

INHIBIDORES DE MYST

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense N.º 63/585.817, presentada el 27 de septiembre de 2023, 63/558.419, presentada el 27 de febrero de 2024, y 63/655.961, presentada el 4 de junio de 2024, cuyas divulgaciones se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0002] La presente solicitud contiene un listado de secuencias, que se presenta adjunto como un archivo XML con el nombre "ISTX104WO_SL.xml", creado el 11 de septiembre de 2024, con un tamaño de 5406 bytes, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO

[0003] En la presente se proporcionan compuestos y composiciones para inhibir la familia MYST de lisina acetiltransferasas (KAT). En una forma de realización, se proporcionan métodos para tratar enfermedades, incluso enfermedades hiperproliferativas, con los compuestos y composiciones proporcionados en la presente. En otra forma de realización, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

ANTECEDENTES

[0004] La familia de enzimas MYST son KAT e incluyen KAT6A (también conocida como MOZ o MYST3), KAT6B (también conocida como MORF o MYST4), KAT5 (también conocida como Tip60), KAT7 (también conocida como HBO1 o MYST2) y KAT8 (también conocida como MOF o MYST1) (ver, por ejemplo, Wiesel-Motiuk, *et al.*, Drug Resistance Updates 2020, 53, 100729; Wapenaar, *et al.*, Clinical Epigenetics 2016, 8(59), 1 (DOI 10.1186/s13148-016-0225-2)). La familia MYST de KAT es particularmente importante en la regulación del ciclo celular (Carrozza, *et al.*, Trends in Genetics 2003, 19, 321-329).

[0005] La desregulación de la expresión de las proteínas KAT6 favorece la progresión tumoral (ver, por ejemplo, Trisciuglio *et al.*, Stem Cells Int. 2018, ID del artículo 8908751 (<https://doi.org/10.1155/2018/8908751>)). La desregulación a través de la amplificación, sobreexpresión o mutación génica de KAT6A se ha documentado en múltiples tipos de cáncer, incluso adenocarcinoma de mama, pulmón, ovario, colon y recto, y el cáncer de cuello uterino (ver, por ejemplo, Huang, *et al.*, Molecular and Cellular Biology 2016, 63,

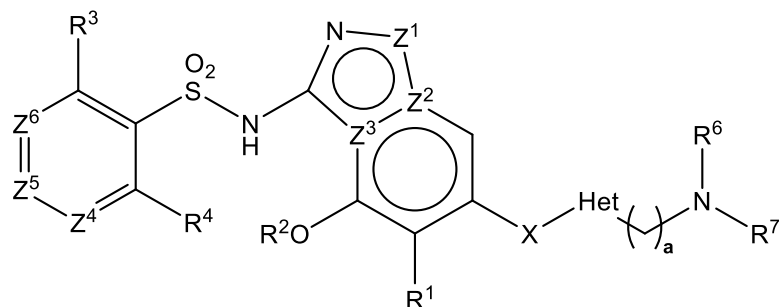
1900-1907; Zack, *et al.*, Nature Genetics 2013, 45, 1134-1140). Se informa que el locus que contiene el gen para KAT6A (amplicón 8p11-p12) es la 12.^a región más comúnmente amplificada del genoma en todos los tipos de cáncer (ver, por ejemplo, Zack, *et al.*, 2013, *supra*). En la leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), se han documentado fusiones oncogénicas recurrentes de KAT6A que pueden impulsar la transformación a un estado maligno (ver, por ejemplo, Sheikh, *et al.*, Blood 2015, 125, 1910-1921). Se sabe que la translocación de KAT6A y la fusión a un componente, tal como CBP, p300, TIF2 y NCOA3 conducen a formas agresivas de AML (ver, por ejemplo, Sheikh, *et al.*, 2015, *supra*).

[0006] Además de la función que cumplen las KAT en la regulación epigenética, las KAT también acetilan proteínas que no son histonas. A través de la modificación del estado de acetilación de proteínas que no son histonas, las KAT participan en la modulación de la función y la estabilidad de las proteínas, las interacciones proteína-proteína y proteína-ADN, y la regulación de la actividad enzimática (ver, por ejemplo, Glozak, *et al.*, Gene 2005, 363, 15-23; Das, *et al.*, IUBMB Life 2005, 57, 137-148).

[0007] Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores de MYST para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, incluso cáncer.

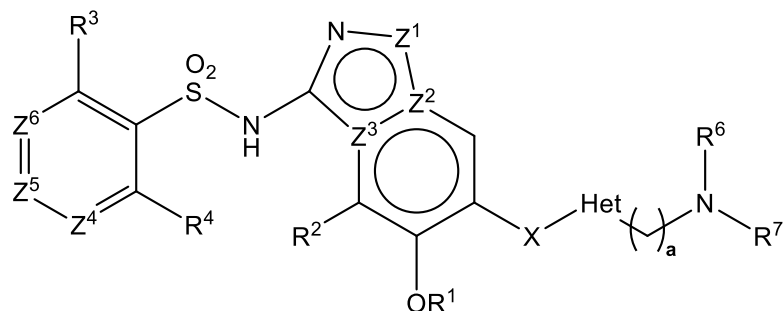
SÍNTESIS

[0008] En la presente, se proporciona un compuesto de fórmula I:



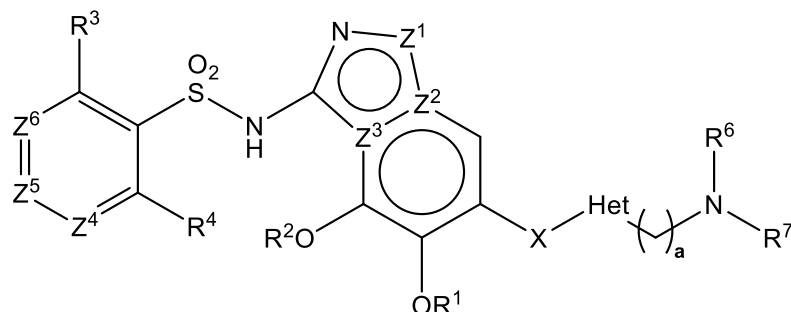
[0009] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde R¹-R⁴, R⁶, R⁷, a, Het, X y Z¹-Z⁶ son como se definen en otras partes de la presente.

[0010] También se proporciona en la presente un compuesto de fórmula II:



[0011] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde R¹-R⁴, R⁶, R⁷, a, Het, X y Z¹-Z⁶ son como se definen en otras partes de la presente.

[0012] También se proporciona en la presente un compuesto de fórmula III:



[0013] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde R¹-R⁴, R⁶, R⁷, a, Het, X y Z¹-Z⁶ son como se definen en otras partes de la presente.

[0014] También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I, II o III y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0015] En una forma de realización, los compuestos de fórmula I, II o III proporcionados en la presente inhiben una o más de la familia MYST de lisina acetil transferasas. En otra forma de realización, los compuestos proporcionados en la presente inhiben KAT6A. En otra forma de realización, los compuestos proporcionados en la presente son inhibidores covalentes de KAT6A. Sin limitarse a la teoría, en una forma de realización, los compuestos proporcionados en la presente inhiben KAT6A a través de la modificación covalente de un residuo de cisteína en el sitio de unión de Ac-CoA o cerca de este. En otra forma de realización, los compuestos proporcionados en la presente son inhibidores no covalentes de KAT6A.

[0016] En otras formas de realización, se proporcionan métodos de tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa mediante la administración de un compuesto o composición proporcionado en la presente. En una forma de realización, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer. En otra forma de realización, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de útero/cuello uterino o leucemia. En otra forma de realización de los métodos proporcionados en la presente, los compuestos de fórmula I se usan como agentes únicos o en combinación con un tratamiento de referencia para un cáncer particular.

[0017] En otra forma de realización, se proporcionan métodos para inhibir una enzima MYST al poner la enzima MYST o una composición que contiene una enzima MYST en contacto con un compuesto o composición proporcionado en la presente. En otra forma de realización, se proporcionan métodos para inhibir KAT6A al poner KAT6A o una

composición que contiene KAT6A en contacto con un compuesto o composición proporcionado en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. DEFINICIONES

[0018] Para facilitar la comprensión de la divulgación expuesta en la presente, a continuación se definen una serie de términos.

[0019] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que entiende comúnmente la persona del oficio de nivel medio. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan por referencia en su totalidad. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para una expresión en la presente, prevalecerán las de esta sección, a menos que se indique lo contrario.

[0020] Las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0021] Como se usa en la presente, "sujeto" es un animal, tal como un mamífero, incluso un ser humano, tal como un paciente.

[0022] Como se usa en la presente, la actividad biológica se refiere a las actividades *in vivo* de un compuesto o a las respuestas fisiológicas que resultan de la administración *in vivo* de un compuesto, composición u otra mezcla. La actividad biológica, por lo tanto, abarca los efectos terapéuticos y el comportamiento farmacocinético de tales compuestos, composiciones y mezclas. Las actividades biológicas se pueden observar en sistemas *in vitro* diseñados para evaluar tales actividades.

[0023] Como se usa en la presente, los derivados aceptables desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto incluyen, entre otros, sales, ésteres, éteres enólicos, ésteres enólicos, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, clatratos, solvatos o hidratos de estos. Las personas del oficio de nivel medio pueden preparar fácilmente tales derivados con el uso de métodos conocidos para tal derivatización. Los compuestos producidos pueden administrarse a animales o seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales y son o farmacéuticamente activos o bien son profármacos. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otras, sales de amina, tales como, entre otras, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoníaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como, entre otros, litio,

potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, entre otros, bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como, entre otros, zinc; y sales inorgánicas, tales como, entre otros, fosfato de hidrógeno y sodio y fosfato disódico; y también incluyen, entre otros, sales de ácidos minerales, tales como, entre otros, clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, entre otros, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos, mesilatos y fumaratos. Los ésteres aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otros, ésteres de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo de grupos ácidos, incluso, entre otros, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos. Los éteres enólicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otros, derivados de la fórmula $C=C(OR)$ donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo. Los ésteres enólicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otros, derivados de la fórmula $C=C(OC(O)R)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo. Los solvatos e hidratos aceptables desde el punto de vista farmacéutico son complejos de un compuesto con una o más moléculas de solvente o agua, o de 1 a alrededor de 100, o de 1 a alrededor de 10, o de una a alrededor de 2, 3 o 4, moléculas de solvente o agua.

[0024] Como se usa en la presente, tratamiento se refiere a cualquier manera en la que los síntomas de una enfermedad o trastorno se mejoran o de otro modo se alteran de manera beneficiosa. El tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de las composiciones de la presente, tal como el uso para tratar una enfermedad hiperproliferativa.

[0025] Como se usa en la presente, la mejora de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de un compuesto o una composición farmacéutica particular, se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporaria, duradera o transitoria que se puede atribuir o asociar con la administración del compuesto o de la composición.

[0026] Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, los términos "manejar", "gestionar" y "manejo" abarcan la prevención de la recidiva de la enfermedad o trastorno especificado en un sujeto que ya ha padecido la enfermedad o trastorno, y/o prolongar el tiempo que un sujeto que ha padecido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la forma en que un sujeto responde a la enfermedad o trastorno.

[0027] Cuando las porciones se especifican mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente las porciones químicamente idénticas que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda,

por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

[0028] El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, que puede incluir radicales divalentes y multivalentes, que tienen la cantidad de átomos de carbono designados (es decir, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.

[0029] El término "alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono, que puede incluir radicales divalentes y multivalentes, que tienen la cantidad de átomos de carbono designados (es decir, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, entre otros, vinilo (es decir, etenilo), 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), y los homólogos e isómeros superiores.

[0030] El término "alquinilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono, que puede incluir radicales divalentes y multivalentes, que tienen la cantidad de átomos de carbono designados (es decir, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, entre otros, etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores.

[0031] El término "alquileo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un alquilo, como se ejemplifica, entre otros, mediante $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Por lo general, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, incluso aquellos grupos que tienen 10 átomos de carbono o menos. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que generalmente tiene seis o menos átomos de carbono.

[0032] Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se utilizan en su sentido convencional y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente.

[0033] El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que consiste en un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente

oxidados y el átomo de nitrógeno puede tener un sustituyente alquilo para cumplir la valencia y/o puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos O, N, P, Si y S pueden ubicarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen, entre otros, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$ y $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_3$. De manera similar, el término "heteroalquileo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, entre otros, mediante $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ y $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$. Para los grupos de enlace alquileo y heteroalquileo, la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo de enlace no implica ninguna orientación del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C(O)}_2\text{R}'$ representa tanto $-\text{C(O)}_2\text{R}'$ como $-\text{R}'\text{C(O)}_2\text{-}$.

[0034] Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente, incluso grupos bicíclicos, tricíclicos, espirocíclicos y bicíclicos en puente. Además, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, norbornanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, entre otros, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1- o 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo y similares.

[0035] El término "halo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como "haloalquilo" pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, la expresión "halo(C₁-C₄)alquilo" pretende incluir, entre otros, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares. De manera similar, los términos "cicloalquileo", "cicloalquínilo", "heterocicloalquileo" y "heterocicloalquínilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquileo", "alquínilo", "heteroalquileo" y "heteroalquínilo", respectivamente, incluso grupos bicíclicos, tricíclicos, espirocíclicos y bicíclicos en puente.

[0036] El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente hidrocarburo aromático poliinsaturado, que puede ser un único anillo o múltiples anillos (en una forma de realización, de 1 a 3 anillos) que están fusionados entre sí o ligados

covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S en los anillos, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Las porciones sustituyentes para sistemas de anillos arilo y heteroarilo se pueden seleccionar del grupo de porciones sustituyentes aceptables descritas en la presente. El término "heteroarilio" se refiere a un grupo heteroarilo que tiene carga positiva en uno o más de los heteroátomos.

[0037] El término "oxo", como se usa en la presente, significa un átomo de oxígeno que tiene un enlace doble a un átomo de carbono.

[0038] Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") pretenden incluir formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. A continuación, se proporcionan ejemplos no limitativos de porciones sustituyentes para cada tipo de radical.

[0039] Las porciones sustituyentes para los grupos alquilo, heteroalquilo, alquileo, alquenido, heteroalquileo, heteroalquenido, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenido y heterocicloalquenido se seleccionan, en una forma de realización, de deuterio, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', halo, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -NRSO₂NR'R'', -CN y -NO₂ en un número que varía de cero a la cantidad de átomos de hidrógeno en tal radical. En una forma de realización, las porciones sustituyentes para los grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenido y heterocicloalquenido también incluyen alquilo sustituido y no sustituido, alquenido sustituido y no sustituido, y alquinilo sustituido y no sustituido. En una forma de realización, cada uno de R', R'', R''' y R'''' es independientemente hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto proporcionado en la presente incluye más de un grupo

R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, al igual que cada grupo R', R'', R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir, entre otros, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Del análisis anterior sobre las porciones sustituyentes, una persona del oficio de nivel medio comprenderá que el término "alquilo" incluye grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de los grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ y similares).

[0040] Las porciones sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se seleccionan, en una forma de realización, de deuterio, halo, alquilo sustituido y no sustituido, alquenilo sustituido y no sustituido, y alquinilo sustituido y no sustituido, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''',

-OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR'C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN and -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi(C₁-C₄) y fluoroalquil(C₁-C₄), en una cantidad que varía de cero a la cantidad total de hidrógenos en el sistema de anillo aromático; y donde R', R'', R''' y R'''' se seleccionan, en una forma de realización, independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto proporcionado en la presente incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, al igual que cada grupo R', R'', R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

[0041] Dos de las porciones sustituyentes en átomos adyacentes de un anillo arilo o heteroarilo pueden formar opcionalmente un anillo de la fórmula -Q'-C(O)-(CRR')_q-Q'', donde Q' y Q'' son independientemente -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace simple, y q es un número entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de las porciones sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en donde A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace simple, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente con un enlace doble. Alternativamente, dos de las porciones sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -(CRR')_s-X'-(CR''R''')_d-, donde s y d son independientemente números enteros de 0 a 3, y X' es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -

$S(O)_2NR'$ -. Las porciones sustituyentes R, R', R" y R''' se seleccionan, en una forma de realización, independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido.

[0042] Como se usa en la presente, el término "heteroátomo" o "heteroátomo del anillo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si).

[0043] Como se usa en la presente, un profármaco es un compuesto que, tras la administración *in vivo*, se metaboliza o se somete de otro modo a cambios químicos en condiciones fisiológicas, mediante una o más etapas o procesos o se convierte de otro modo en una forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Además, los profármacos se pueden convertir en una forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

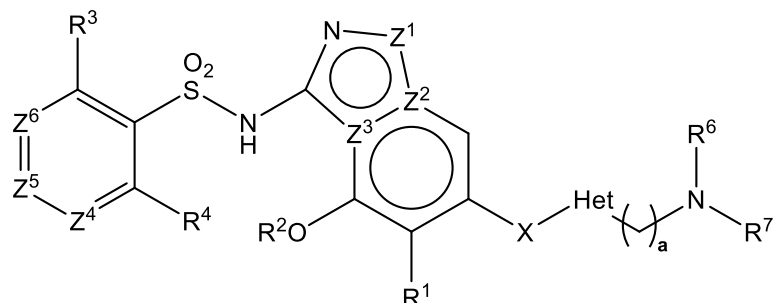
[0044] Ciertos compuestos proporcionados en la presente pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas, incluso formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están abarcadas dentro del alcance de la presente divulgación. Ciertos compuestos proporcionados en la presente pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente y se pretende que estén dentro del alcance de la presente divulgación.

[0045] Ciertos compuestos proporcionados en la presente poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; los racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están abarcados dentro del alcance de la presente divulgación. Los compuestos proporcionados en la presente no incluyen aquellos que se sabe en la técnica que son demasiado inestables para sintetizar y/o aislar.

[0046] Los compuestos proporcionados en la presente también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos proporcionados en la presente, sean radiactivos o no, quedan abarcadas dentro del alcance de la presente divulgación.

II. COMPUESTOS PARA SU USO EN COMPOSICIONES Y MÉTODOS

[0047] En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente:



[0048] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0049] a es 0-2;

[0050] R¹ y R² juntos forman alquileo;

[0051] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[0052] b es 1-4;

[0053] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[0054] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0055] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0056] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[0057] cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0058] R⁴ es H o alcoxi;

[0059] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0060] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[0061] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[0062] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[0063] Z⁴, Z⁵ y Z⁶ se seleccionan de (i), (ii), (iii) o (iv):

[0064] (i) Z⁴ es N, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es CH,

[0065] (ii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es N y Z⁶ es CH,

[0066] (iii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es N, o

[0067] (iv) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es CH;

[0068] R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0069] (i) cada uno de R⁵ y R¹⁶ es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[0070] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos o heteroalquilenos;

[0071] X es O, $S(O)_x$ o CH_2 , donde x es 0-2;

[0072] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[0073] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

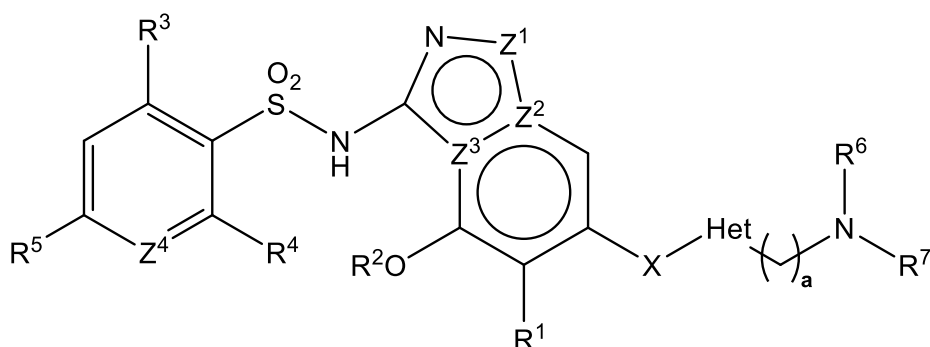
[0074] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0075] R^7 es $-C(O)R^{17}$, $-S(O)R^{18}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0076] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, cianoalqueno, hidroximetilalqueno, alcoximetilalqueno, aminometilalqueno, metilaminometilalqueno, dimetilaminometilalqueno, alquino, haloalquino, cianoalquino, hidroximetilalquino, alcoximetilalquino, aminometilalquino, metilaminometilalquino, dimetilaminometilalquino, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, alquinox, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0077] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, cianoalqueno, hidroximetilalqueno, alcoximetilalqueno, aminometilalqueno, alquino, haloalquino, cianoalquino, hidroximetilalquino, alcoximetilalquino, aminometilalquino o $-NR^{20}R^{21}$.

[0078] En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula la para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente:



[0079] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0080] a es 0-2;

[0081] R^1 y R^2 juntos forman alquilenos;

[0082] R^3 es $-O-(CH_2)_b-R^8$;

[0083] b es 1-4;

[0084] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $C(O)R^{11}$, $C(=NH)(R^{12})$ o $C(=N-O-R^9)(R^{12})$;

[0085] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es

alquilo, alcoxi o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

[0086] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

[0087] R^{12} es alquilo o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

[0088] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0089] R^4 es H o alcoxi;

[0090] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0091] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

[0092] (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o

[0093] (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;

[0094] Z^4 es N o CR^{16} ;

[0095] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0096] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino o haloalquilo, o

[0097] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alqueno o heteroalqueno;

[0098] X es O, S(O)_x o CH_2 , donde x es 0-2;

[0099] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[0100] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

[0101] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(\text{CH}_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0102] R^7 es $-\text{C(O)}\text{R}^{17}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$;

[0103] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, cianoalqueno, hidroximetilalqueno, alcoximetilalqueno, aminometilalqueno, metilaminometilalqueno, dimetilaminometilalqueno, alquino, haloalquino, cianoalquino, hidroximetilalquino, alcoximetilalquino, aminometilalquino, metilaminometilalquino, dimetilaminometilalquino, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, alquino, alquinox, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{19}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{19}$ o $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$; donde R^{19} es $-\text{OR}^9$ o $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0104] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, cianoalqueno, hidroximetilalqueno, alcoximetilalqueno, aminometilalqueno, alquino, haloalquino, cianoalquino, hidroximetilalquino, alcoximetilalquino, aminometilalquino o $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$.

[0105] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:

[0106] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $\text{C(O)}\text{R}^{11}$;

[0107] R^9 es H y R^{10} es H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo o alcoxi; y

[0108] R^{11} es alquilo o alcoxi;

[0109] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0110] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alquenilo o alquinilo, o

[0111] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos;

[0112] X es O o CH_2 ;

[0113] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0114] R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0115] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:

[0116] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, arilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[0117] R^9 es H y R^{10} es $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo; y

[0118] R^{11} es alcoxi;

[0119] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0120] (i) R^5 es H, ciano, alcoxi o alquilo, y R^{16} es H, alquilo, alcoxi, halo o alquinilo, o

[0121] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos;

[0122] X es O o CH_2 ;

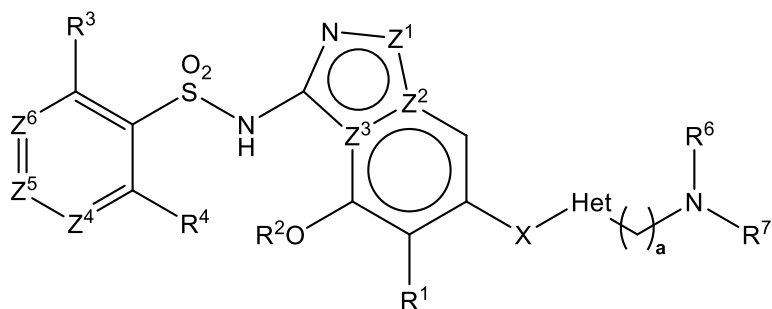
[0123] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0124] R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0125] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde R^1 y R^2 juntos forman alquilen C_{2-4} .

