125.00	= 48.75	= 1.40

<u>Ensayo de Biomarcador de Acetilación Histona H3 Lisina 23</u>

Los compuestos se probaron por su capacidad para inhibir la acetilación del marcador de histona H3K23 en el siguiente ensayo:

La línea celular U2OS se cultivó a una densidad de 9,000 células por pozo en placas de cultivo de tejido de calidad óptica de 96 pozos en medio de RPMI y 10% de suero bovino fetal, y se dejó adherir durante 24 horas en condiciones de cultivo estándar (37 grados Celsius, 5% CO2). Al final de este período el medio se aspiró. Las diluciones

compuestas preparadas en DMSO se agregaron al medio, con pozos de control negativo reservados para el tratamiento con DMSO solamente y los controles positivos de inhibición 100% que recibieron un compuesto inhibidor potente (por ejemplo, cas 2055397-28-7, ácido benzoico, 3-fluoro-5-(2-piridinil)-, 2-[(2-fluorofenil)sulfonil]hidrazida) (Baell, J., Nguyen, H.N., Leaver, D.J., Cleary, B.L., lagiakos, H.R., Sheikh, B.N., Thomas. T.J., sulfonohidrazidas de arilo, WO2016198507A1, 2016) a la concentración de 10 µM y 200 µL transferida a las células. Después de la incubación durante 24 horas, las células se fijaron con 3.7% de formaldehído en PBS durante 20 minutos a temperatura ambiente, se lavaron (5 × 5 minutos) con solución salina de regulador de fosfato que contienen Tween 20 0.1% y se bloquearon con regulador de bloqueo de Odyssey (LI-COR, Lincoln, NE) que contienen 0.1%TritonX100. El anticuerpo específico anti-H3K23ac (Abcam ab177275) se agregó en regulador de bloqueo Odyssey que contienen Tween 20 al 0.1% y se incubaron durante 16 horas a 4 grados Celsius. Después de lavar (como en lo anterior), un anticuerpo secundario etiquetado con secador Alexa647 (LifeTechnologies) y Hoechst 33342 (1 µg/mL, SigmaAldrich) se agregaron durante incubación de 1 hora. Las placas se lavaron como antes y se leyeron en una plataforma de imágenes de alto contenido PerkinElmer Phenix. Utilizando una pipeta de análisis de imagen Columbus, se ubicaron en el núcleo individual por cepa Hoechst 33342 y el nivel de acetilación se calcularon de la intensidad relacionada con Alexa647 en la misma área.

La intensidad media resultante por célula se convirtió directamente en un porcentaje de inhibición relativo para controlar en la misma placa y los datos ajustados contra un modelo logístico de cuatro parámetros para determinar la concentración inhibitoria del 50% (IC50).

Los resultados se muestran en la Tabla 24 en lo siguiente:

Tabla 24:

Ejemplo	Biomarcador de Histona H3 Lisina 23 IC50 (µM)
98	= 0.0006
99	N/D
100	= 0.046
101	N/D
102	N/D

Ensayo de Biomarcador de Acetilación de Histona H3 Lisina 14

Los compuestos se probaron por su capacidad para inhibir la acetilación del marcador de histona H3 Lisina 14 en el siguiente ensayo:

La línea celular U2OS se cultivó a una densidad de 3,000 células por pozo en placas de cultivo de tejidos de calidad óptica de 384-pozos en el medio RPMI complementado con 10% de suero bovino fetal y 10 mM Hepes. Las células se dejaron adherir durante 24 horas bajo condiciones de cultivo estándar (37 grados Celsius, 5% CO2). Al final de este período las células se lavaron con un medio libre de suero. Las diluciones del compuesto preparadas en DMSO se agregaron al medio libre de suero, con pozos de control negativo reservados para el tratamiento con DMSO solamente y 100% los controles positivos de inhibición que reciben un compuesto inhibidor potente (por ejemplo, ácido (*Z*)-4-fluoro-*N*-((3-hidroxifenil)sulfonil)-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carbohidrazónico) en concentración de 10 µM. Después de la incubación durante 24 horas, las células se fijaron con 4% de formaldehído en PBS durante 15 minutos a temperatura ambiente, se lavaron con solución salina del regulador de fosfato y bloqueado con el regulador de bloqueo que contienen 0.2% TritonX100 y 2% BSA. Un anticuerpo específico Anti-H3K14ac (Cell Signalling Technologies) en el regulador de bloqueo se agregó y se incubó durante la noche a 4 grados Celsius. Después de lavar, un anticuerpo secundario etiquetado con tinte AlexaFluor 488 (ThermoFisher) y Hoechst 33342 (1 µg/mL, Life Technologies) se agregaron durante la incubación de 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron y leyeron en una plataforma de imágenes de alto contenido PerkinElmer Opera HCS. Utilizando una tubería de análisis de imágenes de Columbus, los núcleos individuales se localizaron por la cepa Hoechst 33342 y el nivel de acetilación se calculó a partir de la intensidad relacionada con AlexaFluor 488 en la misma área. La intensidad media resultante por la célula se convirtió en un porcentaje de inhibición relativa en los controles en la misma placa y los datos ajustados nuevamente a un modelo logístico de cuatro parámetros para determinar la concentración inhibitoria del 50% (IC50).

Los resultados se muestran en la Tabla 25 en lo siguiente:

Tabla 25:

Ejemplo	Biomarcador IC50 de Histona H3 Lisina 14 (µM)
98	N/D
99	= 1.55
100	=1 .36
101	N/D
102	= 28.33

Ensayo de Biomarcador de Acetilación H2A.Z Lisina 7

Los compuestos se probaron por su capacidad de inhibir el marcador de acetilación histona H2A.Z Lisina 7 en el siguiente ensayo:

La línea celular U2OS se cultivó en una densidad de 3,000 células por pozo en 384-pozos placas de cultivo de tejidos de calidad óptica en el medio RPMI complementado con 10% suero bovino fetal y 10 mM Hepes. Las células se dejaron adherir durante 24 horas bajo condiciones de cultivo estándar (37 grados Celsius, 5% CO2). Al final de este período las células se lavaron con medio libre de suero. Las diluciones del compuesto preparadas en DMSO se agregaron en el medio libre de suero, con pozos de control negativo reservados para el tratamiento con DMSO solamente y 100% de controles positivos de inhibición que reciben un enantiómero 1 de compuesto inhibidor potente de 1,1-dióxido de 7-iodo-*N*-(2-(oxazol-2-il)-2-feniletil)-2*H*-benzo[*e*][1,2,4]tiadiazina-3-carboxamida, el cual es el compuesto 146 de la solicitud co-pendiente GB1713962.7, presentada el 31 de agosto de 2018, una concentración de 30 µM. Después de la incubación durante 24 horas, las células se fijaron con 4% de formaldehído en PBS durante 15 minutos a temperatura ambiente, se lavó con solución salina de regulador de fosfato y bloqueado con regulador de bloqueo que contienen 0.2% TritonX100 y 2% BSA. Anti-H2A.ZK7ac anticuerpo específico (Abcam) en regulador de bloqueo se agregó y se incubó durante la noche a 4 grados Celsius. Después de lavar, un anticuerpo secundario etiquetado con tinte AlexaFluor 488 (ThermoFisher) y Hoechst 33342 (1 µg/mL, Life Technologies) se agregaron a temperatura ambiente durante 2 horas de incubación. Las placas se lavaron y leyeron en una plataforma de imágenes

PerkinElmer Opera HCS de alto contenido. Utilizando una tubería de análisis de imágenes de Columbus, los núcleos individuales se localizaron por cepa Hoechst 33342 y el nivel de acetilación se calculó a partir de la intensidad relacionada AlexaFluor 488 en la misma área. La intensidad media resultante por célula se convirtió en un porcentaje de inhibición relativa a los controles en la misma placa y los datos se ajustaron nuevamente a un modelo logístico de cuatro parámetros para determinar la concentración inhibitoria del 50% (IC50).