[0126] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde R^1 y R^2 juntos forman propileno.

[0127] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I:



[0128] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0129] a es 0-2;

[0130] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[0131] (i) R¹ es H, alquilo, haloalquilo o halo; y R² es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, o

[0132] (ii) R¹ y R² juntos forman alquileno;

[0133] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[0134] b es 1-4;

[0135] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[0136] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0137] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0138] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[0139] cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0140] R⁴ es H o alcoxi;

[0141] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0142] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[0143] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[0144] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[0145] Z⁴ es CR¹⁶;

[0146] Z⁵ es CR⁵;

[0147] Z⁶ es N o CH;

[0148] R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquileno o heteroalquileno;

[0149] X es O, S(O)_x o CH₂, donde x es 0-2;

[0150] Het y R⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0151] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R⁶ es H, alquilo o haloalquilo, o

[0152] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R⁶ es -(CH₂)₁₋₂-, y R⁶ y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5,

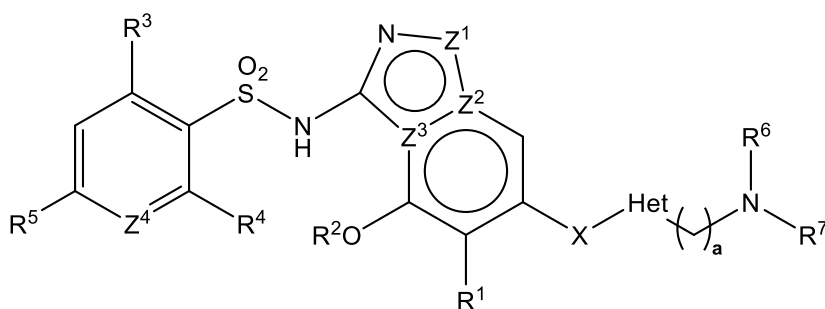
6,6 o 6,7;

[0153] R^7 es $-C(O)R^{17}$, $-S(O)R^{18}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0154] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinoxilo, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0155] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.

[0156] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula la:



[0157] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0158] a es 0-2;

[0159] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

[0160] (i) R^1 es H, alquilo, haloalquilo o halo; y R^2 es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, o

[0161] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquileno;

[0162] R^3 es $-O-(CH_2)_b-R^8$;

[0163] b es 1-4;

[0164] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $C(O)R^{11}$, $C(=NH)(R^{12})$ o $C(=N-O-R^9)(R^{12})$;

[0165] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0166] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0167] R^{12} es alquilo o $NR^{14}R^{15}$;

[0168] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el

átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0169] R^4 es H o alcoxi;

[0170] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0171] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

[0172] (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o

[0173] (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;

[0174] Z^4 es CR^{16} ;

[0175] R^5 y R^{16} juntos forman alquileo o heteroalquileo;

[0176] X es O, $S(O)_x$ o CH_2 , donde x es 0-2;

[0177] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[0178] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

[0179] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0180] R^7 es $-C(O)R^{17}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0181] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, cianoalqueno, hidroximetilalqueno, alcoximetilalqueno, aminometilalqueno, metilaminometilalqueno, dimetilaminometilalqueno, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, alquenoilo, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0182] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, cianoalqueno, hidroximetilalqueno, alcoximetilalqueno, aminometilalqueno, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.

[0183] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:

[0184] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

[0185] (i) R^1 es H; y R^2 es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, o

[0186] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquileo;

[0187] R^8 es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[0188] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo o alcoxi;

[0189] R^{11} es alquilo o alcoxi;

[0190] R^5 y R^{16} juntos forman alquileo;

[0191] X es O o CH₂;

[0192] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0193] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0194] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:

[0195] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[0196] (i) R¹ es H; y R² es alquilo o haloalquilo, o

[0197] (ii) R¹ y R² juntos forman alquileo;

[0198] R⁸ es H, CN, OH, arilo, NR⁹R¹⁰ o C(O)R¹¹;

[0199] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo;

[0200] R¹¹ es alcoxi;

[0201] R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquileo;

[0202] X es O o CH₂;

[0203] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

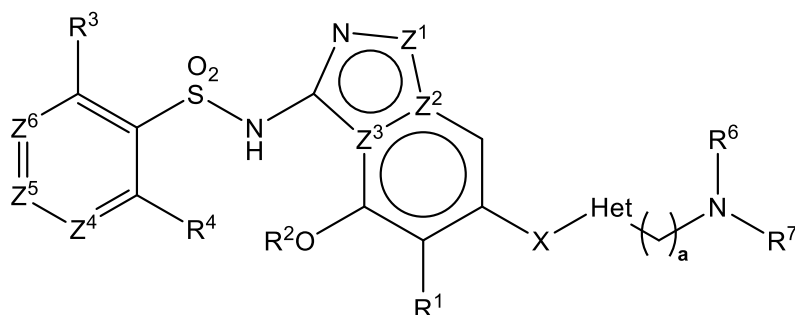
[0204] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0205] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquilenC₃₋₅.

[0206] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde R⁵ y R¹⁶ juntos forman propileno.

[0207] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde X es O o S(O)_x, donde x es 0-2. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde X es O o S.

[0208] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I:



[0209] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0210] a es 0-2;

[0211] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[0212] (i) R¹ es H, alquilo, haloalquilo o halo; y R² es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, o

[0213] (ii) R¹ y R² juntos forman alquilenos;

[0214] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[0215] b es 1-4;

[0216] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[0217] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0218] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0219] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[0220] cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0221] R⁴ es H o alcoxi;

[0222] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0223] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[0224] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[0225] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[0226] Z⁴, Z⁵ y Z⁶ se seleccionan de (i), (ii), (iii) o (iv):

[0227] (i) Z⁴ es N, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es CH,

[0228] (ii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es N y Z⁶ es CH,

[0229] (iii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es N, o

[0230] (iv) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es CH;

[0231] R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0232] (i) cada uno de R⁵ y R¹⁶ es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[0233] (ii) R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquilenos o heteroalquilenos;

[0234] X es O o S(O)_x, donde x es 0-2;

[0235] Het y R⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0236] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R⁶ es H, alquilo o haloalquilo, o

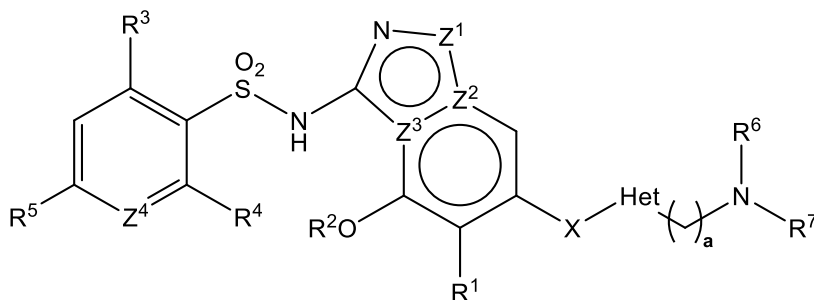
[0237] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R⁶ es -(CH₂)₁₋₂-, y R⁶ y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0238] R⁷ es -C(O)R¹⁷, -S(O)R¹⁸ o -SO₂R¹⁸;

[0239] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -NH-(CH₂)₂-R¹⁹, -O-(CH₂)₂-R¹⁹ o -NR²⁰R²¹; donde R¹⁹ es -OR⁹ o -NR⁹R¹⁰, y cada uno de R²⁰ y R²¹ es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0240] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o -NR⁹R¹⁰.

[0241] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula la:



[0242] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0243] a es 0-2;

[0244] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[0245] (i) R¹ es H, alquilo, haloalquilo o halo; y R² es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, o

[0246] (ii) R¹ y R² juntos forman alquilenos;

[0247] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[0248] b es 1-4;

[0249] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[0250] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es

alquilo, alcoxi o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

[0251] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

[0252] R^{12} es alquilo o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

[0253] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0254] R^4 es H o alcoxi;

[0255] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0256] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

[0257] (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o

[0258] (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;

[0259] Z^4 es N o CR^{16} ;

[0260] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0261] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[0262] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquileo o heteroalquileo;

[0263] X es O o S(O)_x , donde x es 0-2;

[0264] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[0265] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

[0266] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(\text{CH}_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0267] R^7 es $-\text{C(O)}\text{R}^{17}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$;

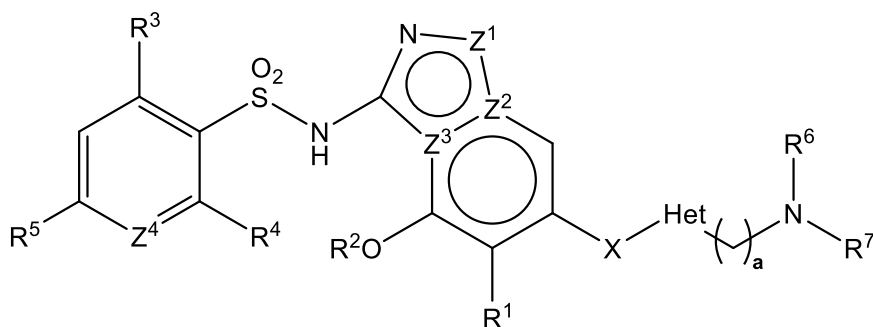
[0268] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{19}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{19}$ o $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$; donde R^{19} es $-\text{OR}^9$ o $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0269] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$.

[0270] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:

[0271] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

- [0272]** (i) R^1 es H; y R^2 es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, o
- [0273]** (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquilenos;
- [0274]** R^8 es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;
- [0275]** cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo o alcoxi;
- [0276]** R^{11} es alquilo o alcoxi;
- [0277]** R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):
- [0278]** (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alqueniilo o alquiniilo, o
- [0279]** (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos;
- [0280]** X es O;
- [0281]** R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueniilo, haloalqueniilo, alquiniilo o hidroximetilalquiniilo; y
- [0282]** R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueniilo, haloalqueniilo, alquiniilo o hidroximetilalquiniilo.
- [0283]** En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:
- [0284]** R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):
- [0285]** (i) R^1 es H; y R^2 es alquilo o haloalquilo, o
- [0286]** (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquilenos;
- [0287]** R^8 es H, CN, OH, arilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;
- [0288]** cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo;
- [0289]** R^{11} es alcoxi;
- [0290]** R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):
- [0291]** (i) R^5 es H, ciano, alcoxi o alquilo, y R^{16} es H, alquilo, alcoxi, halo o alqueniilo, o
- [0292]** (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos;
- [0293]** X es O;
- [0294]** R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueniilo, haloalqueniilo, alquiniilo o hidroximetilalquiniilo; y
- [0295]** R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueniilo, haloalqueniilo, alquiniilo o hidroximetilalquiniilo.
- [0296]** En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula Ia:



[0297] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0298] a es 0-2;

[0299] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[0300] (i) R¹ es H, alquilo, haloalquilo o halo; y R² es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, o

[0301] (ii) R¹ y R² juntos forman alquileo;

[0302] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[0303] b es 1-4;

[0304] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[0305] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0306] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0307] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[0308] cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0309] R⁴ es H o alcoxi;

[0310] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0311] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[0312] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[0313] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[0314] Z⁴ es N o CR¹⁶, donde R¹⁶ es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, halo, alqueno o alquino;

[0315] R⁵ es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, halo, alqueno o alquino;

[0316] X es O, S(O)_x o CH₂, donde x es 0-2;

[0317] Het y R⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0318] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R⁶ es H, alquilo o haloalquilo, o

[0319] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R⁶ es -(CH₂)₁₋₂-, y R⁶ y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0320] R^7 es $-C(O)R^{17}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0321] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinoxilo, alquinoxilo, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0322] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.

[0323] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:

[0324] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

[0325] (i) R^1 es H; y R^2 es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, o

[0326] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquilenilo;

[0327] R^5 es alquenilo o alquinilo;

[0328] R^8 es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[0329] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo o alcoxi;

[0330] R^{11} es alquilo o alcoxi;

[0331] X es O o CH_2 ;

[0332] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0333] R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0334] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:

[0335] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

[0336] (i) R^1 es H; y R^2 es alquilo o haloalquilo, o

[0337] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquilenilo;

[0338] R^5 es alquinilo;

[0339] R^8 es H, CN, OH, arilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[0340] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo;

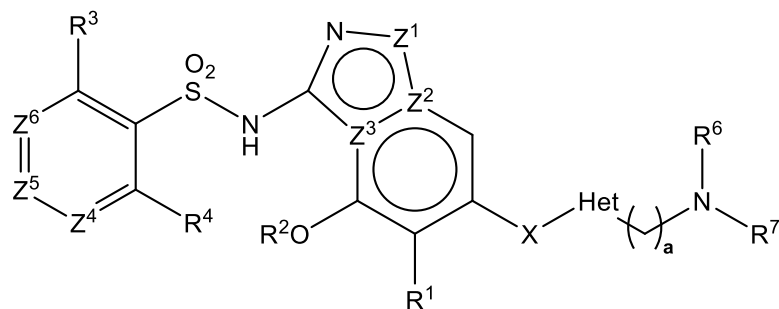
[0341] R^{11} es alcoxi;

[0342] X es O o CH₂;

[0343] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0344] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0345] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I:



[0346] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0347] a es 0-2;

[0348] R¹ es H, alquilo, haloalquilo o halo;

[0349] R² y R⁴ juntos forman heteroalquileno;

[0350] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[0351] b es 1-4;

[0352] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[0353] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0354] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0355] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[0356] cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0357] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0358] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[0359] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[0360] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[0361] Z⁴, Z⁵ y Z⁶ se seleccionan de (i), (ii), (iii) o (iv):

[0362] (i) Z⁴ es N, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es CH,

[0363] (ii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es N y Z⁶ es CH,

[0364] (iii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es N, o

[0365] (iv) Z^4 es CR^{16} , Z^5 es CR^5 y Z^6 es CH ;

[0366] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0367] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[0368] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenilo o heteroalquilenilo;

[0369] X es O, $S(O)_x$ o CH_2 , donde x es 0-2;

[0370] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[0371] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

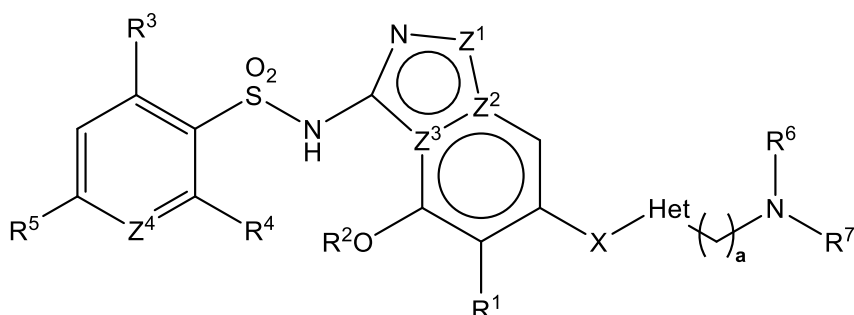
[0372] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0373] R^7 es $-C(O)R^{17}$, $-S(O)R^{18}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0374] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0375] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.

[0376] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula Ia:



[0377] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0378] a es 0-2;

[0379] R^1 es H, alquilo, haloalquilo o halo;

[0380] R^2 y R^4 juntos forman heteroalquilenilo;

[0381] R^3 es $-O-(CH_2)_b-R^8$;

[0382] b es 1-4;

[0383] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $C(O)R^{11}$, $C(=NH)(R^{12})$ o $C(=N-O-R^9)(R^{12})$;

[0384] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0385] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0386] R^{12} es alquilo o $NR^{14}R^{15}$;

[0387] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0388] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0389] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

[0390] (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o

[0391] (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;

[0392] Z^4 es N o CR^{16} ;

[0393] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0394] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[0395] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenilo o heteroalquilenilo;

[0396] X es O, $S(O)_x$ o CH_2 , donde x es 0-2;

[0397] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[0398] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

[0399] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0400] R^7 es $-C(O)R^{17}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0401] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0402] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo,

alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.

[0403] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:

[0404] R^1 es H;

[0405] R^2 y R^4 juntos forman $-O-(CH_2)_r-$ u $-O-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{1-3}-$, donde r es un número entero de 2 a 5 y el terminal O está unido a la posición de R^4 de la fórmula I;

[0406] R^8 es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[0407] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo o alcoxi;

[0408] R^{11} es alquilo o alcoxi;

[0409] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0410] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alquenilo o alquinilo, o

[0411] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos;

[0412] X es O o CH_2 ;

[0413] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0414] R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0415] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:

[0416] R^1 es H;

[0417] R^2 y R^4 juntos forman $-O-(CH_2)_r-$ u $-O-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{1-3}-$, donde r es un número entero de 2 a 5 y el terminal O está unido a la posición de R^4 de la fórmula I;

[0418] R^8 es H, CN, OH, arilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[0419] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo;

[0420] R^{11} es alcoxi;

[0421] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0422] (i) R^5 es H, ciano, alcoxi o alquilo, y R^{16} es H, alquilo, alcoxi, halo o alquinilo, o

[0423] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos;

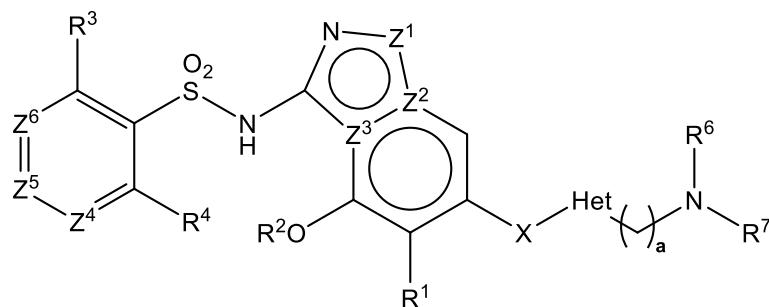
[0424] X es O o CH_2 ;

[0425] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0426] R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0427] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y

métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I:



[0428] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0429] a es 0-2;

[0430] R¹ es H, alquilo, haloalquilo o halo;

[0431] R² es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo;

[0432] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[0433] b es 1-4;

[0434] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[0435] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0436] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0437] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[0438] cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0439] R⁴ es H o alcoxi;

[0440] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0441] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[0442] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[0443] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[0444] Z⁴, Z⁵ y Z⁶ se seleccionan de (i), (ii), (iii) o (iv):

[0445] (i) Z⁴ es N, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es CH,

[0446] (ii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es N y Z⁶ es CH,

[0447] (iii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es N, o

[0448] (iv) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es CH;

[0449] R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0450] (i) cada uno de R⁵ y R¹⁶ es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[0451] (ii) R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquileno o heteroalquileno;

[0452] X es $CR^{22}R^{23}$, donde cada uno de R^{22} y R^{23} es independientemente H o alquilo;

[0453] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

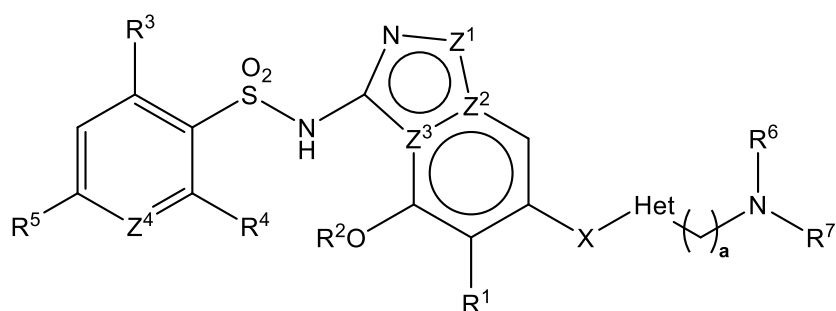
[0454] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

[0455] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0456] R^7 es $-C(O)R^{17}$; y

[0457] R^{17} es alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi u $O-(CH_2)_2-R^{19}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$.

[0458] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula Ia:



[0459] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0460] a es 0-2;

[0461] R^1 es H, alquilo, haloalquilo o halo;

[0462] R^2 es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo;

[0463] R^3 es $-O-(CH_2)_b-R^8$;

[0464] b es 1-4;

[0465] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $C(O)R^{11}$, $C(=NH)(R^{12})$ o $C(=N-O-R^9)(R^{12})$;

[0466] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0467] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0468] R^{12} es alquilo o $NR^{14}R^{15}$;

[0469] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0470] R^4 es H o alcoxi;

[0471] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0472] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

[0473] (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o

[0474] (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;

[0475] Z^4 es N o CR^{16} ;

[0476] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0477] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[0478] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos o heteroalquilenos;

[0479] X es $CR^{22}R^{23}$, donde cada uno de R^{22} y R^{23} es independientemente H o alquilo;

[0480] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[0481] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

[0482] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0483] R^7 es $-C(O)R^{17}$; y

[0484] R^{17} es alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi u $O-(CH_2)_2-R^{19}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$.

[0485] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:

[0486] R^1 es H;

[0487] R^2 es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo;

[0488] R^8 es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[0489] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo o alcoxi;

[0490] R^{11} es alquilo o alcoxi;

[0491] X es CH_2 ; y

[0492] R^{17} es alcoxi.

[0493] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:

[0494] R^1 es H;

[0495] R^2 es alquilo o haloalquilo;

[0496] R^8 es H, CN, OH, arilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

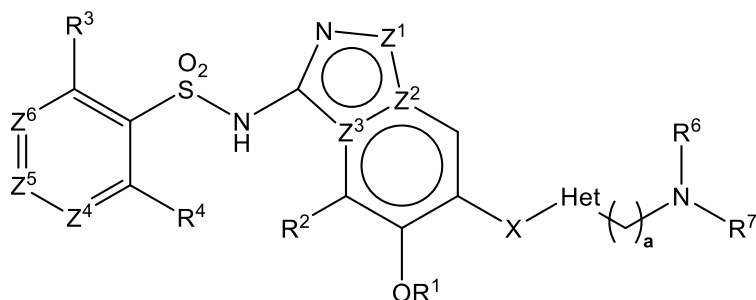
[0497] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo;

[0498] R^{11} es alcoxi;

[0499] X es CH_2 ; y

[0500] R^{17} es alcoxi.

[0501] En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula II para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente:



[0502] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0503] a es 0-2;

[0504] R¹ y R² juntos forman alquileo;

[0505] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[0506] b es 1-4;

[0507] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[0508] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0509] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0510] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[0511] cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0512] R⁴ es H o alcoxi;

[0513] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0514] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[0515] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[0516] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[0517] Z⁴, Z⁵ y Z⁶ se seleccionan de (i), (ii), (iii) o (iv):

[0518] (i) Z⁴ es N, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es CH,

[0519] (ii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es N y Z⁶ es CH,

[0520] (iii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es N, o

[0521] (iv) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es CH;

[0522] R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0523] (i) cada uno de R⁵ y R¹⁶ es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[0524] (ii) R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquileo o heteroalquileo;

[0525] X es O, S(O)_x o CH₂, donde x es 0-2;

[0526] Het y R⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0527] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R⁶ es H, alquilo o haloalquilo, o

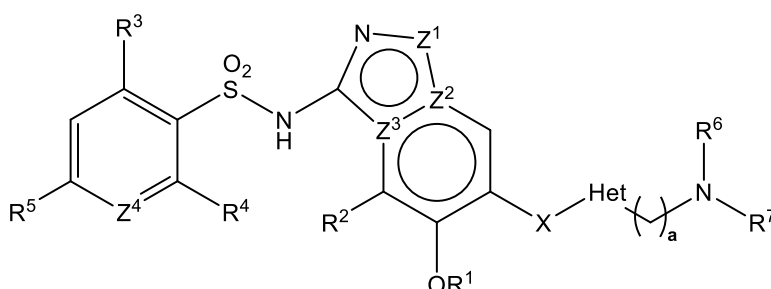
[0528] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0529] R^7 es $-C(O)R^{17}$, $-S(O)R^{18}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0530] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinoxilo, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0531] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^{20}R^{21}$.