Los resultados se muestran en la Tabla 26 en lo siguiente:

Tabla 26:

Ejemplo	Biomarcador H2A.Z Lisina 7 IC50 (µM)
98	N/D
99	= 11.40
100	= 14.98
101	N/D
102	> 40.00

Referencias

Aggarwal and Calvi, *Nature*, **2004**, *430*, 372-376 doi:10.1038/nature02694

Avvakumov et al., *Oncogene*, **2007**, *26*, 5395-5407 doi:10.1038/sj.onc.1210608

Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, **1977**, *66*, 1-19 doi:10.1002/jps.2600660104

Borrow et al., *Nat. Genet.*, **1996**, *14*, 33-41 doi:10.1038/ng0996-33

Dekker et al., *Drug, Discov. Today*, **2014**, *19*, 654-660 doi:10.1016/j.drudis.2013.11.012

Doyon et al., *Mol. Cell.*, **2006**, *21*, 51-64 doi :10.1016/j.molcel.2005.12.007

Dhuban et al., *Sci. Immunol.*, **2017**, 2, 9297

doi:10.1126/sciimmunol.aai9297

Duong et al., *Cancer Res.*, **2013**, 73, 5556-5568 doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-0013

Ghizzoni et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *47*, 337-344 doi:10.1016/j.ejmech.2011.11.001

Gil et al., *J. Proteomics*, **2017**, *150*, 297-309 doi :10.1016/j.jprot.2016.10.003

Gobert, M. et al., *Cancer Research,* **2009**, 69, 2000-2009 doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2360

Holbert et al., *J. Biol. Chem.*, **2007**, *282*, 36603-36613 doi:10.1074/jbc.M705812200

Iizuka et al., *Mol. Cell. Biol.*, **2006**, *26*, 1098-1108 doi :10.1128/MCB.26.3.1098-1108.2006

Iizuka et al., *Cancer Sci.*, **2013**, *104*, 1647-1655 doi:10.1111/cas.12303

Jeong, et al., *Blood Res* **2016** 51(3), 152-154 doi:10.5045/br.2016.51.3.152

Joshi, et al., *Immunity* **2015**, 43, 579-590 doi:10.1016/j.immuni.2015.08.006

Li, B. et al., *PNAS*, **2007**, 104, 4571-4576 doi:10.1073/pnas.0700298104

Melero, et al. *Nature Reviews Cancer,* **2015**, 15, 457-472 doi:10.1038/nrc3973

Merson et al., *J. Neurosci.*, **2006**, 26, 11359-11370 doi :10.1523/JNEUROSCI.2247-06.2006

Miller, A.M. et al. *J. Immunol.,* **2006**, 177, 7398-7405 doi:10.4049/jimmunol.177.10.7398

Persa, E. et al. *Cancer Letters,* **2015** 368(2), 252-261 doi:10.1016/j.canlet.2015.03.003

Sheikh et al., *Blood*, **2015**, 125(12), 1910-21 doi:10.1182/blood-2014-08-594655

Shi et al, *Nature Biotech*, **2015**, 33, 661-667 doi:10.1038/nbt.3235

Su et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **2016**, *17*, 1-18 doi:10.3390/ijms17101594

Stern et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **2005**, *54*, 11-29 doi:10.1016/j.critrevonc.2004.10.011

Thomas et al., *Development*, **2000**, 127, 2537-2548 PMID:10821753

Tao, H. et al., *Lung Cancer,* **2012**, 75, 95-101 doi:10.1016/j.lungcan.2011.06.002

Turner-Ivey et al., *Neoplasia,* **2014**, 16(8): 644-655 doi:10.1016/j.neo.2014.07.007

Valerio et al., *Cancer Research*, **2017**, 77(7), 1753–62 doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-2374

Vizmanos et al., *Genes Chromosomes Cancer*, **2003**, 36(4), 402-405 doi:10.1002/gcc.10174

Voss et al., *BioEssays*, **2009**, *31(10)*, 1050-1061 doi:10.1002/bies.200900051

Wang, L., et al. *EBioMedicine*, **2016**, 13, 99-112 doi:10.1016/j.ebiom.2016.10.018