[0532] En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula IIa para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente:



[0533] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0534] a es 0-2;

[0535] R^1 y R^2 juntos forman alquileo;

[0536] R^3 es $-O-(CH_2)_b-R^8$;

[0537] b es 1-4;

[0538] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $C(O)R^{11}$, $C(=NH)(R^{12})$ o $C(=N-O-R^9)(R^{12})$;

[0539] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0540] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0541] R^{12} es alquilo o $NR^{14}R^{15}$;

[0542] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

- [0543]** R⁴ es H o alcoxi;
- [0544]** Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):
- [0545]** (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,
- [0546]** (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o
- [0547]** (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;
- [0548]** Z⁴ es N o CR¹⁶;
- [0549]** R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):
- [0550]** (i) cada uno de R⁵ y R¹⁶ es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o
- [0551]** (ii) R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquilenos o heteroalquilenos;
- [0552]** X es O, S(O)_x o CH₂, donde x es 0-2;
- [0553]** Het y R⁶ se seleccionan de (i) o (ii):
- [0554]** (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R⁶ es H, alquilo o haloalquilo, o
- [0555]** (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R⁶ es -(CH₂)₁₋₂-, y R⁶ y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;
- [0556]** R⁷ es -C(O)R¹⁷ o -SO₂R¹⁸;
- [0557]** R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -NH-(CH₂)₂-R¹⁹, -O-(CH₂)₂-R¹⁹ o -NR²⁰R²¹; donde R¹⁹ es -OR⁹ o -NR⁹R¹⁰, y cada uno de R²⁰ y R²¹ es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y
- [0558]** R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o -NR²⁰R²¹.
- [0559]** En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde:
- [0560]** R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰ o C(O)R¹¹;
- [0561]** R⁹ es H y R¹⁰ es H o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo o alcoxi; y
- [0562]** R¹¹ es alquilo o alcoxi;
- [0563]** R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):
- [0564]** (i) cada uno de R⁵ y R¹⁶ es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alquenilo o alquinilo, o

[0565] (ii) R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquileo;

[0566] X es O o CH₂;

[0567] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0568] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0569] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde:

[0570] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, arilo, NR⁹R¹⁰ o C(O)R¹¹;

[0571] R⁹ es H y R¹⁰ es C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo; y

[0572] R¹¹ es alcoxi;

[0573] R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0574] (i) R⁵ es H, ciano, alcoxi o alquilo, y R¹⁶ es H, alquilo, alcoxi, halo o alquinilo, o

[0575] (ii) R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquileo;

[0576] X es O o CH₂;

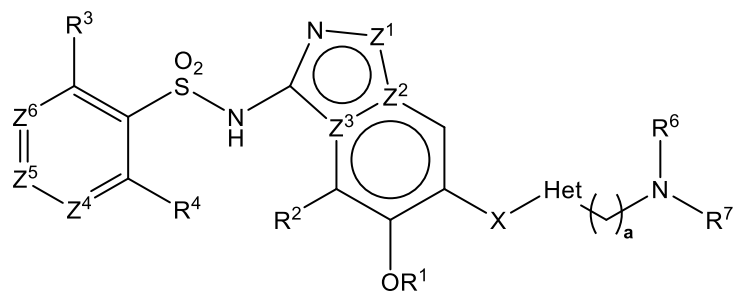
[0577] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0578] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0579] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde R¹ y R² juntos forman alquilenC₂₋₄.

[0580] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde R¹ y R² juntos forman propileno.

[0581] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II:



[0582] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0583] a es 0-2;

[0584] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[0585] (i) R^1 es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y R^2 es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi o halo; o

[0586] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquilenos;

[0587] R^3 es $-O-(CH_2)_b-R^8$;

[0588] b es 1-4;

[0589] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $C(O)R^{11}$, $C(=NH)(R^{12})$ o $C(=N-O-R^9)(R^{12})$;

[0590] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0591] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0592] R^{12} es alquilo o $NR^{14}R^{15}$;

[0593] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0594] R^4 es H o alcoxi;

[0595] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0596] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

[0597] (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o

[0598] (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;

[0599] Z^4 es CR^{16} ;

[0600] Z^5 es CR^5 ;

[0601] Z^6 es N o CH;

[0602] R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos o heteroalquilenos;

[0603] X es O, $S(O)_x$ o CH_2 , donde x es 0-2;

[0604] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[0605] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

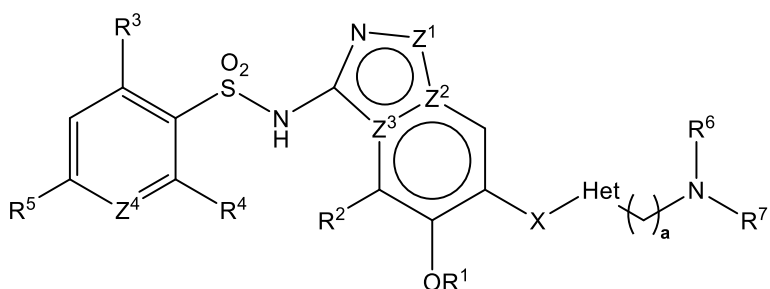
[0606] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0607] R^7 es $-C(O)R^{17}$, $-S(O)R^{18}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0608] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilenilo, haloalquilenilo, cianoalquilenilo, hidroximetilalquilenilo, alcoximetilalquilenilo, aminometilalquilenilo, metilaminometilalquilenilo, dimetilaminometilalquilenilo, alquiniilo, haloalquiniilo, cianoalquiniilo, hidroximetilalquiniilo, alcoximetilalquiniilo, aminometilalquiniilo, metilaminometilalquiniilo, dimetilaminometilalquiniilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilenilo, alquiniilo, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0609] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o -NR⁹R¹⁰.

[0610] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula IIa:



[0611] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0612] a es 0-2;

[0613] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[0614] (i) R¹ es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y R² es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi o halo; o

[0615] (ii) R¹ y R² juntos forman alquilenos;

[0616] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[0617] b es 1-4;

[0618] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[0619] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0620] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0621] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[0622] cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0623] R⁴ es H o alcoxi;

[0624] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0625] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[0626] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[0627] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[0628] Z⁴ es CR¹⁶;

[0629] R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquilenos o heteroalquilenos;

[0630] X es O, S(O)_x o CH₂, donde x es 0-2;

[0631] Het y R⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0632] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R⁶ es H, alquilo o haloalquilo, o

[0633] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R⁶ es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R⁶ y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0634] R⁷ es $-C(O)R^{17}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0635] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinoxilo, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R¹⁹ es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R²⁰ y R²¹ es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0636] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.

[0637] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde:

[0638] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[0639] (i) R¹ es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, y R² es H o alcoxi, o

[0640] (ii) R¹ y R² juntos forman alquileo;

[0641] R⁸ es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[0642] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R¹³ es alquilo o alcoxi;

[0643] R¹¹ es alquilo o alcoxi;

[0644] R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquileo;

[0645] X es O o CH₂;

[0646] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0647] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0648] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde:

[0649] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[0650] (i) R¹ es alquilo o haloalquilo, y R² es H o alcoxi, o

[0651] (ii) R¹ y R² juntos forman alquileo;

[0652] R⁸ es H, CN, OH, arilo, NR⁹R¹⁰ o C(O)R¹¹;

[0653] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo;

[0654] R¹¹ es alcoxi;

[0655] R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquileo;

[0656] X es O o CH₂;

[0657] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

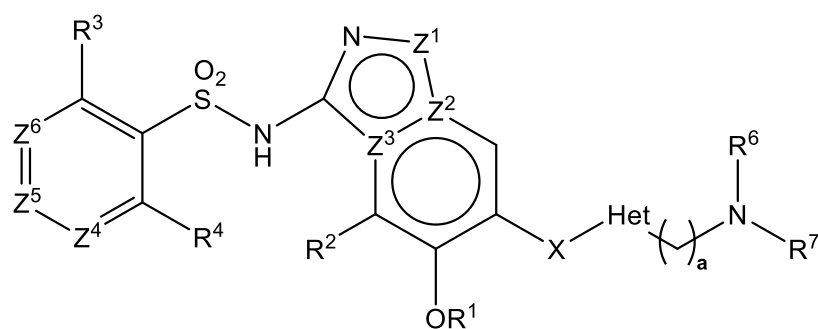
[0658] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0659] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquilenC₃₋₅.

[0660] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde R⁵ y R¹⁶ juntos forman propileno.

[0661] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde X es O o S(O)_x, donde x es 0-2. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde X es O o S.

[0662] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II:



[0663] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0664] a es 0-2;

[0665] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[0666] (i) R¹ es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y R² es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi o halo, o

[0667] (ii) R¹ y R² juntos forman alquileo;

[0668] R^3 es $-O-(CH_2)_b-R^8$;

[0669] b es 1-4;

[0670] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $C(O)R^{11}$, $C(=NH)(R^{12})$ o $C(=N-O-R^9)(R^{12})$;

[0671] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0672] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0673] R^{12} es alquilo o $NR^{14}R^{15}$;

[0674] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0675] R^4 es H o alcoxi;

[0676] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0677] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

[0678] (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o

[0679] (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;

[0680] Z^4 , Z^5 y Z^6 se seleccionan de (i), (ii), (iii) o (iv):

[0681] (i) Z^4 es N, Z^5 es CR^5 y Z^6 es CH,

[0682] (ii) Z^4 es CR^{16} , Z^5 es N y Z^6 es CH,

[0683] (iii) Z^4 es CR^{16} , Z^5 es CR^5 y Z^6 es N, o

[0684] (iv) Z^4 es CR^{16} , Z^5 es CR^5 y Z^6 es CH;

[0685] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0686] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[0687] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenilo o heteroalquilenilo;

[0688] X es O o $S(O)_x$, donde x es 0-2;

[0689] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[0690] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

[0691] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

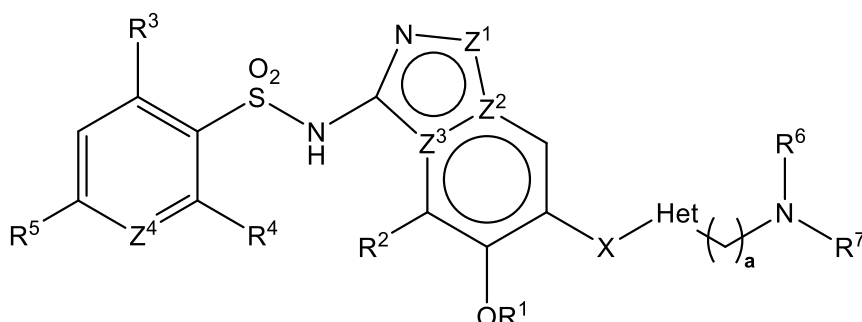
[0692] R^7 es $-C(O)R^{17}$, $-S(O)R^{18}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0693] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinoxilo,

alquiniloxi, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{19}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{19}$ o $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$; donde R^{19} es $-\text{OR}^9$ o $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0694] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$.

[0695] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula IIa:



[0696] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0697] a es 0-2;

[0698] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

[0699] (i) R^1 es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y R^2 es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi o halo, o

[0700] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquileno;

[0701] R^3 es $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{R}^8$;

[0702] b es 1-4;

[0703] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{=NH})(\text{R}^{12})$ o $\text{C}(\text{=N-O-R}^9)(\text{R}^{12})$;

[0704] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

[0705] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

[0706] R^{12} es alquilo o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

[0707] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0708] R^4 es H o alcoxi;

[0709] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0710] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

[0711] (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o

[0712] (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;

[0713] Z^4 es N o CR^{16} ;

[0714] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0715] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[0716] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos o heteroalquilenos;

[0717] X es O o $S(O)_x$, donde x es 0-2;

[0718] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[0719] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

[0720] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0721] R^7 es $-C(O)R^{17}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0722] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0723] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.

[0724] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde:

[0725] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

[0726] (i) R^1 es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, y R^2 es H o alcoxi, o

[0727] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquilenos;

[0728] R^8 es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[0729] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo o alcoxi;

[0730] R^{11} es alquilo o alcoxi;

[0731] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0732] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alquenilo o alquinilo, o

[0733] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos;

[0734] X es O;

[0735] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0736] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0737] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde:

[0738] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[0739] (i) R¹ es alquilo o haloalquilo, y R² es H o alcoxi, o

[0740] (ii) R¹ y R² juntos forman alquileno;

[0741] R⁸ es H, CN, OH, arilo, NR⁹R¹⁰ o C(O)R¹¹;

[0742] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo;

[0743] R¹¹ es alcoxi;

[0744] R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0745] (i) R⁵ es H, ciano, alcoxi o alquilo, y R¹⁶ es H, alquilo, alcoxi, halo o alquinilo, o

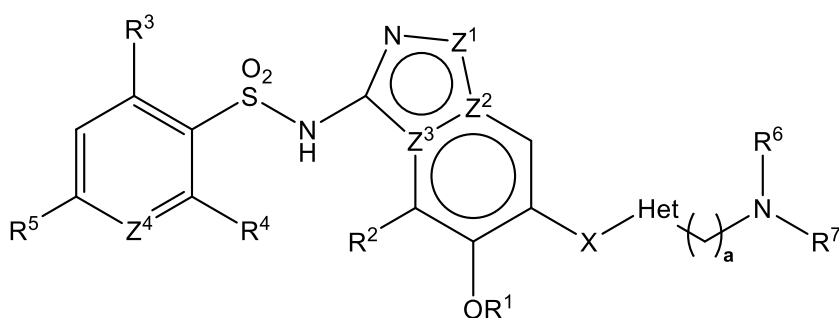
[0746] (ii) R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquileno;

[0747] X es O;

[0748] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0749] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0750] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula IIa:



[0751] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0752] a es 0-2;

[0753] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[0754] (i) R¹ es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y R² es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi o halo, o

[0755] (ii) R¹ y R² juntos forman alquileno;

[0756] R^3 es $-O-(CH_2)_b-R^8$;

[0757] b es 1-4;

[0758] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $C(O)R^{11}$, $C(=NH)(R^{12})$ o $C(=N-O-R^9)(R^{12})$;

[0759] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0760] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0761] R^{12} es alquilo o $NR^{14}R^{15}$;

[0762] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0763] R^4 es H o alcoxi;

[0764] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0765] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

[0766] (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o

[0767] (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;

[0768] Z^4 es N o CR^{16} , donde R^{16} es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, halo, alqueno o alquino;

[0769] R^5 es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, halo, alqueno o alquino;

[0770] X es O, $S(O)_x$ o CH_2 , donde x es 0-2;

[0771] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[0772] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

[0773] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0774] R^7 es $-C(O)R^{17}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0775] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, cianoalqueno, hidroximetilalqueno, alcoximetilalqueno, aminometilalqueno, metilaminometilalqueno, dimetilaminometilalqueno, alquino, haloalquino, cianoalquino, hidroximetilalquino, alcoximetilalquino, aminometilalquino, metilaminometilalquino, dimetilaminometilalquino, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, alquenoilo, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0776] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, cianoalqueno, hidroximetilalqueno, alcoximetilalqueno, aminometilalqueno, alquino, haloalquino, cianoalquino, hidroximetilalquino, alcoximetilalquino, aminometilalquino o $-NR^9R^{10}$.

[0777] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde:

[0778] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

[0779] (i) R^1 es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, y R^2 es H o alcoxi, o

[0780] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquilenos;

[0781] R^5 es alqueno o alquino;

[0782] R^8 es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[0783] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo o alcoxi;

[0784] R^{11} es alquilo o alcoxi;

[0785] X es O o CH_2 ;

[0786] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino o hidroximetilalquino; y

[0787] R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino o hidroximetilalquino.

[0788] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde:

[0789] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

[0790] (i) R^1 es alquilo o haloalquilo, y R^2 es H o alcoxi, o

[0791] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquilenos;

[0792] R^5 es alquino;

[0793] R^8 es H, CN, OH, arilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[0794] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo;

[0795] R^{11} es alcoxi;

[0796] X es O o CH_2 ;

[0797] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino o hidroximetilalquino; y

[0798] R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino o hidroximetilalquino.

[0799] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I:

[0825] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

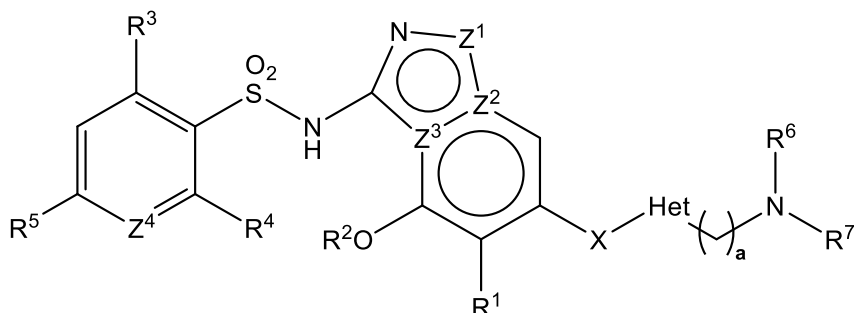
[0826] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0827] R^7 es $-C(O)R^{17}$, $-S(O)R^{18}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0828] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0829] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.

[0830] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula Ia:



[0831] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0832] a es 0-2;

[0833] R^1 es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi o halo;

[0834] R^2 y R^4 juntos forman heteroalquileno;

[0835] R^3 es $-O-(CH_2)_b-R^8$;

[0836] b es 1-4;

[0837] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $C(O)R^{11}$, $C(=NH)(R^{12})$ o $C(=N-O-R^9)(R^{12})$;

[0838] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0839] R^{11} es hidroxil, alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0840] R^{12} es alquilo o $NR^{14}R^{15}$;

[0841] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0842] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0843] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

[0844] (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o

[0845] (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;

[0846] Z^4 es N o CR^{16} ;

[0847] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0848] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[0849] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenilo o heteroalquilenilo;

[0850] X es O, $S(O)_x$ o CH_2 , donde x es 0-2;

[0851] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[0852] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

[0853] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0854] R^7 es $-C(O)R^{17}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0855] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0856] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.

[0857] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:

[0858] R^1 es H o alcoxi;

[0859] R^2 y R^4 juntos forman $-O-(CH_2)_r-$ u $-O-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{1-3}-$, donde r es un número entero de 2 a 5 y el terminal O está unido a la posición de R^4 de la fórmula I;

[0860] R^8 es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[0861] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo o alcoxi;

[0862] R¹¹ es alquilo o alcoxi;

[0863] R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0864] (i) cada uno de R⁵ y R¹⁶ es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alquenilo o alquinilo, o

[0865] (ii) R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquilenos;

[0866] X es O o CH₂;

[0867] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0868] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0869] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde:

[0870] R¹ es H o alcoxi;

[0871] R² y R⁴ juntos forman -O-(CH₂)_r- u -O-(CH₂)₁₋₃-O-(CH₂)₁₋₃-, donde r es un número entero de 2 a 5 y el terminal O está unido a la posición de R⁴ de la fórmula I;

[0872] R⁸ es H, CN, OH, arilo, NR⁹R¹⁰ o C(O)R¹¹;

[0873] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo;

[0874] R¹¹ es alcoxi;

[0875] R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0876] (i) R⁵ es H, ciano, alcoxi o alquilo, y R¹⁶ es H, alquilo, alcoxi, halo o alquinilo, o

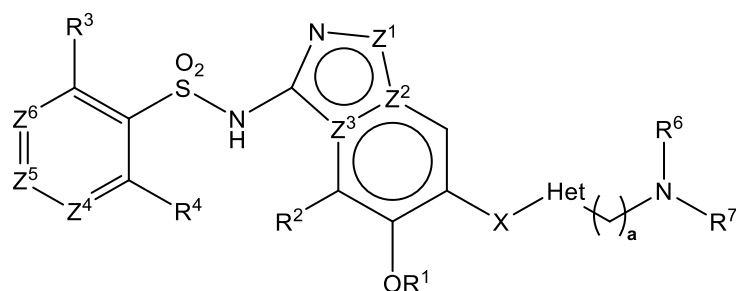
[0877] (ii) R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquilenos;

[0878] X es O o CH₂;

[0879] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[0880] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[0881] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II:



[0882] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0883] a es 0-2;

[0884] R¹ es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo;

[0885] R² es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi o halo;

[0886] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[0887] b es 1-4;

[0888] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[0889] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0890] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0891] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[0892] cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0893] R⁴ es H o alcoxi;

[0894] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0895] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[0896] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[0897] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[0898] Z⁴, Z⁵ y Z⁶ se seleccionan de (i), (ii), (iii) o (iv):

[0899] (i) Z⁴ es N, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es CH,

[0900] (ii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es N y Z⁶ es CH,

[0901] (iii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es N, o

[0902] (iv) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es CH;

[0903] R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0904] (i) cada uno de R⁵ y R¹⁶ es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[0905] (ii) R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquilenilo o heteroalquilenilo;

[0906] X es CR²²R²³, donde cada uno de R²² y R²³ es independientemente H o alquilo;

[0907] Het y R⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

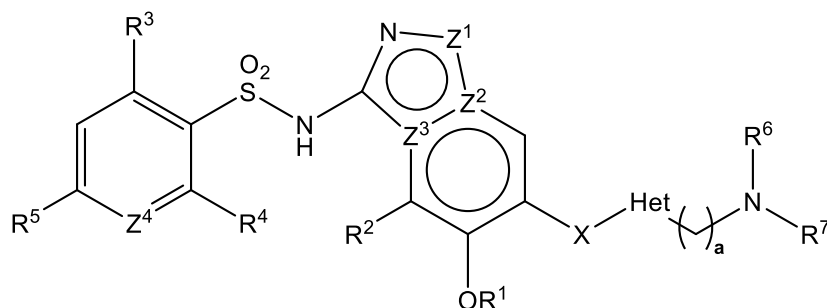
[0908] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R⁶ es H, alquilo o haloalquilo, o

[0909] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R⁶ es -(CH₂)₁₋₂-, y R⁶ y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0910] R⁷ es -C(O)R¹⁷; y

[0911] R¹⁷ es alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi u O-(CH₂)₂-R¹⁹; donde R¹⁹ es -OR⁹ o -NR⁹R¹⁰.

[0912] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula IIa:



[0913] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0914] a es 0-2;

[0915] R¹ es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo;

[0916] R² es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi o halo;

[0917] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[0918] b es 1-4;

[0919] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[0920] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0921] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[0922] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[0923] cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0924] R⁴ es H o alcoxi;

[0925] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0926] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[0927] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[0928] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[0929] Z⁴ es N o CR¹⁶;

[0930] R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0931] (i) cada uno de R⁵ y R¹⁶ es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino o haloalquilo, o

[0932] (ii) R⁵ y R¹⁶ juntos forman alqueno o heteroalqueno;

[0933] X es CR²²R²³, donde cada uno de R²² y R²³ es independientemente H o alquilo;

[0934] Het y R⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[0935] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R⁶ es H, alquilo o haloalquilo, o

[0936] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[0937] R^7 es $-C(O)R^{17}$; y

[0938] R^{17} es alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi u $O-(CH_2)_2-R^{19}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$.

[0939] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde:

[0940] R^1 es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo;

[0941] R^2 es H o alcoxi;

[0942] R^8 es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[0943] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo o alcoxi;

[0944] R^{11} es alquilo o alcoxi;

[0945] X es CH_2 ; y

[0946] R^{17} es alcoxi.

[0947] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde:

[0948] R^1 es alquilo o haloalquilo;

[0949] R^2 es H o alcoxi;

[0950] R^8 es H, CN, OH, arilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

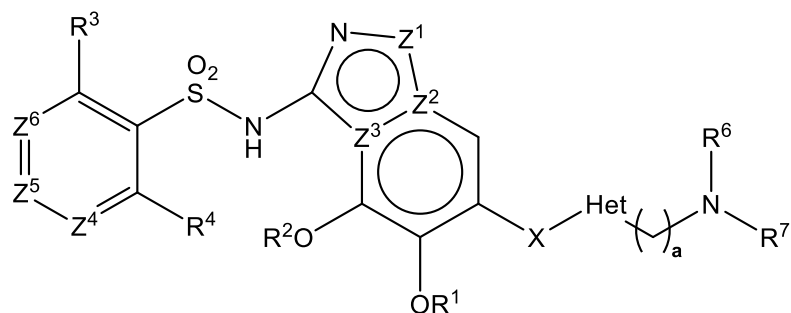
[0951] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo;

[0952] R^{11} es alcoxi;

[0953] X es CH_2 ; y

[0954] R^{17} es alcoxi.

[0955] En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula III para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente:



[0956] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0957] a es 0-2;

[0958] R^1 y R^2 juntos forman alquileno;

[0959] R^3 es $-O-(CH_2)_b-R^8$;

[0960] b es 1-4;

[0961] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $C(O)R^{11}$, $C(=NH)(R^{12})$ o $C(=N-O-R^9)(R^{12})$;

[0962] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0963] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[0964] R^{12} es alquilo o $NR^{14}R^{15}$;

[0965] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0966] R^4 es H o alcoxi;

[0967] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0968] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

[0969] (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o

[0970] (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;

[0971] Z^4 , Z^5 y Z^6 se seleccionan de (i), (ii), (iii) o (iv):

[0972] (i) Z^4 es N, Z^5 es CR^5 y Z^6 es CH,

[0973] (ii) Z^4 es CR^{16} , Z^5 es N y Z^6 es CH,

[0974] (iii) Z^4 es CR^{16} , Z^5 es CR^5 y Z^6 es N, o

[0975] (iv) Z^4 es CR^{16} , Z^5 es CR^5 y Z^6 es CH;

[0976] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[0977] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[0978] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenilo o heteroalquilenilo;

[0979] X es O, $S(O)_x$ o CH_2 , donde x es 0-2;

[0980] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[0981] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

[0982] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

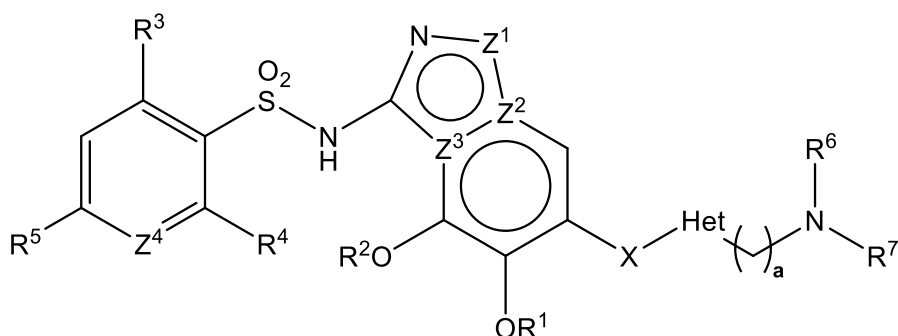
[0983] R^7 es $-C(O)R^{17}$, $-S(O)R^{18}$ o $-SO_2R^{18}$;

[0984] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinoxilo,

alquiniloxi, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{19}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{19}$ o $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$; donde R^{19} es $-\text{OR}^9$ o $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[0985] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$.

[0986] En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula IIIa para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente:



[0987] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0988] a es 0-2;

[0989] R^1 y R^2 juntos forman alquilenos;

[0990] R^3 es $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{R}^8$;

[0991] b es 1-4;

[0992] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{=NH})(\text{R}^{12})$ o $\text{C}(\text{=N-O-R}^9)(\text{R}^{12})$;

[0993] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

[0994] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

[0995] R^{12} es alquilo o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

[0996] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[0997] R^4 es H o alcoxi;

[0998] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[0999] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

[1000] (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o

[1001] (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;

[1002] Z^4 es N o CR^{16} ;

[1003] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[1004] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo,

alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[1005] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos o heteroalquilenos;

[1006] X es O, $S(O)_x$ o CH_2 , donde x es 0-2;

[1007] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[1008] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

[1009] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[1010] R^7 es $-C(O)R^{17}$ o $-SO_2R^{18}$;

[1011] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinoxilo, alquinoxilo, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[1012] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^{20}R^{21}$.

[1013] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde:

[1014] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[1015] R^9 es H y R^{10} es H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo o alcoxi; y

[1016] R^{11} es alquilo o alcoxi;

[1017] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[1018] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alquenilo o alquinilo, o

[1019] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos;

[1020] X es O o CH_2 ;

[1021] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[1022] R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[1023] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde:

[1024] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, arilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[1025] R^9 es H y R^{10} es $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo; y

[1026] R^{11} es alcoxi;

[1027] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[1028] (i) R^5 es H, ciano, alcoxi o alquilo, y R^{16} es H, alquilo, alcoxi, halo o alquinilo, o

[1029] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilen;

[1030] X es O o CH_2 ;

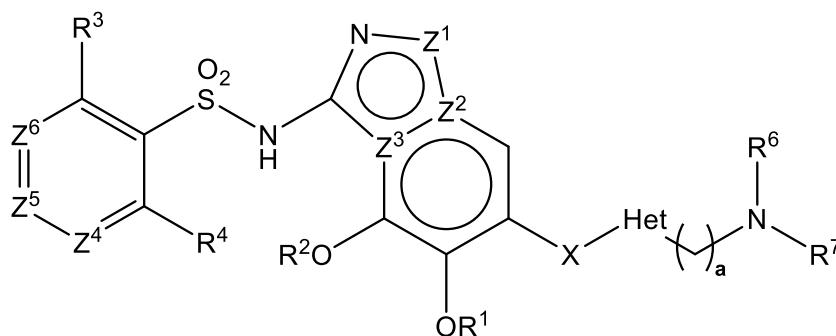
[1031] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[1032] R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[1033] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde R^1 y R^2 juntos forman alquilen C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo o metilo.

[1034] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde R^1 y R^2 juntos forman metileno o etileno, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos halo o metilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde R^1 y R^2 juntos forman metileno o etileno no sustituido.

[1035] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III:



[1036] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[1037] a es 0-2;

[1038] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

[1039] (i) cada uno de R^1 y R^2 es independientemente alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; o

[1040] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquilen;

[1041] R^3 es $-O-(CH_2)_b-R^8$;

[1042] b es 1-4;

[1043] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $C(O)R^{11}$, $C(=NH)(R^{12})$ o $C(=N-O-R^9)(R^{12})$;

[1044] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[1045] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[1046] R^{12} es alquilo o $NR^{14}R^{15}$;

[1047] cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[1048] R^4 es H o alcoxi;

[1049] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[1050] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

[1051] (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o

[1052] (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;

[1053] Z^4 es CR^{16} ;

[1054] Z^5 es CR^5 ;

[1055] Z^6 es N o CH;

[1056] R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos o heteroalquilenos;

[1057] X es O, $S(O)_x$ o CH_2 , donde x es 0-2;

[1058] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[1059] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

[1060] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

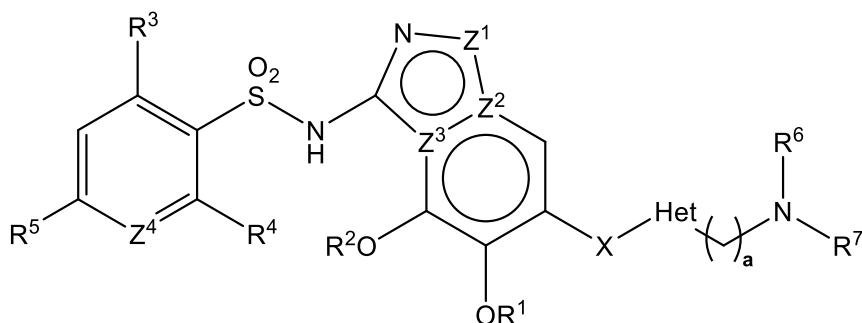
[1061] R^7 es $-C(O)R^{17}$, $-S(O)R^{18}$ o $-SO_2R^{18}$;

[1062] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquénilo, haloalquénilo, cianoalquénilo, hidroximetilalquénilo, alcoximetilalquénilo, aminometilalquénilo, metilaminometilalquénilo, dimetilaminometilalquénilo, alquínilo, haloalquínilo, cianoalquínilo, hidroximetilalquínilo, alcoximetilalquínilo, aminometilalquínilo, metilaminometilalquínilo, dimetilaminometilalquínilo, alcoxi, haloalcoxi, alquénilo, alquínilo, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[1063] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquénilo, haloalquénilo, cianoalquénilo, hidroximetilalquénilo, alcoximetilalquénilo, aminometilalquénilo, alquínilo, haloalquínilo, cianoalquínilo, hidroximetilalquínilo, alcoximetilalquínilo, aminometilalquínilo o $-NR^9R^{10}$.

[1064] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y

métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula IIIa:



[1065] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[1066] a es 0-2;

[1067] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[1068] (i) cada uno de R¹ y R² es independientemente alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; o

[1069] (ii) R¹ y R² juntos forman alquileno;

[1070] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[1071] b es 1-4;

[1072] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[1073] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[1074] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[1075] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[1076] cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[1077] R⁴ es H o alcoxi;

[1078] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[1079] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[1080] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[1081] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[1082] Z⁴ es CR¹⁶;

[1083] R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquileno o heteroalquileno;

[1084] X es O, S(O)_x o CH₂, donde x es 0-2;

[1085] Het y R⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[1086] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R⁶ es H, alquilo o haloalquilo, o

[1087] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R⁶ es -(CH₂)₁₋₂-, y R⁶ y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[1088] R^7 es $-C(O)R^{17}$ o $-SO_2R^{18}$;

[1089] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[1090] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.

[1091] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde:

[1092] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

[1093] (i) cada uno de R^1 y R^2 es alquilo, o

[1094] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquilen o opcionalmente sustituido con uno o más halo o metilo;

[1095] R^8 es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[1096] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo o alcoxi;

[1097] R^{11} es alquilo o alcoxi;

[1098] R^5 y R^{16} juntos forman alquilen o;

[1099] X es O o CH_2 ;

[1100] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[1101] R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

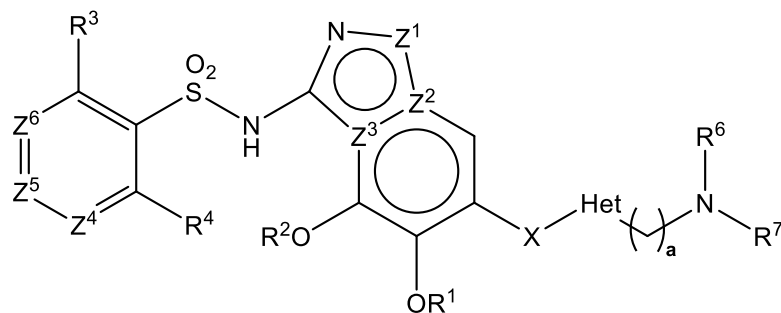
[1102] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde R^5 y R^{16} juntos forman alquilen C_{3-5} .

[1103] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde R^5 y R^{16} juntos forman propileno.

[1104] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde X es O o $S(O)_x$,

donde x es 0-2. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde X es O o S.

[1105] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III:



[1106] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[1107] a es 0-2;

[1108] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[1109] (i) cada uno de R¹ y R² es independientemente alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; o

[1110] (ii) R¹ y R² juntos forman alquileno;

[1111] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[1112] b es 1-4;

[1113] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[1114] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[1115] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[1116] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[1117] cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[1118] R⁴ es H o alcoxi;

[1119] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[1120] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[1121] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[1122] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[1123] Z⁴, Z⁵ y Z⁶ se seleccionan de (i), (ii), (iii) o (iv):

[1124] (i) Z⁴ es N, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es CH,

[1125] (ii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es N y Z⁶ es CH,

[1126] (iii) Z⁴ es CR¹⁶, Z⁵ es CR⁵ y Z⁶ es N, o

[1127] (iv) Z^4 es CR^{16} , Z^5 es CR^5 y Z^6 es CH;

[1128] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[1129] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o

[1130] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquileo o heteroalquileo;

[1131] X es O o $S(O)_x$, donde x es 0-2;

[1132] Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):

[1133] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o

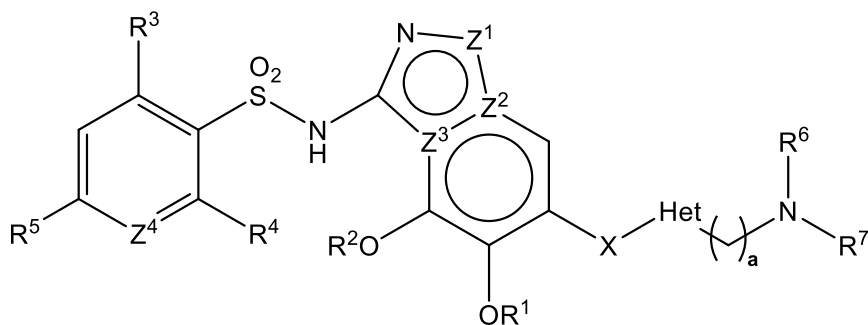
[1134] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[1135] R^7 es $-C(O)R^{17}$, $-S(O)R^{18}$ o $-SO_2R^{18}$;

[1136] R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[1137] R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.

[1138] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula IIIa:



[1139] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[1140] a es 0-2;

[1141] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

[1142] (i) cada uno de R^1 y R^2 es independientemente alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; o

- [1143]** (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquilenos;
- [1144]** R^3 es $-O-(CH_2)_b-R^8$;
- [1145]** b es 1-4;
- [1146]** R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $C(O)R^{11}$, $C(=NH)(R^{12})$ o $C(=N-O-R^9)(R^{12})$;
- [1147]** cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;
- [1148]** R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;
- [1149]** R^{12} es alquilo o $NR^{14}R^{15}$;
- [1150]** cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;
- [1151]** R^4 es H o alcoxi;
- [1152]** Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):
- [1153]** (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,
- [1154]** (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o
- [1155]** (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;
- [1156]** Z^4 es N o CR^{16} ;
- [1157]** R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):
- [1158]** (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino o haloalquilo, o
- [1159]** (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos o heteroalquilenos;
- [1160]** X es O o $S(O)_x$, donde x es 0-2;
- [1161]** Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):
- [1162]** (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o
- [1163]** (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;
- [1164]** R^7 es $-C(O)R^{17}$ o $-SO_2R^{18}$;
- [1165]** R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alqueno, haloalqueno, cianoalqueno, hidroximetilalqueno, alcoximetilalqueno, aminometilalqueno, metilaminometilalqueno, dimetilaminometilalqueno, alquino, haloalquino, cianoalquino, hidroximetilalquino, alcoximetilalquino, aminometilalquino, metilaminometilalquino, dimetilaminometilalquino, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, alquinoilo, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y
- [1166]** R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo,

alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.

[1167] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde:

[1168] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

[1169] (i) cada uno de R^1 y R^2 es alquilo, o

[1170] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquileo opcionalmente sustituido con uno o más halo o metilo;

[1171] R^8 es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[1172] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo o alcoxí;

[1173] R^{11} es alquilo o alcoxí;

[1174] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[1175] (i) cada uno de R^5 y R^{16} es independientemente H, ciano, halo, alcoxí, alquilo, alquenilo o alquinilo, o

[1176] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquileo;

[1177] X es O;

[1178] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxí, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[1179] R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[1180] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde:

[1181] R^1 y R^2 se seleccionan de (i) o (ii):

[1182] (i) cada uno de R^1 y R^2 es alquilo, o

[1183] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquileo opcionalmente sustituido con uno o más halo o metilo;

[1184] R^8 es H, CN, OH, arilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[1185] cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo;

[1186] R^{11} es alcoxí;

[1187] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[1188] (i) R^5 es H, ciano, alcoxí o alquilo, y R^{16} es H, alquilo, alcoxí, halo o alquinilo, o

[1189] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquileo;

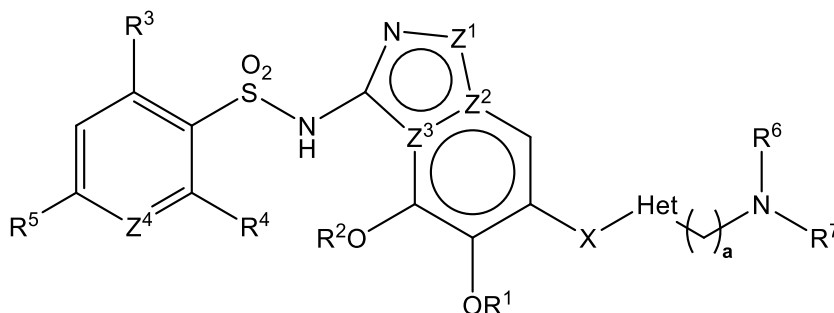
[1190] X es O;

[1191] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxí, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo,

haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[1192] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[1193] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula IIIa:



[1194] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[1195] a es 0-2;

[1196] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[1197] (i) cada uno de R¹ y R² es independientemente alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; o

[1198] (ii) R¹ y R² juntos forman alquileo;

[1199] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[1200] b es 1-4;

[1201] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=N-O-R⁹)(R¹²);

[1202] cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[1203] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[1204] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[1205] cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[1206] R⁴ es H o alcoxi;

[1207] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[1208] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[1209] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[1210] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[1211] Z⁴ es N o CR¹⁶, donde R¹⁶ es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, halo, alquenilo o alquinilo;

[1212] R⁵ es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, halo, alquenilo o alquinilo;

[1213] X es O, S(O)_x o CH₂, donde x es 0-2;

[1214] Het y R⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[1215] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R⁶ es H, alquilo o haloalquilo, o

[1216] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R⁶ es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R⁶ y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[1217] R⁷ es $-C(O)R^{17}$ o $-SO_2R^{18}$;

[1218] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R¹⁹ es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y cada uno de R²⁰ y R²¹ es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[1219] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.

[1220] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde:

[1221] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[1222] (i) R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; o

[1223] (ii) R¹ y R² juntos forman alquileno opcionalmente sustituido con uno o más halo o metilo;

[1224] R⁵ es alquenilo o alquinilo;

[1225] R⁸ es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[1226] R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R¹³ es alquilo o alcoxi;

[1227] R¹¹ es alquilo o alcoxi;

[1228] X es O o CH₂;

[1229] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[1230] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[1231] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde:

[1232] R¹ y R² se seleccionan de (i) o (ii):

[1233] (i) R^1 and R^2 son cada uno independientemente alquilo o haloalquilo, o

[1234] (ii) R^1 y R^2 juntos forman alquilenos opcionalmente sustituido con uno o más halo o metilo;

[1235] R^5 es alquinilo;

[1236] R^8 es H, CN, OH, arilo, NR^9R^{10} o $C(O)R^{11}$;

[1237] R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo;

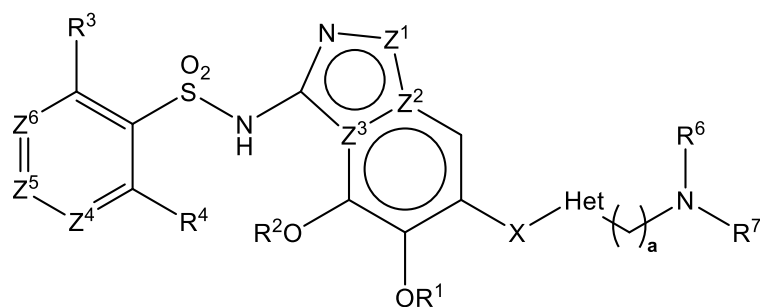
[1238] R^{11} es alcoxi;

[1239] X es O o CH_2 ;

[1240] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[1241] R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[1242] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III:



[1243] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde:

[1244] a es 0-2;

[1245] R^1 es alquilo o haloalquilo;

[1246] R^2 y R^4 juntos forman heteroalquilenos;

[1247] R^3 es $-O-(CH_2)_b-R^8$;

[1248] b es 1-4;

[1249] R^8 es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR^9R^{10} , $C(O)R^{11}$, $C(=NH)(R^{12})$ o $C(=NOR^9)(R^{12})$;

[1250] R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, alquilo o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

[1251] R^{11} es hidroxilo, alquilo, alcoxi o $NR^{14}R^{15}$;

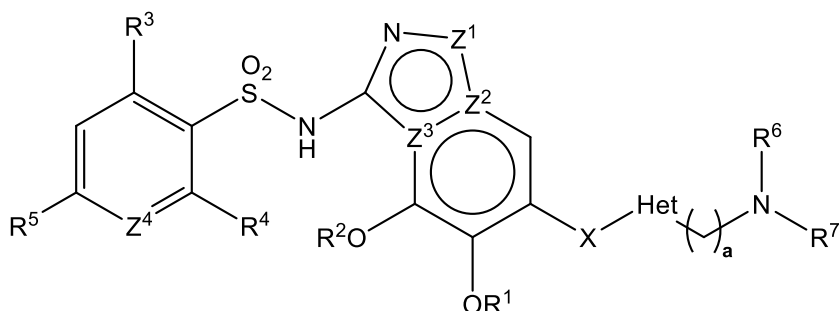
[1252] R^{12} es alquilo o $NR^{14}R^{15}$;

[1253] R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[1254] Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[1255] (i) Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N,

- [1256]** (ii) Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C, o
- [1257]** (iii) Z^1 es CH, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N;
- [1258]** Z^4 , Z^5 y Z^6 se seleccionan de (i), (ii), (iii) o (iv):
- [1259]** (i) Z^4 es N, Z^5 es CR^{16} y Z^6 es CH,
- [1260]** (ii) Z^4 es CR^{16} , Z^5 es N y Z^6 es CH,
- [1261]** (iii) Z^4 es CR^{16} , Z^5 es CR^{16} y Z^6 es N, o
- [1262]** (iv) Z^4 es CR^{16} , Z^5 es CR^{16} y Z^6 es CH;
- [1263]** R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):
- [1264]** (i) R^5 y R^{16} son cada uno independientemente H, ciano, halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, o
- [1265]** (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenilo o heteroalquilenilo;
- [1266]** X es O, $S(O)_x$ o CH_2 , donde x es 0-2;
- [1267]** Het y R^6 se seleccionan de (i) o (ii):
- [1268]** (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R^6 es H, alquilo o haloalquilo, o
- [1269]** (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R^6 es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R^6 y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;
- [1270]** R^7 es $-C(O)R^{17}$, $-S(O)R^{18}$ o $-SO_2R^{18}$;
- [1271]** R^{17} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-NH-(CH_2)_2-R^{19}$, $-O-(CH_2)_2-R^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; donde R^{19} es $-OR^9$ o $-NR^9R^{10}$, y R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y
- [1272]** R^{18} es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o $-NR^9R^{10}$.
- [1273]** En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula IIIa:



[1274] o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[1275] a es 0-2;

[1276] R¹ es alquilo o haloalquilo;

[1277] R² y R⁴ juntos forman heteroalquileno;

[1278] R³ es -O-(CH₂)_b-R⁸;

[1279] b es 1-4;

[1280] R⁸ es H, CN, OH, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰, C(O)R¹¹, C(=NH)(R¹²) o C(=NOR⁹)(R¹²);

[1281] R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, alquilo o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[1282] R¹¹ es hidroxilo, alquilo, alcoxi o NR¹⁴R¹⁵;

[1283] R¹² es alquilo o NR¹⁴R¹⁵;

[1284] R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno independientemente H, OH, alcoxi o alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo;

[1285] Z¹, Z² y Z³ se seleccionan de (i), (ii) o (iii):

[1286] (i) Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N,

[1287] (ii) Z¹ es NH u O, y Z² y Z³ son C, o

[1288] (iii) Z¹ es CH, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N;

[1289] Z⁴ es N o CR¹⁶;

[1290] R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[1291] (i) R⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino o haloalquilo, o

[1292] (ii) R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquileno o heteroalquileno;

[1293] X es O, S(O)_x o CH₂, donde x es 0-2;

[1294] Het y R⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[1295] (i) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y R⁶ es H, alquilo o haloalquilo, o

[1296] (ii) Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R⁶ es -(CH₂)₁₋₂-, y R⁶ y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7;

[1297] R⁷ es -C(O)R¹⁷ o -SO₂R¹⁸;

[1298] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, metilaminometilalquenilo, dimetilaminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo, metilaminometilalquinilo, dimetilaminometilalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -NH-(CH₂)₂-R¹⁹, -O-(CH₂)₂-R¹⁹ o -NR²⁰R²¹; donde R¹⁹ es -OR⁹ o -NR⁹R¹⁰, y R²⁰ y R²¹ son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo; y

[1299] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cianoalquenilo, hidroximetilalquenilo, alcoximetilalquenilo, aminometilalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cianoalquinilo, hidroximetilalquinilo, alcoximetilalquinilo, aminometilalquinilo o -NR⁹ R¹⁰.