Wang, X. et al., *Oncogene,* **2017**, 36, 3048–3058 doi:10.1038/onc.2016.458

Xiao, Y. et al., *Cell reports,* **2014**, 7, 1471-1480 doi :10.1016/j.celrep.2014.04.021

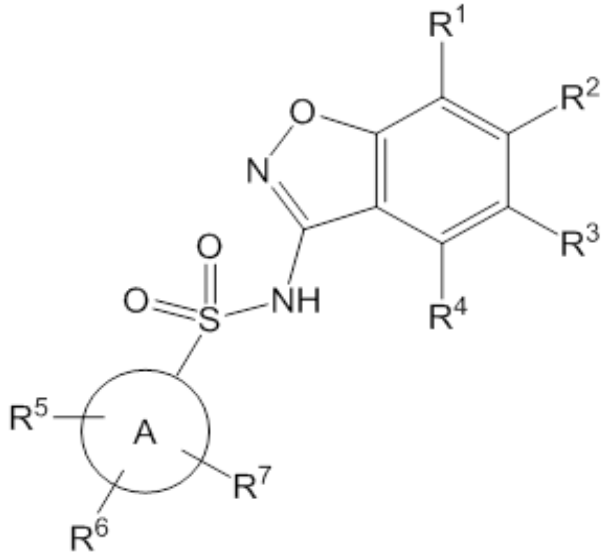
Yan, M. et al., *Breast Cancer Research,* **2011**, 13, R47 doi:10.1186/bcr2869

Zack et al., *Nature Genetics* **2013** 45, 1134-1140 doi:10.1038/ng.2760

Zhang et al., *Mini. Rev. Med. Chem.*, **2017,** *17*, 1-8 doi:10.2174/1389557516666160923125031

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^1 es un hidrógeno o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido por metilo;

R^2 es un hidrógeno o $–(CHR^8)_n–$(heteroarilo de 5-9 miembros) opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CH_2OH$, o –OH,

siempre que uno de los R^1 y R^2 es hidrógeno,

además siempre que R^1 y R^2 no son ambos hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, $–CHF_2$, $–CF_3$, alcoxi de C_1-C_4, $–OCHF_2$, o $–OCF_3$;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo;

Anillo A es arilo de C_6-C_{10} o heteroarilo de 9-10 miembros;

R^5 es hidrógeno, flúor, ciano, alquilo de C_1-C_3, $–CHF_2$, $–CF_3$, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_3, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, –O-ciclopropilo, $–CH_2$-O-CH_3, $–C(O)OCH_3$, o $–C(O)N(H)CH_3$;

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, –OH, o metoxi;

R^7 es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, o metoxi;

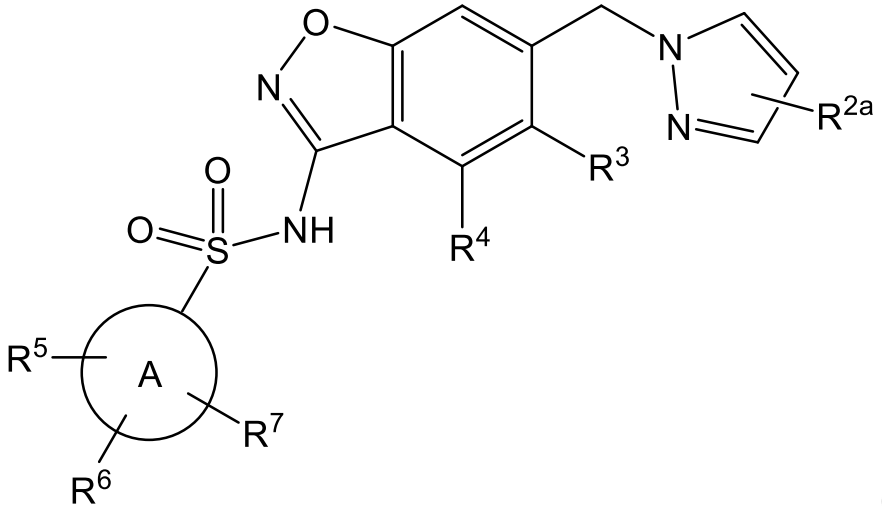
R^8 es un hidrógeno o –OH; y

n es 0 o 1.

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde R^1 es heteroarilo de 5-6 miembros y R^2 es hidrógeno.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno y R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros.

4. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que tiene fórmula (II)



(II)

en donde

R^{2a} está ausente, halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CH_2OH$, o –OH;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, $–CHF_2$, $–CF_3$, alcoxi de C_1-C_4, $–OCHF_2$, o $–OCF_3$;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo;

anillo A es C_6-C_{10} arilo o heteroarilo de 9-10 miembros;

R^5 es hidrógeno, flúor, ciano, alquilo de C_1-C_3, $–CHF_2$, $–CF_3$, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_3, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, –O-ciclopropilo, $–CH_2$-O-CH_3, $–C(O)OCH_3$, o $–C(O)N(H)CH_3$;

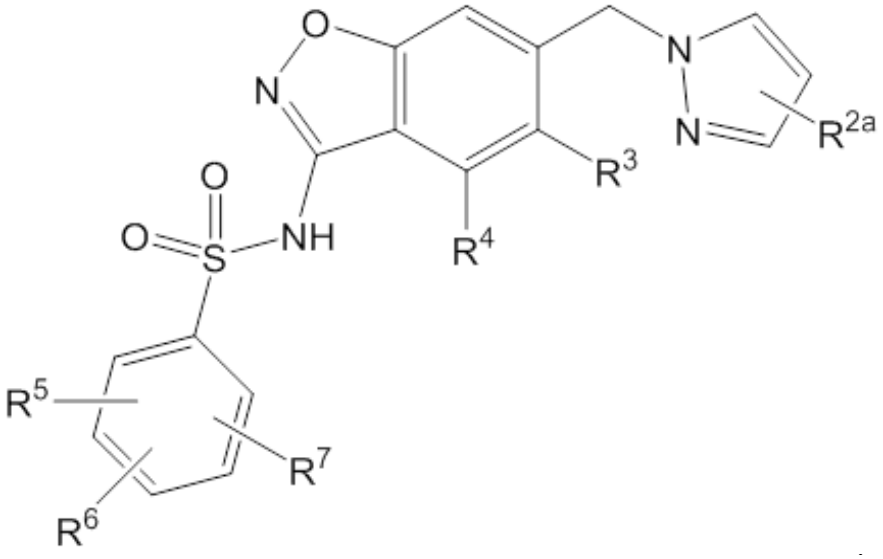
R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, –OH, o metoxi; y

R^7 es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, o metoxi.

5. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el Anillo A es fenilo, quinolinilo, benzoxazolilo, indanilo, o tetrahidronaftilo.

6. El compuesto o sal de la reivindicación 5, en donde el Anillo A es fenilo.

7. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o la reivindicación 4, que tiene la fórmula (III)



)

en donde

R^{2a} está ausente, halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CH_2OH$, o –OH;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, $–CHF_2$, $–CF_3$, alcoxi de C_1-C_4, $–OCHF_2$, o $–OCF_3$;

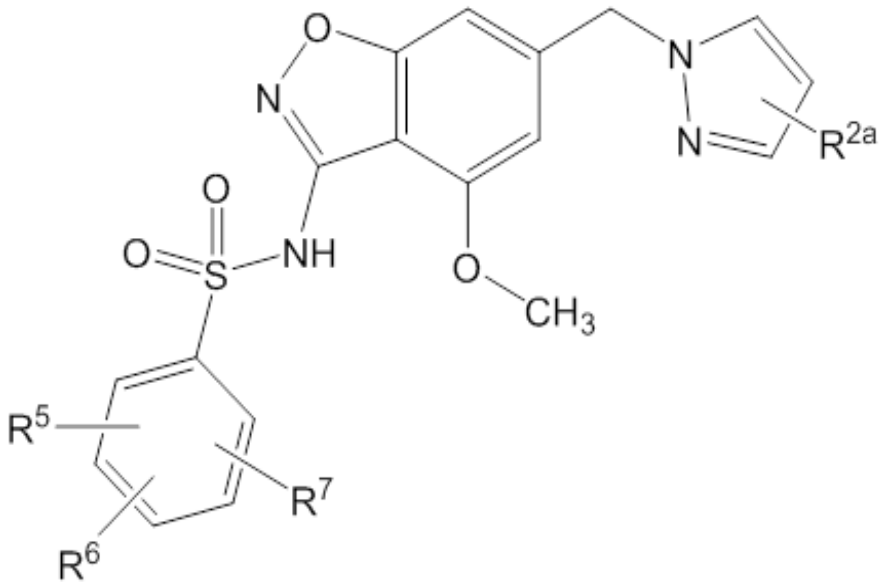
R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo;