[1300] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde:

[1301] R¹ es alquilo;

[1302] R² y R⁴ juntos forman -O-(CH₂)_r- o -O-(CH₂)₁₋₃-O-(CH₂)₁₋₃-, donde r es un número entero de 2 a 5 y el extremo O está unido a la posición de R⁴ de la fórmula III o IIIa;

[1303] R⁸ es H, CN, OH, arilo, heteroarilo, NR⁹R¹⁰ o C(O)R¹¹;

[1304] R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H o C(O)R¹³; donde R¹³ es alquilo o alcoxi;

[1305] R¹¹ es alquilo o alcoxi;

[1306] R⁵ y R¹⁶ se seleccionan de (i) o (ii):

[1307] (i) R⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente H, ciano, halo, alcoxi, alquilo, alquenilo o alquinilo, o

[1308] (ii) R⁵ y R¹⁶ juntos forman alquilenilo;

[1309] X es O o CH₂;

[1310] R¹⁷ es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[1311] R¹⁸ es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[1312] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula III o IIIa, en donde:

[1313] R¹ es alquilo;

[1314] R² y R⁴ juntos forman -O-(CH₂)_r- o -O-(CH₂)₁₋₃-O-(CH₂)₁₋₃-, donde r es un número entero de 2 a 5 y el extremo O está unido a la posición de R⁴ de la fórmula III o IIIa;

[1315] R⁸ es H, CN, OH, arilo, NR⁹R¹⁰ o C(O)R¹¹;

[1316] R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H o $C(O)R^{13}$; donde R^{13} es alquilo;

[1317] R^{11} es alcoxi;

[1318] R^5 y R^{16} se seleccionan de (i) o (ii):

[1319] (i) R^5 es H, ciano, alcoxi o alquilo, y R^{16} es H, alquilo, alcoxi, halo o alquinilo, o

[1320] (ii) R^5 y R^{16} juntos forman alquilenos;

[1321] X es O o CH_2 ;

[1322] R^{17} es alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcóxialquilo, aminoalquilo, alquénilo, haloalquénilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo; y

[1323] R^{18} es alquilo, haloalquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, alquénilo, haloalquénilo, alquinilo o hidroximetilalquinilo.

[1324] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde X es O. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde X es CH_2 .

[1325] En otra forma de realización, a es 0. En otra forma de realización, a es 1. En otra forma de realización, a es 2. En otra forma de realización, a es 0 o 1.

[1326] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde R^2 es alquilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde R^2 es metilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde R^2 es haloalquilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde R^2 es fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I o Ia, en donde R^2 es difluorometilo.

[1327] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde R^2 es H. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde R^2 es alcoxi. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde R^2 es metoxi. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde R^2 es haloalcoxi. En otra

forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde R^2 es fluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula II o IIa, en donde R^2 es difluorometoxi.

[1328] En otra forma de realización, b es 1. En otra forma de realización, b es 2. En otra forma de realización, b es 3. En otra forma de realización, b es 4. En otra forma de realización, b es 1 o 2.

[1329] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^8 es H, fenilo, 4-fluorofenilo, morfolinilo, COOH, COOMe, $C(=NH)NHOH$, tetrazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridilo, imidazolilo, oxazolidinilo, $NHC(O)OMe$, ciano, hidroxilo, amino o acetilamino. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^8 es H, fenilo, COOMe, hidroxilo, ciano, amino o acetilamino. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^8 es hidrógeno. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde b es 1 y R^8 es hidrógeno.

[1330] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^4 es alcoxi. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^4 es metoxi. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^4 es H.

[1331] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde Z^1 es NH u O, y Z^2 y Z^3 son C. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde Z^1 es O, y Z^2 y Z^3 son C.

[1332] En otra forma de realización, Z^4 es N. En otra forma de realización, Z^4 es CR^{16} .

[1333] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^5 es H, ciano, alcoxi o alquilo, y R^{16} es H, alquilo, alcoxi, halo o alquínilo. En otra forma de

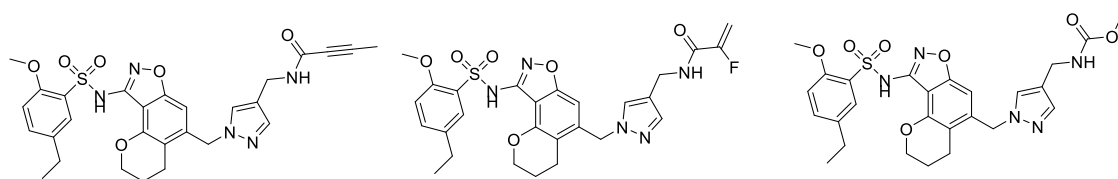
realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R⁵ es H, ciano, metoxi o metilo, y R¹⁶ es H, metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo, metoxi, cloro, fluoro, etinilo o propinilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R⁵ es H, ciano, metoxi o metilo, y R¹⁶ es H, metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo, metoxi, cloro, etinilo o propinilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R⁵ es H y R¹⁶ es H, metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo o metoxi.

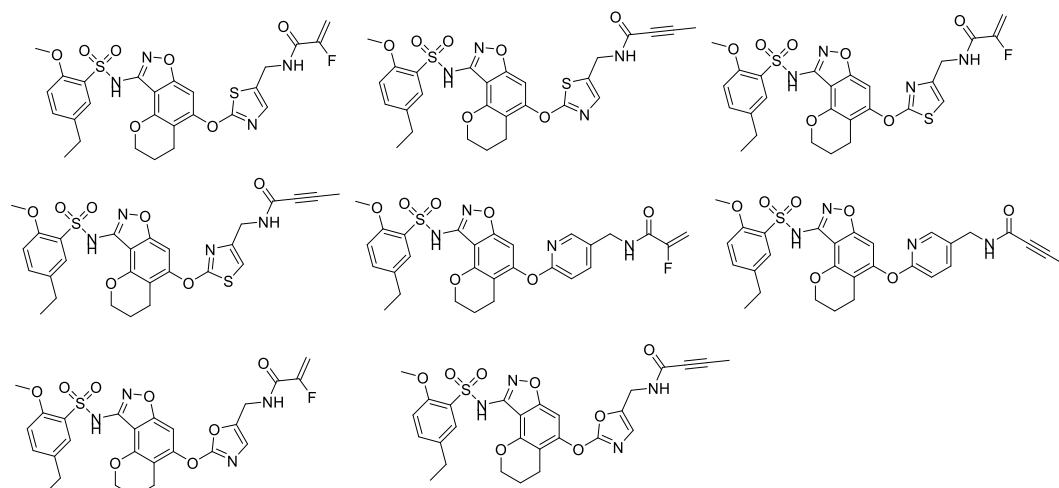
[1334] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y R⁶ es H o alquilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde Het es un heteroarilo de 5 miembros y R⁶ es H o metilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde Het es pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo o piridilo, y R⁶ es H o metilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde Het es pirazolilo y R⁶ es H o metilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, R⁶ es R⁶ es $-(CH_2)_{1-2}-$, y R⁶ y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico 5,5, 5,6, 5,7, 6,5, 6,6 o 6,7. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde Het es un heteroarilo de 5 miembros, R⁶ es $-(CH_2)-$, y R⁶ y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo 5,5-bicíclico. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde Het es un pirazolilo, R⁶ es $-(CH_2)-$, y R⁶ y Het junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo 5,5-bicíclico.

[1335] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R⁷ es $-C(O)R^{17}$. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R⁷ es $-S(O)R^{18}$. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en

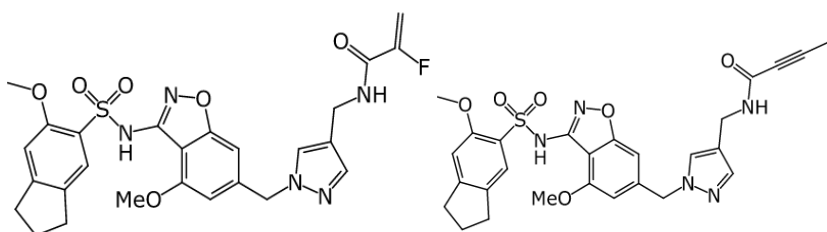
las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^7 es $-SO_2R^{18}$. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^{17} es alquilo, alcoxi, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, $NR^{20}R^{21}$ o hidroxialquinilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^{17} es alquilo, alcoxi, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o hidroxialquinilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^{17} es metilo, metoxi, etenilo, 1-fluoro-1-etenilo, etinilo o 1-propin-1-ilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^{17} es metilo, metoxi, etenilo, 1-fluoro-1-etenilo, etinilo o 1-propin-1-ilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^{17} es metilo o metoxi. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^{17} es metoxi. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^{17} es etenilo, 1-fluoro-1-etenilo, etinilo o 1-propin-1-ilo. En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la fórmula I, Ia, II, IIa, III o IIIa, en donde R^{18} es metilo o ter-butilo.

[1336] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente se seleccionan de:

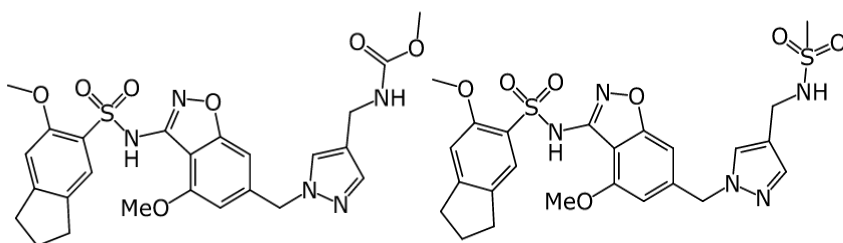




[1337] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente se seleccionan de:

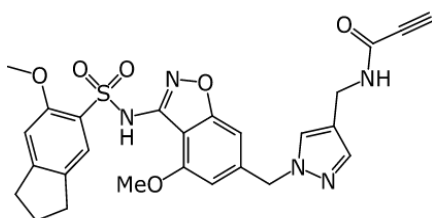


,



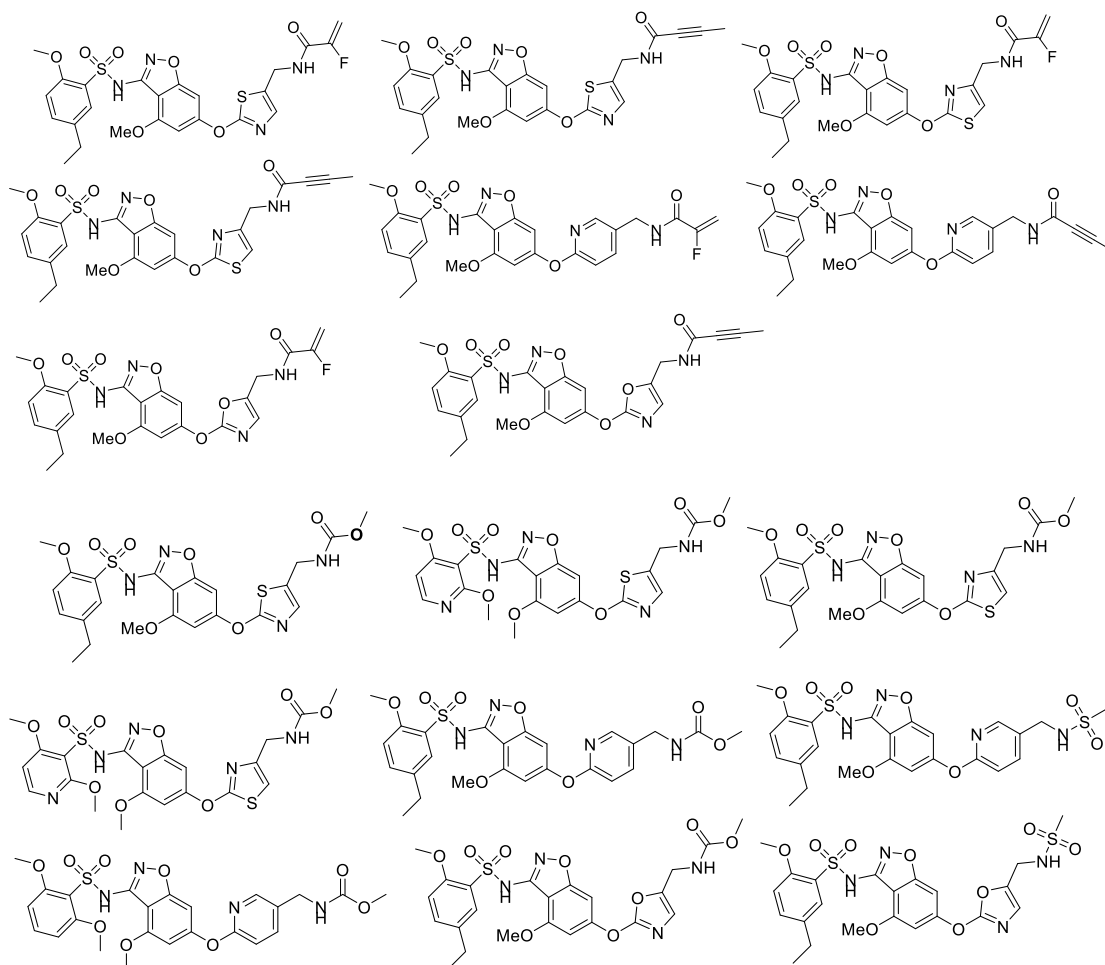
,

y

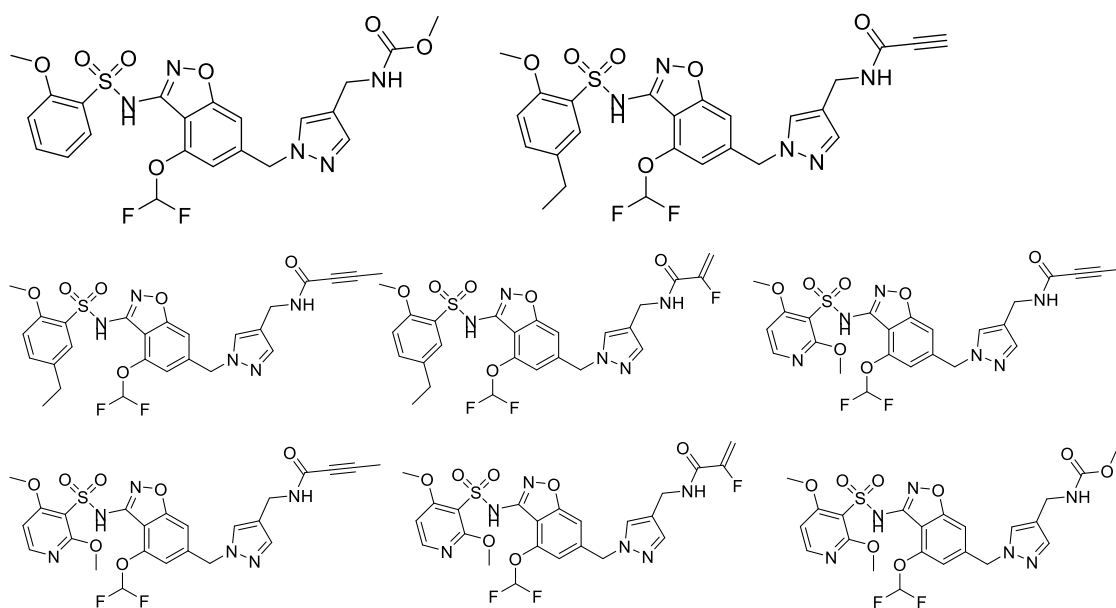


.

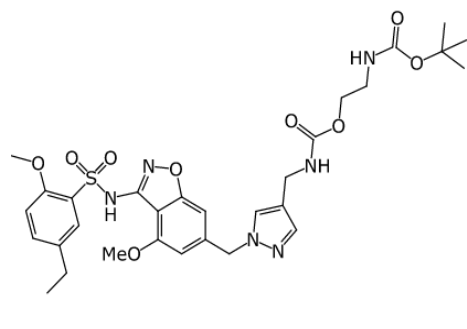
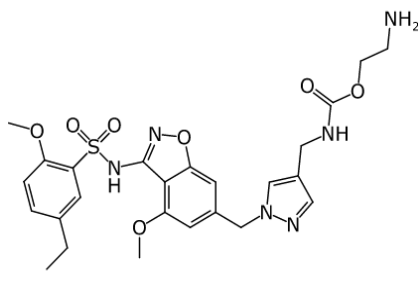
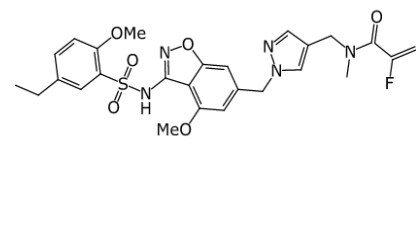
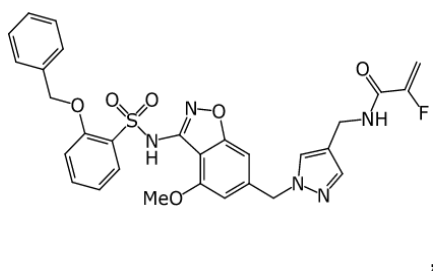
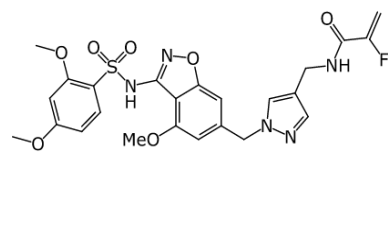
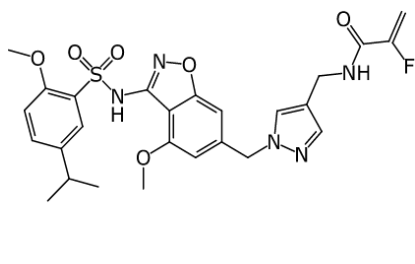
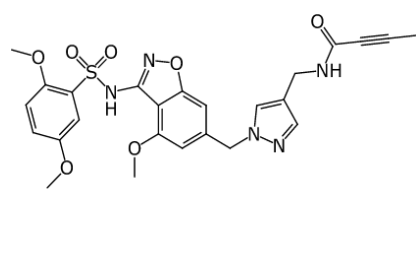
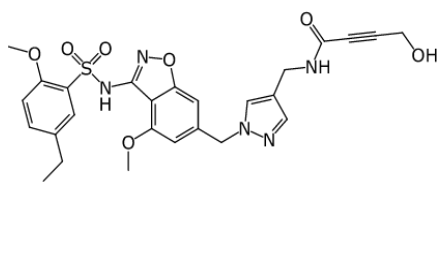
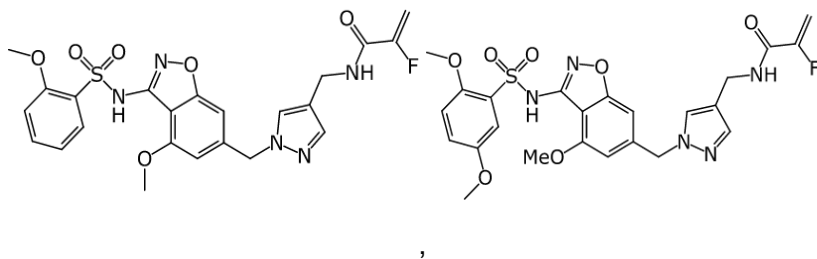
[1338] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente se seleccionan de:

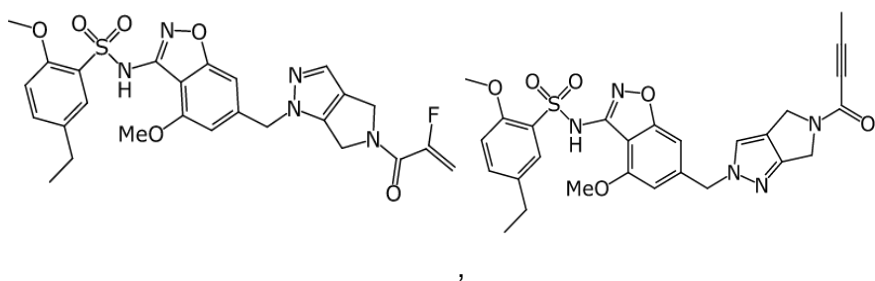
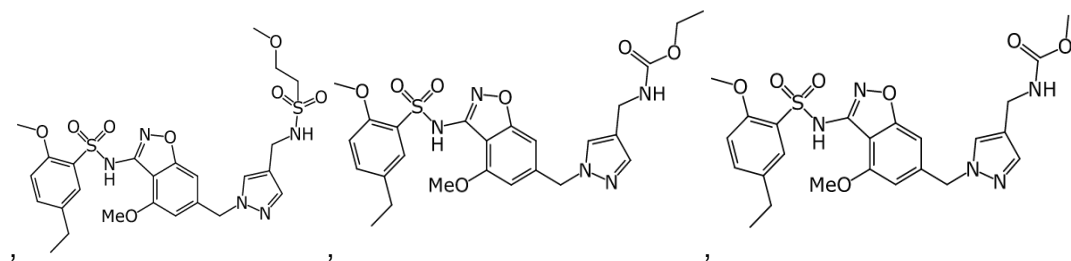
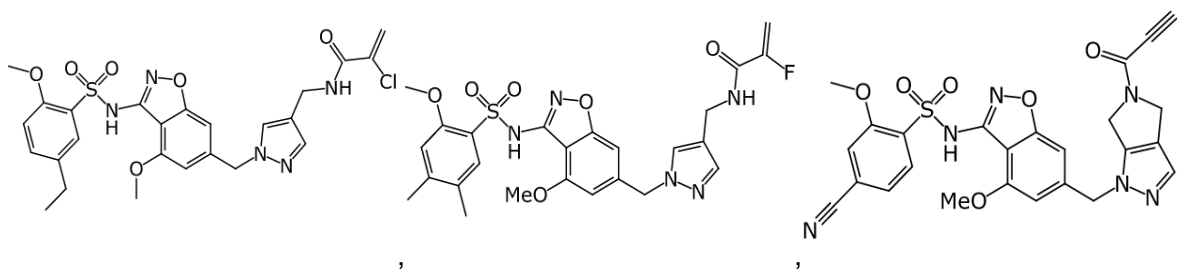
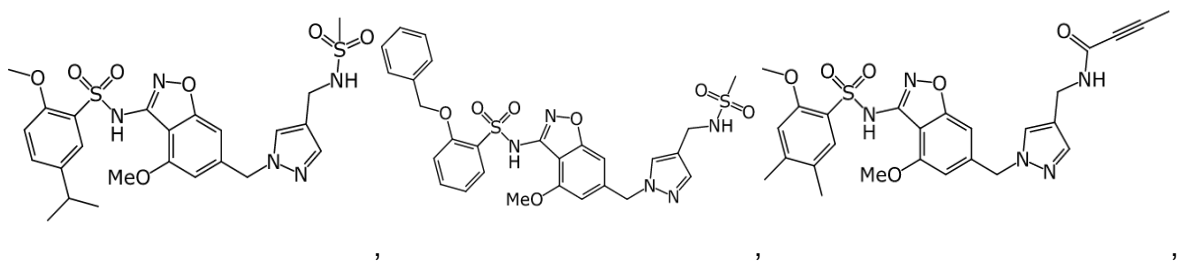


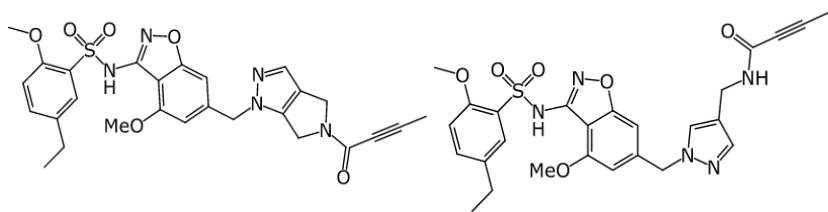
[1339] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente se seleccionan de:



[1340] En otra forma de realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente se seleccionan de:

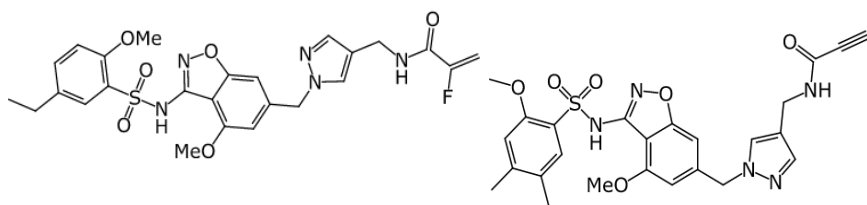






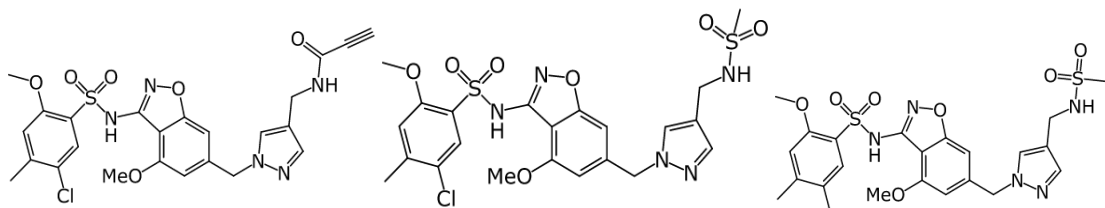
,

,



,

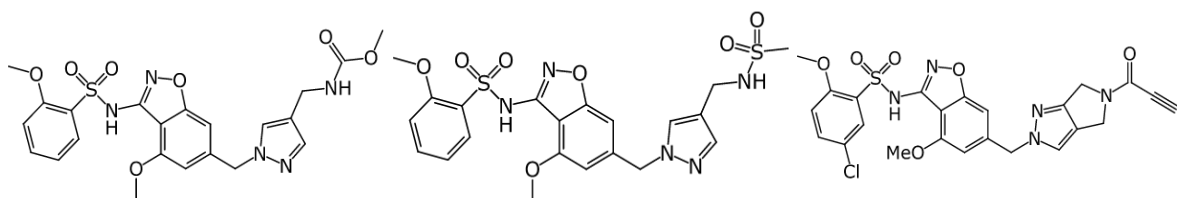
,



,

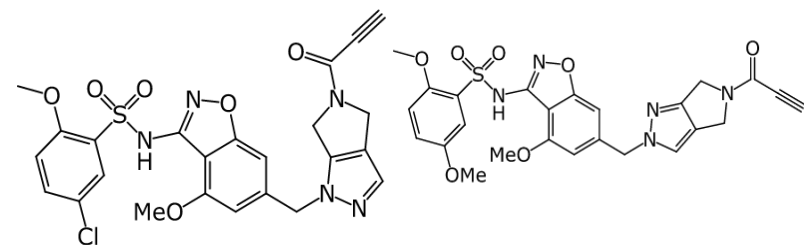
,

,



,

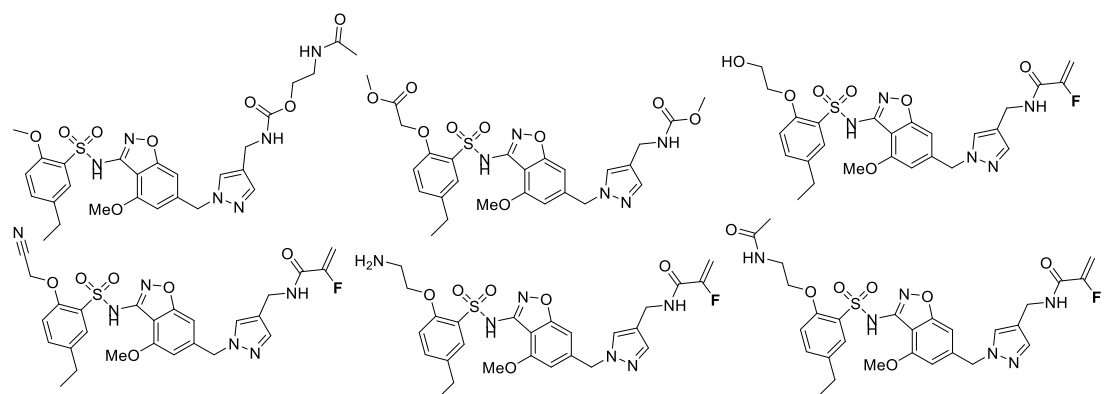
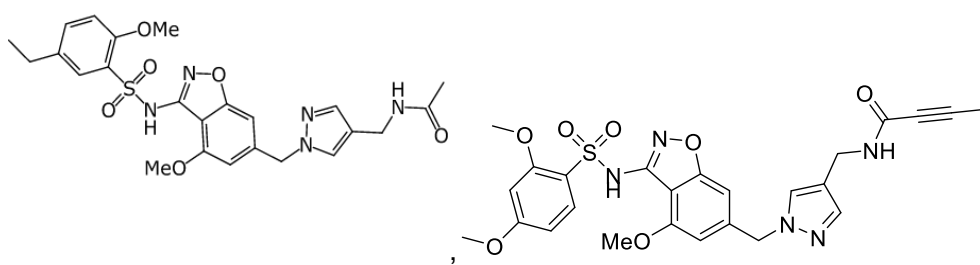
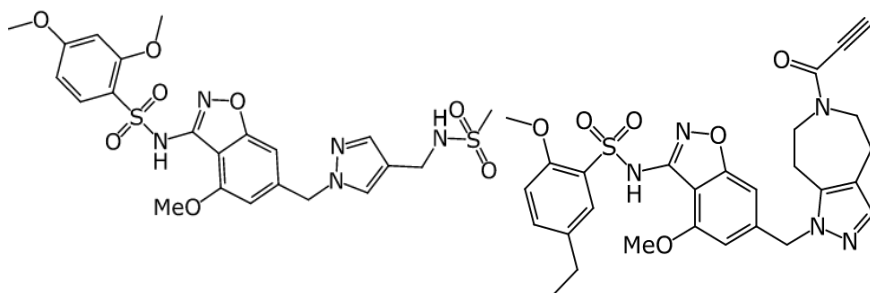
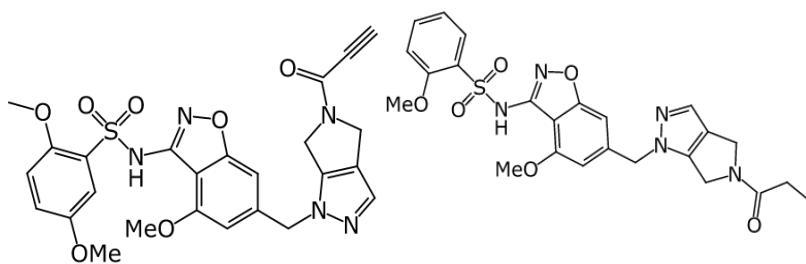
,



,

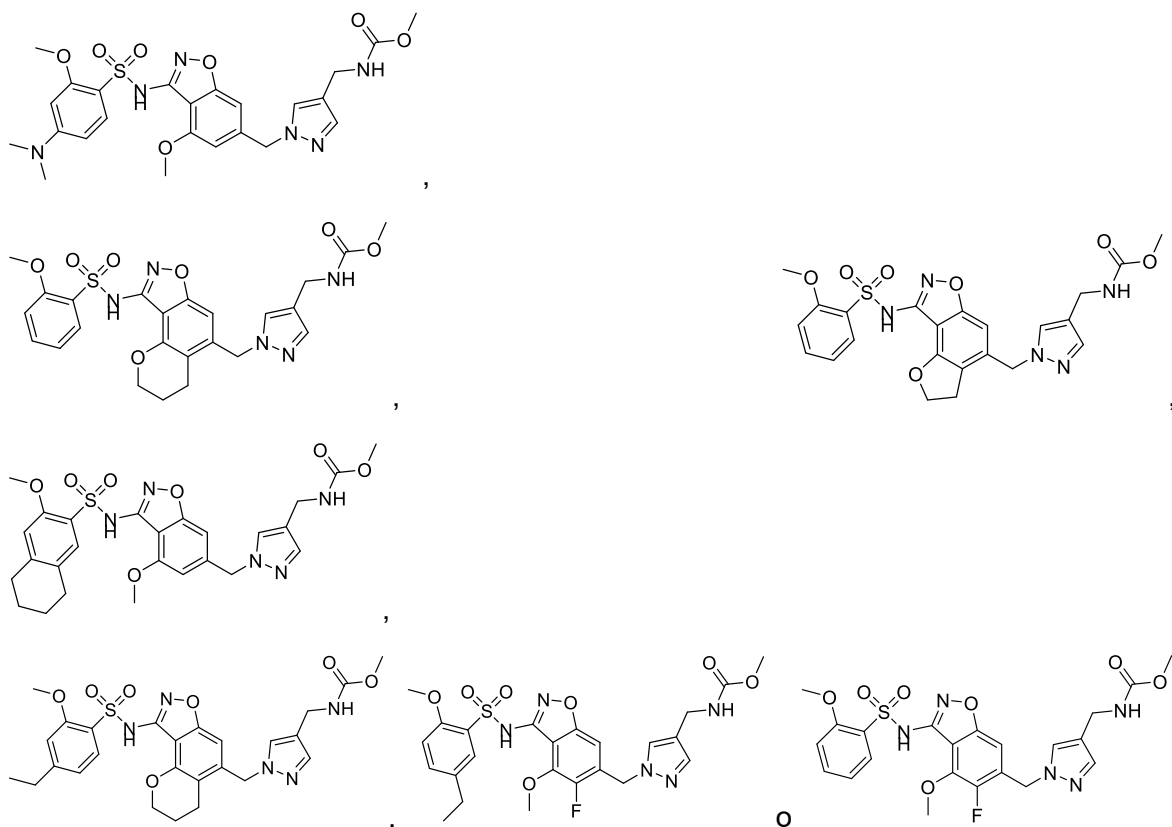
,

,

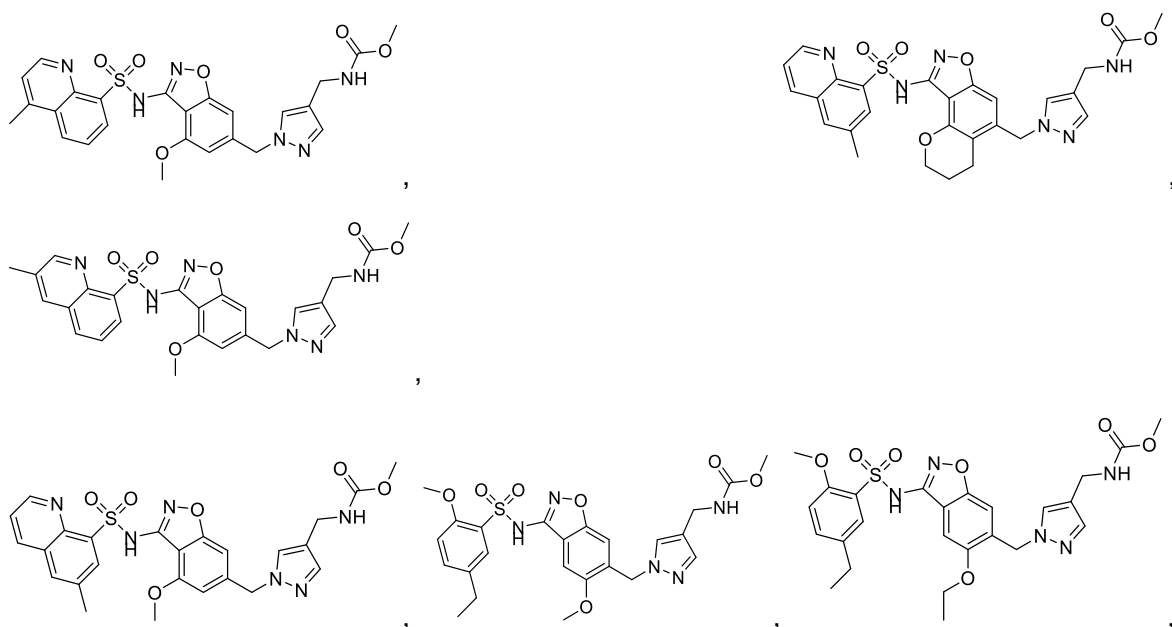


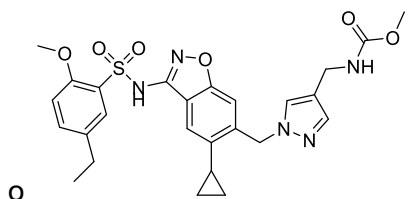
[1341] En otra forma de realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente es:



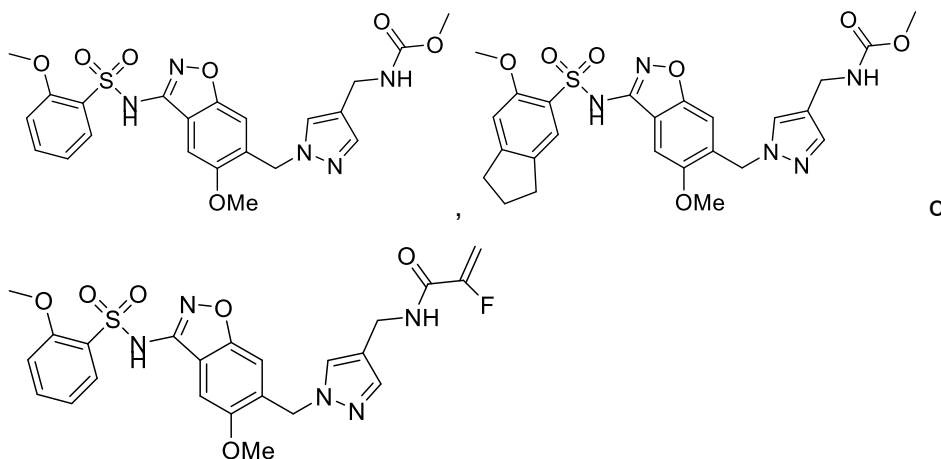


[1342] En otra forma de realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente es:

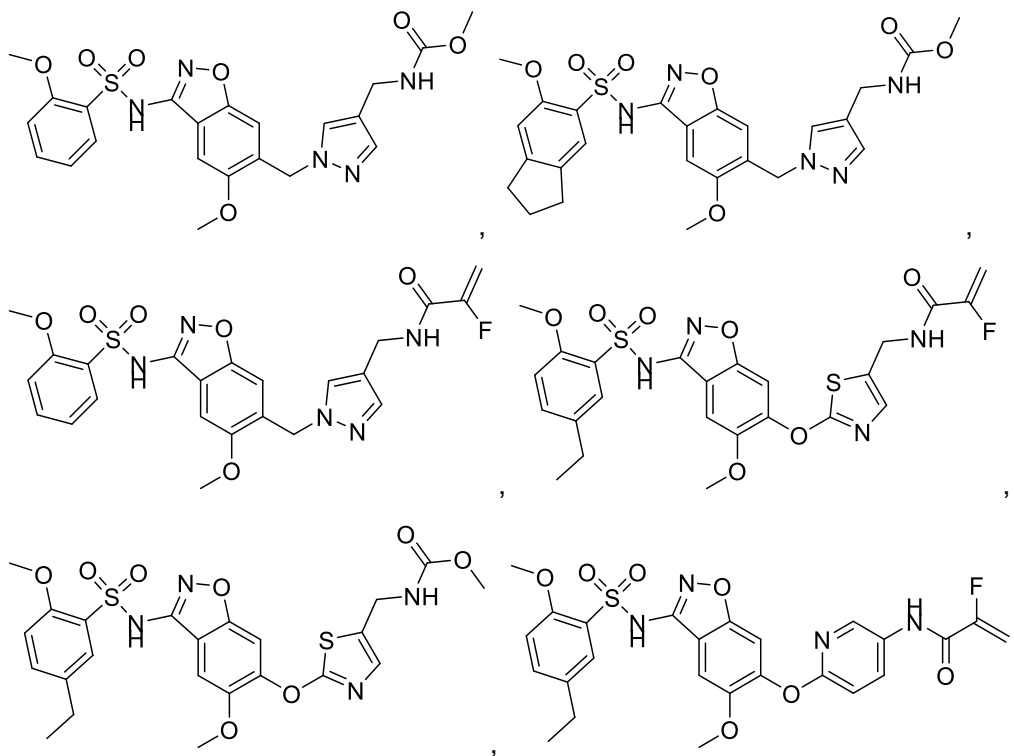


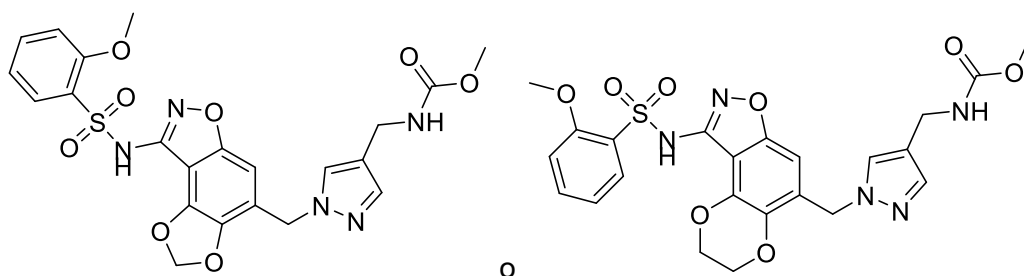
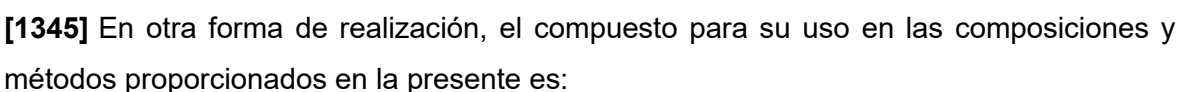


[1343] En otra forma de realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente es:



[1344] En otra forma de realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente es:

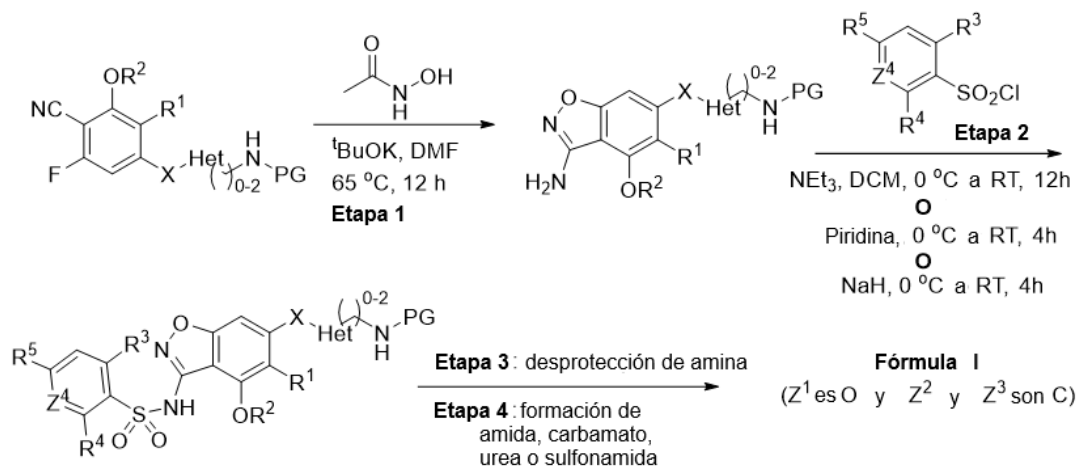




[1346] Los compuestos proporcionados en la presente se pueden preparar, aislar u obtener mediante cualquier método evidente para aquellas personas del oficio de nivel medio. Los compuestos proporcionados en la presente se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de preparación de ejemplo que se proporcionan a continuación. Las condiciones de reacción, etapas y reactivos no proporcionados en los esquemas de preparación de ejemplo serían evidentes y conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

[1348] El **esquema general 1** describe la preparación de un compuesto de fórmula I donde Z^1 es O y Z^2 y Z^3 son C; y todos los demás grupos son como se definen en la breve descripción o en cualquiera de las formas de realización descritas en la presente.

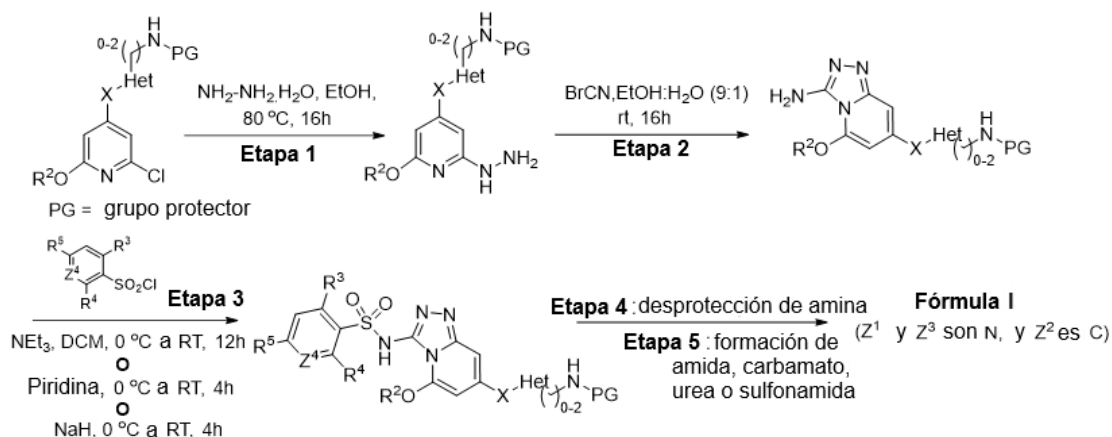
Esquema general 1



[1349] El **esquema general 1** describe una manera de preparar los compuestos de benzo[d]isoxazol sustituidos adecuadamente proporcionados en la presente, donde en la etapa 1, un 2-fluorobenzonitrilo sustituido adecuadamente se convierte en un soporte de benzo[d]isoxazol-3-amina al reaccionar con N-hidroxiacetamida en presencia de una base tal como t-buóxido de potasio. En la etapa 2, la amina libre se hace reaccionar con un cloruro de arilo o heteroarilsulfonilo en presencia de una base tal como ter-pentóxido de sodio, trietilamina, piridina o hidruro de sodio. Esto se puede lograr a 0 °C, pero puede ser necesario hacerlo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, tal como 60 °C. Las etapas finales implican la desprotección de la amina (etapa 3), seguido de la formación de amida (ya sea a través de una reacción con un cloruro de ácido sustituido adecuadamente o a través de la activación de un ácido con el uso de un agente de acoplamiento tal como HATU, HBTU, T₃P, EDCI/HOBt u otros agentes conocidos por las personas del oficio de nivel medio) o la formación de sulfonamida con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina en la etapa 4. Para preparar un carbamato o un derivado de urea, se puede hacer reaccionar un carbonocloridato o isocianato sustituido adecuadamente con la amina libre, en presencia de una base tal como trietilamina.