R^5 es hidrógeno, flúor, ciano, alquilo de C_1-C_3, $–CHF_2$, $–CF_3$, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_3, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, –O-ciclopropilo, $–CH_2$-O-CH_3, $–C(O)OCH_3$, o $–C(O)N(H)CH_3$;

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, –OH, o metoxi; y

R^7 es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, o metoxi.

8. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 o 7, que tiene fórmula (IV)



)

en donde

R^{2a} está ausente, halógeno, alquilo de C_1-C_3, $–CH_2OH$, o –OH;

R^5 es hidrógeno, flúor, ciano, alquilo de C_1-C_3, $–CHF_2$, $–CF_3$, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_3, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, –O-ciclopropilo, $–CH_2$-O-CH_3, $–C(O)OCH_3$, o $–C(O)N(H)CH_3$;

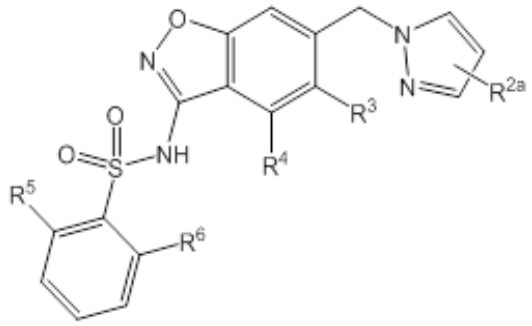
R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, –OH, o metoxi; y

R^7 es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, o metoxi.

9. El compuesto o sal de cualquiera de una de las reivindicaciones 1-8, en donde R^5 es metoxi, R^6 es metoxi, y R^7 es hidrógeno.

10. El compuesto o sal de cualquiera de una de las reivindicaciones 1-8, en donde R^5 es metoxi, R^6 es hidrógeno, y R^7 es hidrógeno.

11. El compuesto o sal de cualquiera de una de las reivindicaciones 1, 4, o 7, que tiene fórmula (VI)



√I)

en donde

R^{2a} está ausente, halógeno, alquilo de C_1-C_3, –CH_2OH, o –OH;

R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de C_1-C_3;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_3, ciclopropilo, alcoxi de C_1-C_4, o –O–ciclopropilo,

siempre que al menos uno de R^3 y R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno, metilo, –CH_2-OCH_3, –CF_3, alcoxi de C_1-C_3, o –C(O)OCH_3; y

R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, –OH, o metoxi.

12. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R^{2a} está ausente, flúor, metilo, –CH_2OH o –OH.

13. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R^{2a} está ausente.

14. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 11-13, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de C_1-C_3.

15. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 11-13, en donde R^3 es hidrógeno, flúor, bromo, o metilo.

16. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 11-13, en donde R^4 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, ciclopropilo, –O–ciclopropilo, o alcoxi de C_1-C_4.

17. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 11-13, en donde R^4 es hidrógeno.

18. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 11-13, en donde R^4 es alcoxi de C_1-C_3.

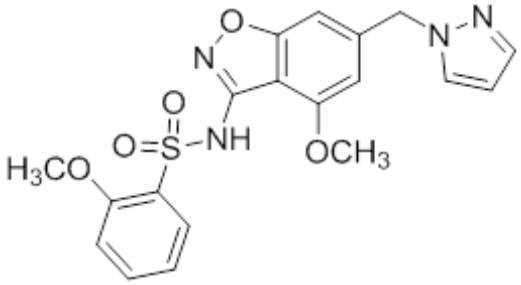
19. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 11-13, en donde R^4 es metoxi.

20. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 11-13, en donde al menos uno de R^3 y R^4 es hidrógeno.

21. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 11-20, en donde R^5 es metoxi y R^6 es metoxi.

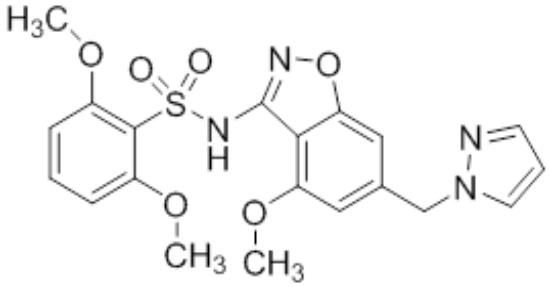
22. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 11-20, en donde R^5 es metoxi y R^6 es hidrógeno.

23. El compuesto de la reivindicación 1, que es



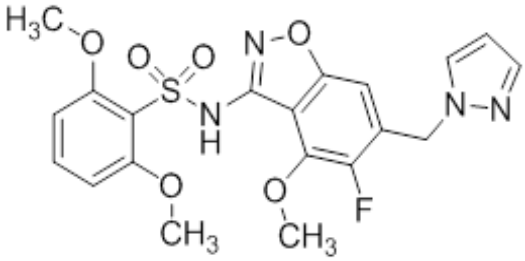
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de una de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente.

27. Un método para tratar cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto de cualquiera de una de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que es efectiva para tratar cáncer.

28. El método de la reivindicación 27, en donde el cáncer es cáncer de

mama.

29. El método de la reivindicación 27, en donde el cáncer es cáncer de mama ER positivo.

30. Una combinación de un compuesto de cualquiera de una de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente anti-tumor o con terapia de radiación, por el tratamiento de cáncer.

31. Una combinación de a un compuesto de cualquiera de una de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente anti-tumor, para el tratamiento de cáncer.

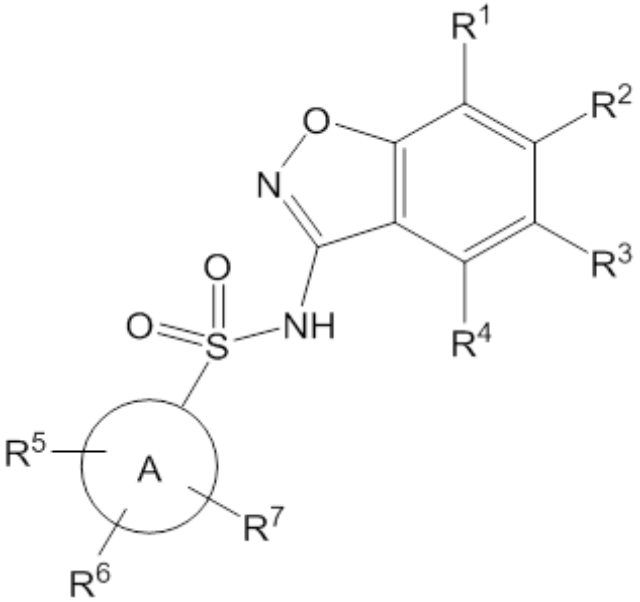
32. La combinación de la reivindicación 30 o 31, en donde el cáncer es cáncer de mama.

33. La combinación de la reivindicación 32, en donde el cáncer de mama es cáncer de mama ER positivo.

34. Una forma de cristal de base libre de anhidro de 2-metoxi-*N*-{4-metoxi-6-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il}benceno-1-sulfonamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en valores de 2θ valores de: 13.4 y 18.1 °2θ ± 0.2 °2θ.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I)



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el Anillo A, R^1-R^8, y n se definen en la presente. Los derivados de benzisoxazol sulfonamida novedosos son útiles para el tratamiento de crecimiento celular anormal, tal como cáncer, en pacientes. Las modalidades adicionales relacionadas con las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y a métodos de utilización los compuestos y composiciones en el tratamiento de crecimiento celular anormal en pacientes.