[1350] El **esquema general 2** describe la preparación de un compuesto de fórmula I donde Z¹ y Z³ son N y Z² es C; y todos los demás grupos son como se definen en la breve descripción o en cualquiera de las formas de realización descritas en la presente.

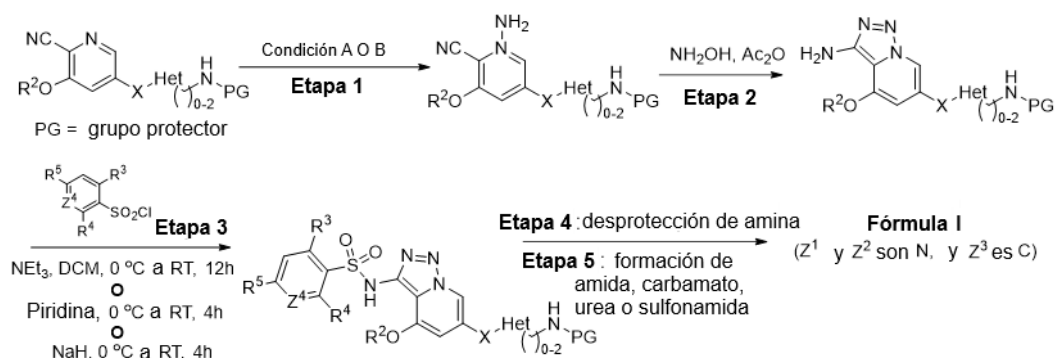
Esquema general 2



[1351] Como se muestra, los compuestos de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina proporcionados en la presente pueden prepararse a partir de una 2-cloropiridina sustituida adecuadamente que puede convertirse en la 2-hidrazinopiridina correspondiente al calentarla en presencia de hidrato de hidrazina (etapa 1). En la etapa 2, la reacción con bromuro de cianógeno conduce al ensamblaje del soporte de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina. Las etapas 3, 4 y 5 siguen los protocolos detallados anteriormente para el esquema general 1 (etapas 2, 3 y 4) que conducen a la síntesis del compuestos de fórmula I, donde Z^1 y Z^3 son N y Z^2 es C.

[1352] El **esquema general 3** describe la preparación de un compuesto de fórmula I donde Z^1 y Z^2 son N y Z^3 es C; y todos los demás grupos son como se definen en la breve descripción o en cualquiera de las formas de realización descritas en la presente.

Esquema general 3



Condición A: O-mesitilensulfonilhidroxilamina en 10-40% de H_2O , DCM, 0°C , 3h

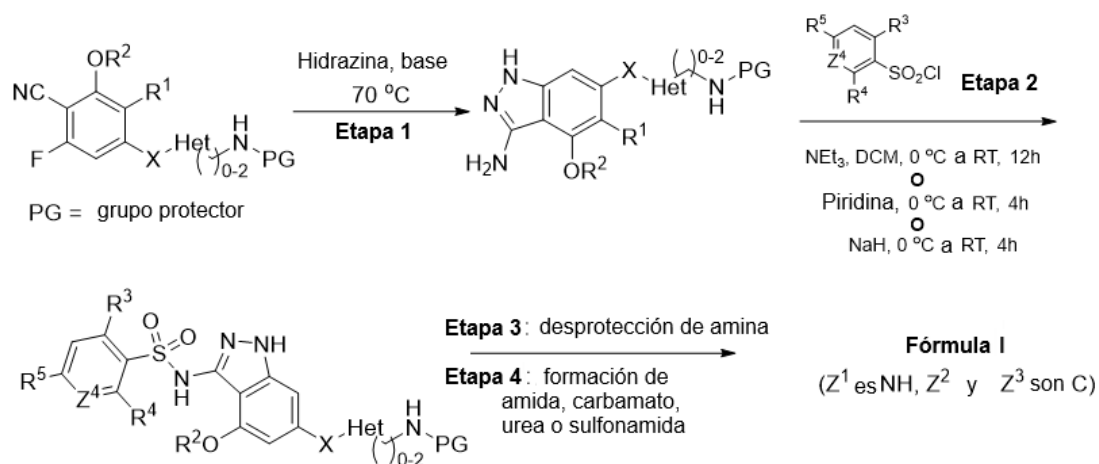
Condición B: $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$, K_2CO_3 , HI, H_2O , 90°C , 3h

[1353] Una 2-cianopiridina sustituida adecuadamente se convierte en una 1-amino 2-cianopiridina al hacerla reaccionar con una hidroxil amina sulfonylada o un ácido (aminooxi)sulfónico (etapa 1, condición A o B), seguido de ciclización en presencia de hidroxilamina y anhídrido acético (etapa 2). Las etapas 3, 4 y 5 siguen los protocolos

detallados anteriormente para el esquema general 1 (etapas 2, 3 y 4) que conducen a la síntesis del compuestos de fórmula I, donde Z^1 y Z^2 son N y Z^3 es C.

[1354] El **esquema general 4** describe la preparación de un compuesto de fórmula I donde Z^1 es NH y Z^2 y Z^3 son C; y todos los demás grupos son como se definen en la breve descripción o en cualquiera de las formas de realización descritas en la presente.

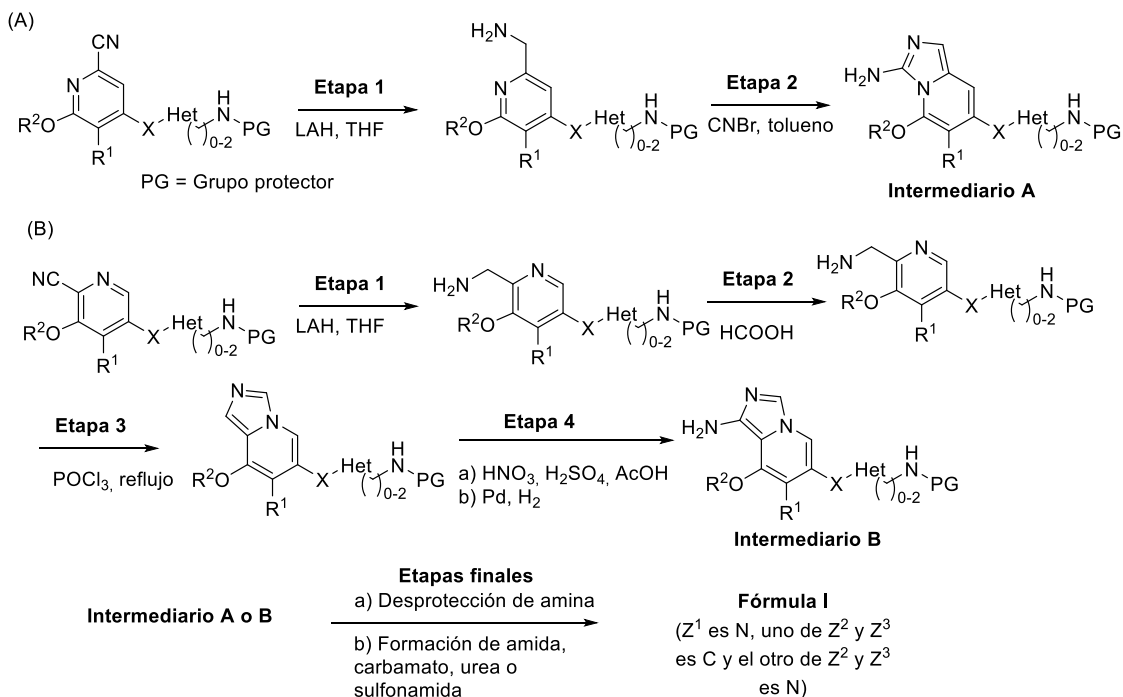
Esquema general 4



[1355] Un material de inicio de 2-fluorobenzonitrilo sustituido adecuadamente se convierte en el 3-aminobenzopirazol (etapa 1), con el uso de hidrazina en presencia de una base tal como carbonato de potasio, como se mostró anteriormente. Las etapas 2, 3 y 4 siguen los protocolos detallados anteriormente para el esquema general 1 (etapas 2, 3 y 4) que conducen a la síntesis del compuestos de fórmula I, donde Z^1 es NH y Z^2 y Z^3 son C.

[1356] El **esquema general 5** describe la preparación de un compuesto de fórmula I donde Z^1 es N, uno de Z^2 y Z^3 es C y el otro de Z^2 y Z^3 es N; y todos los demás grupos son como se definen en la breve descripción o en cualquiera de las formas de realización descritas en la presente.

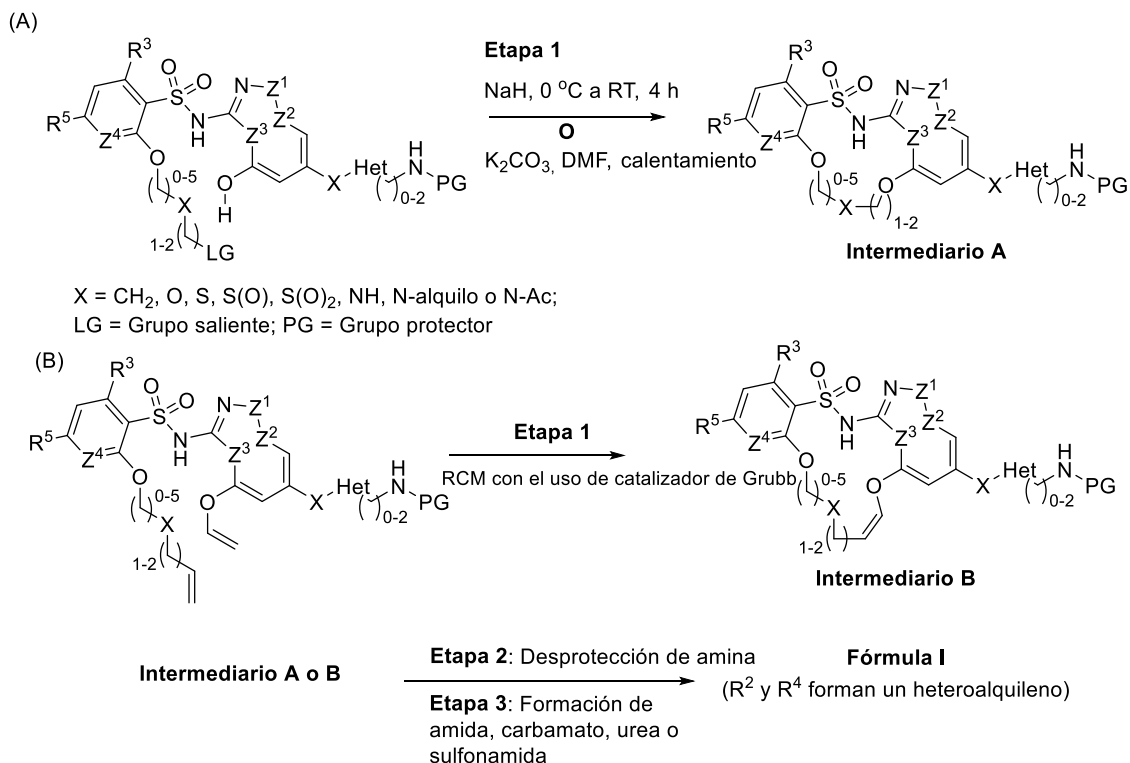
Esquema general 5



[1357] El esquema general 5(A) muestra que un picolinonitrilo sustituido adecuadamente se reduce en la etapa 1 con LAH en un solvente tal como THF. Del tratamiento del intermediario de 2-aminometilpiridina resultante con bromuro de cianógeno en tolueno (etapa 2) se obtiene el **intermediario A** imidazo[1,5-a]piridin-3-amina. En el esquema general 5(B), una 2-cianopiridina sustituida adecuadamente se reduce a la 2-aminometilpiridina correspondiente (etapa 1 como en el esquema 5A anterior), luego se somete a las etapas 2 y 3 que implican N-formilación seguida de reflujo en oxiclورو de fósforo para construir el anillo de imidazo[1,5-a]piridina. La nitración y reducción con los reactivos en la etapa 4 conduce a la imidazo[1,5-a]piridin-1-amina sustituida, **intermediario B**. En las etapas finales, el **intermediario A** y **B** sigue los protocolos detallados anteriormente para el esquema general 1 (etapas 2, 3 y 4) que conducen a la síntesis del compuesto de fórmula I, donde Z¹ es N, uno de Z² y Z³ es C y el otro de Z² y Z³ es N.

[1358] El **esquema general 6** describe la preparación de un compuesto de fórmula I donde R² y R⁴ juntos forman heteroalquileo; y todos los demás grupos son como se define en la breve descripción o en cualquier de las formas de realización descritas en la presente.

Esquema general 6



[1359] La síntesis de los compuestos macrocíclicos se logra al ensamblar materiales de inicio con el uso de los métodos generales descritos anteriormente. En el esquema general 6(A), R⁴ es un grupo fenoxi o heteroariloxi con un grupo saliente terminal que reacciona con un grupo hidroxilo en R² en presencia de una base tal como NaH o K₂CO₃. Alternativamente, en el esquema general 6(B), R⁴ es un grupo fenoxi o heteroariloxi con un alqueno terminal que reacciona con un alqueno terminal en R² en una reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM) en presencia de catalizador de Grubb. El alqueno resultante es una característica de la molécula final o se reduce a un heterociclo saturado. Las etapas 2 y 3 siguen los protocolos detallados anteriormente para el esquema general 1 (etapas 2, 3 y 4) que conducen a la síntesis de los compuestos de fórmula I, donde R² y R⁴ forman un heteroalquileno.

IV. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[1360] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente contienen cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más de los compuestos proporcionados en la presente y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[1361] Los compuestos pueden formularse en preparaciones farmacéuticas adecuadas, tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras,

cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida o elixires, para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración oftálmica o parenteral, así como preparaciones de parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. Por lo general, los compuestos descritos anteriormente se formulan en composiciones farmacéuticas con técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, séptima edición, 1999).

[1362] En las composiciones, se mezclan concentraciones eficaces de uno o más compuestos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico con un portador o vehículo farmacéutico adecuado. En ciertas formas de realización, las concentraciones de los compuestos en las composiciones son eficaces para la administración de una cantidad que, tras la administración, trata, previene o mejora uno o más de los síntomas y/o la progresión de una enfermedad o trastorno divulgado en la presente.

[1363] Por lo general, las composiciones se formulan para una administración de una sola dosis. Para formular una composición, la fracción de peso del compuesto se disuelve, suspende, dispersa o mezcla de otro modo en un vehículo seleccionado a una concentración eficaz de modo que se alivie o mejore la afección tratada. Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los compuestos proporcionados en la presente incluyen cualquiera de tales portadores que las personas del oficio de nivel medio conocen como adecuados para el modo de administración particular.

[1364] Además, los compuestos pueden formularse como el único ingrediente farmacéuticamente activo en la composición o pueden combinarse con otros ingredientes activos. Las suspensiones liposomales, incluidos los liposomas dirigidos a tejidos, tales como los liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuados como portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse como se sabe en la técnica. Brevemente, los liposomas tales como las vesículas multilamelares (MLV) se pueden formar al secar la fosfatidilcolina de huevo y la fosfatidilserina de cerebro (relación molar 7:3) en el interior de un matraz. Se agrega una solución de un compuesto proporcionado en la presente en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) que carece de cationes divalentes y se agita el matraz hasta que se dispersa la película lipídica. Las vesículas resultantes se lavan para eliminar el compuesto no encapsulado, se dispersan mediante centrifugación y luego se vuelven a suspender en PBS.

[1365] El compuesto activo se incluye en el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en

ausencia de efectos secundarios indeseables en el sujeto tratado. La concentración terapéuticamente eficaz puede determinarse empíricamente al evaluar los compuestos en los sistemas *in vitro* e *in vivo* descritos en la presente y luego extrapolarlos a partir de allí para obtener dosis para seres humanos. En algunas formas de realización, el compuesto activo se administra en un método para alcanzar una concentración terapéuticamente eficaz del fármaco. En algunas formas de realización, se usa un diagnóstico complementario (ver, por ejemplo, Olsen D y Jorgensen JT, Front. Oncol., 16 de mayo de 2014, 4:105, doi: 10.3389/fonc.2014.00105) para determinar la concentración terapéutica y el perfil de seguridad del compuesto activo en sujetos o poblaciones de sujetos específicos.

[1366] La concentración del compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de la absorción, distribución tisular, tasas de inactivación y excreción del compuesto activo, las características fisicoquímicas del compuesto, el esquema de dosis y la cantidad administrada, así como otros factores conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, la cantidad que se administra es suficiente para mejorar uno o más de los síntomas de una enfermedad o trastorno divulgado en la presente.

[1367] En ciertas formas de realización, una dosis terapéuticamente eficaz debe producir una concentración en suero de ingrediente activo de alrededor de 0,1 ng/ml a alrededor de 50-100 µg/ml. En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionan una dosis de alrededor de 0,001 mg a alrededor de 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día. Las formas de unidad de dosis farmacéutica se preparan para proporcionar de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg y, en ciertas formas de realización, de alrededor de 10 a alrededor de 500 mg del ingrediente activo esencial o una combinación de ingredientes esenciales por forma de unidad de dosis.

[1368] El ingrediente activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en una cantidad de dosis más pequeñas que se han de administrar a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración del tratamiento son una función de la enfermedad bajo tratamiento y pueden determinarse empíricamente con el uso de protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación de datos de prueba *in vivo* o *in vitro*. Cabe señalar que las concentraciones y los valores de dosis también pueden variar con la gravedad de la afección que se ha de aliviar. Se debe entender además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosis específicos se deberían ajustar en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de concentración establecidos en la presente son solo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o práctica de las composiciones reivindicadas.

[1369] Por lo tanto, las concentraciones o cantidades eficaces de uno o más de los compuestos descritos en la presente o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos se mezclan con un portador o vehículo farmacéutico adecuado para la administración sistémica, tópica o local para formar composiciones farmacéuticas. Los compuestos se incluyen en una cantidad eficaz para mejorar uno o más síntomas, o para tratarlos, retrasar su progresión o prevenirlos. La concentración del compuesto activo en la composición dependerá de la absorción, la distribución tisular, la inactivación, las tasas de excreción del compuesto activo, el esquema de dosis, la cantidad administrada, la formulación particular, así como otros factores conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

[1370] Las composiciones son para su administración por una vía adecuada, incluso, entre otras, la oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, mucosal, dérmica, transdérmica, bucal, rectal, tópica, local, nasal o por inhalación. Para administración oral, se pueden formular cápsulas y comprimidos. Las composiciones están en forma líquida, semilíquida o sólida y están formuladas de manera adecuada para cada vía de administración.

[1371] Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiamintetraacético (EDTA); amortiguadores, tales como acetatos, citratos o fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Las preparaciones parenterales pueden estar envasadas en ampollas, plumas, jeringas desechables o viales de dosis única o múltiple hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

[1372] En los casos en que los compuestos presenten una solubilidad insuficiente, se pueden usar métodos para solubilizar los compuestos. Las personas del oficio de nivel medio conocen tales métodos, que incluyen, entre otros, el uso de cosolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como TWEEN®, o la disolución en bicarbonato de sodio acuoso.

[1373] Al mezclar o agregar los compuestos, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluso el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratada y puede determinarse

empíricamente.

[1374] Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para la administración a seres humanos y animales en formas de dosis unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles y soluciones o suspensiones orales y emulsiones de aceite y agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. Los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos, y sales de estos se formulan y administran en formas de dosis unitarias o formas de dosis múltiples. Como se usa en la presente, formas de dosis unitarias se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se sabe en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitaria incluyen ampollas y jeringas y comprimidos o cápsulas envasados individualmente. Las formas de dosis unitarias pueden administrarse en fracciones o múltiplos de estas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosis unitarias idénticas envasadas en un solo recipiente para su administración en una forma de dosis unitaria segregada. Los ejemplos de formas de dosis múltiples incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o botellas de pintas o galones. Por lo tanto, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias no segregadas en el envase.

[1375] También se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto proporcionado en la presente, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen parches de iontoforesis, poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinilalcohol)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Si bien los polímeros tales como acetato de etilen-vinilo y ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, ciertos hidrogeles liberan proteínas durante períodos de tiempo menores. Cuando el compuesto encapsulado permanece en el cuerpo durante mucho tiempo, se puede desnaturalizar o agregar como resultado de la exposición a humedad a 37 °C, lo que genera una pérdida de la actividad biológica y posibles cambios en su estructura. Se pueden elaborar estrategias racionales para su

estabilización según el mecanismo de acción implicado. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de agregación es la formación de enlace S--S intermolecular a través de intercambio tio-disulfuro, se puede lograr la estabilización al modificar residuos de sulfhidrilo, liofilizar a partir de soluciones ácidas, controlar el contenido húmedo, usar aditivos apropiados y desarrollar composiciones de matriz de polímeros específicos en desarrollo.

[1376] Se pueden preparar formas de dosis o composiciones que contengan ingrediente activo en el rango de 0,005 % a 100 % y el resto compuesto por un portador no tóxico. Para administración oral, una composición no tóxica aceptable desde el punto de vista farmacéutico se forma mediante la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente empleados, tales como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio o sacarina de sodio. Tales composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación sostenida, tales como, entre otros, implantes y sistemas de administración microencapsulados, y polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como colágeno, acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Las personas del oficio de nivel medio conocen los métodos de preparación de estas composiciones. Las composiciones contempladas pueden contener alrededor de 0,001 %-100 % de ingrediente activo, en ciertas formas de realización, alrededor de 0,1 y 85 % de ingrediente activo o, en otras formas de realización, alrededor de 75-95 % de ingrediente activo.

[1377] Los compuestos activos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden prepararse con portadores que protegen el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tales como formulaciones o recubrimientos de liberación prolongada.

[1378] Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos para obtener las combinaciones deseadas de propiedades. Los compuestos proporcionados en la presente, o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos como se describe en la presente, también pueden administrarse de manera ventajosa con fines terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico conocido en la técnica general por ser valioso en el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones médicas mencionadas anteriormente, tales como enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Se debe entender que tal tratamiento conjunto constituye un aspecto adicional de las composiciones y métodos de tratamiento proporcionados en la presente.

[1379] Las composiciones sin lactosa proporcionadas en la presente pueden contener excipientes que son bien conocidos en la técnica y están enumerados, por ejemplo, en la

Farmacopea de los Estados Unidos (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones sin lactosa contienen un ingrediente activo, un aglutinante/agente de relleno y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las formas de dosis sin lactosa de ejemplo contienen un ingrediente activo, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

[1380] También se incluyen composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosis que contienen un compuesto proporcionado en la presente. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 %) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Ver, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2.^a Ed., Marcel Dekker, Nueva York, Nueva York, 1995, páginas 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia, ya que suele encontrarse humedad durante la elaboración, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de formulaciones.

[1381] Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosis proporcionadas en la presente se pueden preparar con el uso de ingredientes anhidros o que contengan poca humedad y condiciones de poca humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son anhidras si se espera un contacto sustancial con humedad y/o humedad durante la elaboración, el envasado y/o el almacenamiento.

[1382] Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de modo tal que se mantenga su naturaleza anhidra. En consecuencia, las composiciones anhidras se envasan con el uso de materiales que se sabe que evitan la exposición al agua, de modo que puedan incluirse en kits de vademécum adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, entre otros, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), blísteres y empaques en tiras.

A. FORMAS DE DOSIS ORAL

[1383] Las formas de dosis farmacéuticas orales son sólidas, en gel o líquidas. Las formas de dosis sólidas son comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los tipos de comprimidos orales incluyen pastillas comprimidas, masticables y comprimidos que pueden estar recubiertos entéricos, recubiertos de azúcar o recubiertos con película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y polvos pueden proporcionarse en forma efervescente o no efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

[1384] En ciertas formas de realización, las formulaciones son formas de dosis sólidas, tales como cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas de disolución lenta y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante, un diluyente, un agente desintegrante, un lubricante, un deslizante, un agente endulzante y un agente saborizante.

[1385] Los ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, estearato de magnesio o calcio, lycopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico. Los deslizantes incluyen, entre otros, dióxido de silicio coloidal. Los agentes desintegrantes incluyen croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico, crospovidona, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los tintes FD y C solubles en agua certificados aprobados, mezclas de estos; y tintes FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina. Los agentes endulzantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes endulzantes artificiales, tales como sacarina, y cualquier cantidad de sabores secados mediante pulverización. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como, entre otros, menta y salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno. Los recubrimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniacal y ftalatos de acetato de celulosa. Los recubrimientos de película incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa.

[1386] Si se desea la administración oral, el compuesto podría proporcionarse en una composición que lo proteja del entorno ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede formularse en un recubrimiento entérico que mantenga su integridad en el estómago y libere el compuesto activo en el intestino. La composición también puede formularse en combinación con un antiácido u otro ingrediente similar.

[1387] Cuando la forma de unidad de dosis es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosis unitaria pueden contener diversos otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosis, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos también se pueden administrar como un componente de un elíxir, suspensión, jarabe, oblea, chicle o similares. Un jarabe puede contener, además de los

compuestos activos, sacarosa como agente endulzante y ciertos conservantes, tintes, colorantes y sabores.

[1388] Los materiales activos también pueden mezclarse con otros materiales activos que no afecten la acción deseada o con materiales que complementen la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueadores de H₂ y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este como se describe en la presente. Se pueden incluir concentraciones mayores, de hasta alrededor de 98 % en peso del ingrediente activo.

[1389] Los portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluidos en los comprimidos son aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y agentes humectantes. Los comprimidos con recubrimiento entérico, debido al recubrimiento entérico, resisten la acción del ácido del estómago y se disuelven o desintegran en los intestinos neutros o alcalinos. Los comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos a los que se aplican diferentes capas de sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con un polímero u otro recubrimiento adecuado. Múltiples comprimidos son comprimidos fabricados con más de un ciclo de compresión, con la utilización de las sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico mencionadas anteriormente. También se pueden usar agentes colorantes en las formas de dosis mencionadas anteriormente. Los agentes saborizantes y endulzantes se usan en comprimidos, recubiertos de azúcar, comprimidos múltiples y comprimidos masticables. Los agentes saborizantes y endulzantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y pastillas.

[1390] Las formas de dosis orales líquidas incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son de aceite en agua o de agua en aceite. En algunas formas de realización, la suspensión es una suspensión de micropartículas o nanopartículas. En algunas formas de realización, la emulsión es una emulsión de micropartículas o nanopartículas.

[1391] Los elixires son preparaciones hidroalcohólicas, endulzadas y transparentes. Los portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico usados en elixires incluyen solventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema bifásico en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos en otro líquido. Los portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico usados en emulsiones son líquidos no

acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones usan agentes de suspensión y conservantes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico usadas en gránulos no efervescentes, para su reconstitución en una forma de dosis oral líquida, incluyen diluyentes, endulzantes y agentes humectantes. Las sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico usadas en gránulos efervescentes, para su reconstitución en una forma de dosis oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. En todas las formas de dosis mencionadas anteriormente se usan agentes colorantes y saborizantes.

[1392] Los solventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitán. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes endulzantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes endulzantes artificiales, tales como sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno. Los aditivos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los tintes FD y C solubles en agua certificados aprobados, y mezclas de estos. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas del compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

[1393] Para una forma de dosis sólida, la solución o suspensión en, por ejemplo, carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, se encapsula en una cápsula de gelatina. Tales soluciones, y la preparación y encapsulación de estas, se divulgan en las patentes estadounidenses N.º 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Para una forma de dosis líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un portador líquido aceptable desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, agua, para poder medirla fácilmente para su administración.

[1394] Como alternativa, se pueden preparar formulaciones orales líquidas o semisólidas al disolver o dispersar el compuesto activo o la sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros portadores similares, y al encapsular estas soluciones o suspensiones en cubiertas de

cápsulas de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen, entre otras, a aquellas que contienen un compuesto proporcionado en la presente, un monoalquilenglicol dialquilado o polialquilenglicol dialquilado, que incluye, entre otros, 1,2-dimetoxietano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

[1395] Otras formulaciones incluyen, entre otras, soluciones alcohólicas acuosas que incluyen un acetal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los alcoholes usados en estas formulaciones son cualquier solvente miscible en agua aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tenga uno o más grupos hidroxilo, incluso, entre otros, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, entre otros, acetales de di(alquilo inferior) de aldehídos de alquilo inferior, tal como dietil acetal de acetaldehído.

[1396] En todas las formas de realización, las formulaciones de comprimidos y cápsulas pueden recubrirse como lo saben las personas del oficio de nivel medio para modificar o sostener la disolución del ingrediente activo. Por lo tanto, por ejemplo, pueden recubrirse con un recubrimiento entéricamente digestible convencional, tal como fenilsalicilato, ceras y acetato ftalato de celulosa.

B. INYECTABLES, SOLUCIONES Y EMULSIONES

[1397] También se contempla en la presente la administración parenteral, generalmente caracterizada por inyección, ya sea por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o como emulsiones. En algunas formas de realización, la suspensión es una suspensión de micropartículas o nanopartículas. En algunas formas de realización, la emulsión es una emulsión de micropartículas o nanopartículas. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas que se han de administrar también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores de pH, estabilizadores, potenciadores de solubilidad y otros agentes similares, tales como, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. También se contempla en la presente la implantación de un sistema de liberación lenta o sostenida, de

modo que se mantenga un nivel de dosis constante. Brevemente, un compuesto proporcionado en la presente se dispersa en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nailon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etilen-vinilacetato, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeado por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, cauchos de epiclorhidrina de caucho de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El compuesto se difunde a través de la membrana polimérica externa en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica de estas, así como de la actividad del compuesto y de las necesidades del sujeto.

[1398] La administración parenteral de las composiciones incluye administraciones intravenosas, subcutáneas e intramusculares. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles, tales como polvos liofilizados, listos para combinarse con un solvente justo antes de su uso, incluidos comprimidos hipodérmicas, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinarse con un vehículo justo antes de su uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

[1399] Si se administran por vía intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina amortiguada con fosfato (PBS) y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol, y mezclas de estos.

[1400] Los portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico usados en preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, amortiguadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[1401] Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y Ringer con lactato. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de maní. Los agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas deben agregarse a las preparaciones parenterales envasadas en recipientes de dosis múltiples que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de ácido metil y propil p hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los amortiguadores incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones de metal incluye EDTA. Los portadores farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajustar el pH.

[1402] La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de modo que una inyección proporcione una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, el peso y la afección del sujeto o animal como se sabe en la técnica.

[1403] Las preparaciones parenterales de dosis unitaria se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como se sabe y se pone en práctica en la técnica.

[1404] A modo de ejemplo, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo de administración eficaz. Otra forma de realización es una solución o suspensión acuosa o aceitosa estéril que contiene un material activo inyectado según sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.

[1405] Los inyectables están diseñados para administración local y sistémica. Por lo general, una dosis terapéuticamente eficaz se formula para que contenga una concentración de al menos alrededor de 0,1 % p/p a alrededor de 90 % p/p o más, tal como más de 1 % p/p del compuesto activo en los tejidos tratados. El ingrediente activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en una cantidad de dosis más pequeñas que se han de administrar a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración del tratamiento son una función del tejido bajo tratamiento y pueden determinarse

empíricamente con el uso de protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro*. Cabe señalar que las concentraciones y los valores de dosis también pueden variar según la edad del individuo tratado. Se debe entender además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosis específicos se deberían ajustar en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones, y que los rangos de concentración establecidos en la presente son solo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o práctica de las formulaciones reivindicadas.

[1406] El compuesto puede suspenderse en forma micronizada u otra forma adecuada o puede derivatizarse para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluso el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la afección y puede determinarse empíricamente.

C. POLVOS LIOFILIZADOS

[1407] También son de interés los polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para su administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También pueden reconstituirse y formularse como sólidos o geles.

[1408] El polvo liofilizado estéril se prepara disolviendo un compuesto proporcionado en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en un solvente adecuado. El solvente puede contener un excipiente que mejore la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o de la solución reconstituida, preparada a partir del polvo. Los excipientes que pueden usarse incluyen, entre otros, dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El solvente también puede contener un amortiguador, tal como citrato, fosfato de sodio o potasio u otro amortiguador similar conocido por las personas del oficio de nivel medio a un pH, en una forma de realización, alrededor de pH neutro. La filtración estéril posterior de la solución seguida de liofilización en condiciones estándar conocidas por las personas del oficio de nivel medio proporciona la formulación deseada. Generalmente, la solución resultante se dividirá en viales para su liofilización. Cada vial contendrá una dosis única (que incluye, entre otras, 10-1000 mg o 100-500 mg) o múltiples dosis del compuesto. El polvo liofilizado puede almacenarse en condiciones adecuadas, tales como de alrededor de 4 °C a temperatura ambiente.

[1409] La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para su uso en administración parenteral. Para la reconstitución, se agrega

alrededor de 1-50 mg, alrededor de 5-35 mg o alrededor de 9-30 mg de polvo liofilizado por ml de agua estéril u otro portador adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Tal cantidad puede determinarse empíricamente.

D. ADMINISTRACIÓN TÓPICA

[1410] Las mezclas tópicas se preparan como se describe para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar y se formula como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, aerosoles, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para administración tópica.

[1411] Los compuestos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como mediante inhalación (ver, por ejemplo, las patentes estadounidenses N.º 4.044.126, 4.414.209 y 4.364.923, que describen aerosoles para la administración de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en particular asma). Estas formulaciones para administración al tracto respiratorio pueden estar en forma de aerosol o solución para nebulizador, o como polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un portador inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación tendrán diámetros menores de 50 micrómetros o menores de 10 micrómetros.

[1412] Los compuestos pueden formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica en la piel y las membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para aplicación en el ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. Se contempla la administración tópica para administración transdérmica y también para administración en los ojos o mucosas, o para tratamientos de inhalación. También se pueden administrar soluciones nasales del compuesto activo solo o en combinación con otros excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[1413] Estas soluciones, particularmente aquellas destinadas al uso oftálmico, pueden formularse como 0,01 %-10 % de soluciones isotónicas, pH alrededor de 5-7, con sales apropiadas.

E. COMPOSICIONES PARA OTRAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

[1414] También se contemplan en la presente otras vías de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos y administración rectal.

[1415] Por ejemplo, las formas de dosis farmacéuticas para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Por supositorios

rectales se entienden cuerpos sólidos para inserción en el recto que se funden o ablandan a temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), gelatina de glicerina, carbowax (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden usar combinaciones de las diversas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen espermaceti y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse mediante el método comprimido o mediante moldeo. Un peso de ejemplo de un supositorio rectal es de alrededor de 2 a 3 gramos.

[1416] Los comprimidos y cápsulas para administración rectal se fabrican con el uso de la misma sustancia aceptable desde el punto de vista farmacéutico y mediante los mismos métodos que las formulaciones para administración oral.

F. COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

[1417] Los ingredientes activos proporcionados en la presente se pueden administrar mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son bien conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Los ejemplos incluyen, entre otros, los descritos en las patentes estadounidenses N.º 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y las patentes estadounidenses N.º 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, 5.639.480, 5.733.566, 5.739.108, 5.891.474, 5.922.356, 5.972.891, 5.980.945, 5.993.855, 6.045.830, 6.087.324, 6.113.943, 6.197.350, 6.248.363, 6.264.970, 6.267.981, 6.376.461, 6.419.961, 6.589.548, 6.613.358, 6.699.500 y 6.740.634, cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia. Tales formas de dosis se pueden usar para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos con el uso de, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de estos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por aquellos con conocimientos ordinarios en la materia, incluidas aquellas descritas en la presente, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los ingredientes activos proporcionados en la presente.

[1418] Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar el tratamiento farmacológico en comparación con el logrado por sus contrapartes no controladas. En una forma de realización, el uso de una preparación de

liberación controlada diseñada de manera óptima en el tratamiento médico se caracteriza por el uso de un mínimo de sustancia farmacológica para curar o controlar la afección en una cantidad de tiempo mínima. En ciertas formas de realización, las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosis reducida y un mayor cumplimiento del sujeto. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y pueden afectar por ende la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

[1419] La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado y liberar de manera gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosis a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede ser estimulada por diversas condiciones que incluyen, entre otros, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

[1420] En ciertas formas de realización, el agente puede administrarse mediante infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una forma de realización, se puede usar una bomba (ver Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, Surgery 88:507 (1980); Saudek *et al.*, N. Engl. J. Med. 321:574 (1989). En otra forma de realización se pueden usar materiales poliméricos. En aun otra forma de realización, se puede colocar un sistema de liberación controlada cerca de la diana terapéutica, es decir, lo que requiere solo una fracción de la dosis sistémica (ver, por ejemplo, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, páginas 115-138 (1984).

[1421] En algunas formas de realización, se introduce un dispositivo de liberación controlada en un sujeto cerca del sitio de activación inmunitaria inadecuada o un tumor. Otros sistemas de liberación controlada se analizan en la revisión de Langer (Science 249:1527-1533 (1990). El ingrediente activo se puede dispersar en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nailon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etilen-vinilacetato, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente

hidrolizado reticulado, que está rodeado por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, cauchos de epiclorhidrina de caucho de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. Luego, el ingrediente activo se difunde a través de la membrana polimérica externa en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de ingrediente activo contenido en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica de estas, así como de las necesidades del sujeto.

G. FORMULACIONES DIRIGIDAS

[1422] Los compuestos proporcionados en la presente, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, también pueden formularse para dirigirse a un tejido, receptor u otra área particular del cuerpo del sujeto que se ha de tratar, incluidos los sistemas de administración basados en liposomas, eritrocitos resellados y anticuerpos. Muchos de tales métodos de direccionamiento son bien conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Todos estos métodos de direccionamiento se contemplan en la presente para su uso en las presentes composiciones. Para ejemplos no limitativos de métodos de direccionamiento, ver, por ejemplo, las patentes estadounidenses N.º 6.316.652, 6.274.552, 6.271.359, 6.253.872, 6.139.865, 6.131.570, 6.120.751, 6.071.495, 6.060.082, 6.048.736, 6.039.975, 6.004.534, 5.985.307, 5.972.366, 5.900.252, 5.840.674, 5.759.542 y 5.709.874.

[1423] En una forma de realización, el sistema de administración basado en anticuerpos es un conjugado anticuerpo-fármaco ("ADC"), por ejemplo, como se describe en Hamilton GS, *Biologicals*, septiembre de 2015, 43(5):318-32; Kim EG y Kim KM, *Biomol. Ther.* (Seoul), noviembre de 2015, 23(6):493-509; y Peters C y Brown S, *Biosci. Rep.*, 2015 Jun. 12, 35(4) pii: e00225, cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia.

[1424] En una forma de realización, las suspensiones liposomales, incluso los liposomas dirigidos a tejidos, tales como liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuados como portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas se pueden preparar como se describe en la patente estadounidense N.º 4.522.811. Brevemente, los liposomas tales como las

vesículas multilamelares (MLV) se pueden formar al secar la fosfatidilcolina de huevo y la fosfatidilserina de cerebro (relación molar 7:3) en el interior de un matraz. Se agrega una solución de un compuesto proporcionado en la presente en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) que carece de cationes divalentes y se agita el matraz hasta que se dispersa la película lipídica. Las vesículas resultantes se lavan para eliminar el compuesto no encapsulado, se dispersan mediante centrifugación y luego se vuelven a suspender en PBS.

H. ARTÍCULOS DE ELABORACIÓN

[1425] Los compuestos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico se pueden envasar como artículos de elaboración que contienen material de envasado, un compuesto o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este proporcionado en la presente, que se usa para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas o la progresión de una enfermedad o trastorno divulgado en la presente, y una etiqueta que indica que el compuesto o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se usa para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas o la progresión de una enfermedad o trastorno divulgado en la presente.

[1426] Los artículos de elaboración proporcionados en la presente contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos son bien conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Ver, por ejemplo, las patentes estadounidenses N.º 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Ejemplos de materiales farmacéuticos de envasado incluyen, entre otros, blísteres, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, plumas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento previsto. Se contempla una amplia gama de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionados en la presente.

[1427] En ciertas formas de realización, también se proporcionan en la presente kits que, cuando los usa el médico, pueden simplificar la administración de cantidades adecuadas de ingredientes activos a un sujeto. En ciertas formas de realización, el kit proporcionado en la presente incluye un recipiente y una forma de dosis de un compuesto proporcionado en la presente, que incluye un solo enantiómero o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[1428] En ciertas formas de realización, el kit incluye un recipiente que comprende una forma de dosis del compuesto proporcionado en la presente, que incluye un solo enantiómero o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en un recipiente que comprende

uno o más de otros agentes terapéuticos descritos en la presente.

[1429] Los kits proporcionados en la presente pueden incluir además dispositivos usados para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, entre otros, jeringas, inyectoras sin aguja, bolsas de perfusión, parches e inhaladores. Los kits proporcionados en la presente también pueden incluir condones para la administración de los ingredientes activos.

[1430] Los kits proporcionados en la presente pueden incluir además vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico que pueden usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe reconstituirse para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de partículas que sea adecuada para administración parenteral. Los ejemplos de vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otros: vehículos acuosos, incluidos, entre otros, agua para inyección USP, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles en agua, incluidos, entre otros, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, incluidos, entre otros, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

V. DOSIS

[1431] Los compuestos y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente pueden dosificarse en ciertas cantidades terapéutica o profilácticamente eficaces, ciertos intervalos de tiempo, ciertas formas de dosis y ciertos métodos de administración de dosis como se describe a continuación.

[1432] En ciertas formas de realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto es de alrededor de 0,005 a alrededor de 1000 mg por día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 500 mg por día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 250 mg por día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 100 mg por día, de alrededor de 0,1 a alrededor de 100 mg por día, de alrededor de 0,5 a alrededor de 100 mg por día, de alrededor de 1 a alrededor de 100 mg por día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 50 mg por día, de alrededor de 0,1 a alrededor de 50 mg por día, de alrededor de 0,5 a alrededor de 50 mg por día, de alrededor de 1 a alrededor de 50 mg por día, de alrededor de 0,02 a alrededor de 25 mg por día, de alrededor de 0,05 a alrededor de 10 mg por día, de alrededor de 0,05 a alrededor de 5 mg por día, de alrededor de 0,1 a alrededor de 5 mg por día o de alrededor de 0,5 a alrededor de 5 mg por día.

[1433] En ciertas formas de realización, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de alrededor de 0,1, alrededor de 0,2, alrededor de 0,5, alrededor de 1, alrededor de 2, alrededor de 3, alrededor de 4, alrededor de 5, alrededor de 6, alrededor de 7, alrededor de 8, alrededor de 9, alrededor de 10, alrededor de 15, alrededor de 20, alrededor de 25, alrededor de 30, alrededor de 40, alrededor de 45, alrededor de 50, alrededor de 60, alrededor de 70, alrededor de 80, alrededor de 90, alrededor de 100 o alrededor de 150 mg por día.

[1434] En una forma de realización, el rango de dosis diaria recomendada del compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, para las afecciones descritas en la presente se encuentra dentro del rango de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 50 mg por día, en una forma de realización administrada como una dosis única una vez al día, o en dosis divididas a lo largo del día. En algunas formas de realización, la dosis varía de alrededor de 1 mg a alrededor de 50 mg por día. En otras formas de realización, la dosis varía de alrededor de 0,5 a alrededor de 5 mg por día. Las dosis específicas por día incluyen 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 mg por día.

[1435] En una forma de realización específica, la dosis inicial recomendada puede ser de 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 o 50 mg por día. En otra forma de realización, la dosis inicial recomendada puede ser de 0,5, 1, 2, 3, 4 o 5 mg por día. La dosis puede aumentarse a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50 mg/día. En una forma de realización específica, el compuesto se puede administrar en una cantidad de alrededor de 25 mg/día. En una forma de realización particular, el compuesto se puede administrar en una cantidad de alrededor de 10 mg/día. En una forma de realización particular, el compuesto se puede administrar en una cantidad de alrededor de 5 mg/día. En una forma de realización particular, el compuesto se puede administrar en una cantidad de alrededor de 4 mg/día. En una forma de realización particular, el compuesto se puede administrar en una cantidad de alrededor de 3 mg/día.

[1436] En ciertas formas de realización, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de alrededor de 0,001 a alrededor de 100 mg/kg/día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 50 mg/kg/día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 25 mg/kg/día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mg/kg/día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 9 mg/kg/día, de 0,01 a alrededor de 8 mg/kg/día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 7 mg/kg/día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 6 mg/kg/día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 5 mg/kg/día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 4 mg/kg/día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 3 mg/kg/día, de alrededor de 0,01 a alrededor de 2 mg/kg/día, de alrededor de 0,01 a

alrededor de 1 mg/kg/día o de alrededor de 0,01 a alrededor de 0,05 mg/kg/día.

[1437] La dosis administrada también puede expresarse en unidades distintas de mg/kg/día. Por ejemplo, las dosis para administración parenteral pueden expresarse como mg/m²/día. Una persona del oficio de nivel medio sabría fácilmente cómo convertir dosis de mg/kg/día a mg/m²/día para determinar la altura o el peso de un sujeto o ambos (ver www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Por ejemplo, una dosis de 1 mg/kg/día para un ser humano de 65 kg es aproximadamente igual a 38 mg/m²/día.

[1438] En ciertas formas de realización, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en estado estacionario de alrededor de 0,001 a alrededor de 500 µM, de alrededor de 0,002 a alrededor de 200 µM, de alrededor de 0,005 a alrededor de 100 µM, de alrededor de 0,01 a alrededor de 50 µM, de alrededor de 1 a alrededor de 50 µM, de alrededor de 0,02 a alrededor de 25 µM, de alrededor de 0,05 a alrededor de 20 µM, de alrededor de 0,1 a alrededor de 20 µM, de alrededor de 0,5 a alrededor de 20 µM o de alrededor de 1 a alrededor de 20 µM.

[1439] En otras formas de realización, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en estado estable, que varía de alrededor de 5 a alrededor de 100 nM, de alrededor de 5 a alrededor de 50 nM, de alrededor de 10 a alrededor de 100 nM, de alrededor de 10 a alrededor de 50 nM o de alrededor de 50 a alrededor de 100 nM.

[1440] Como se usa en la presente, la expresión "concentración plasmática en estado estacionario" es la concentración alcanzada después de un período de administración de un compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este. Una vez que se alcanza el estado estacionario, hay picos y valles menores en la curva dependiente del tiempo de la concentración plasmática del compuesto.

[1441] En ciertas formas de realización, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración pico) del compuesto de alrededor de 0,001 a alrededor de 50 µM, de alrededor de 0,002 a alrededor de 200 µM, de alrededor de 0,005 a alrededor de 100 µM, de alrededor de 0,01 a alrededor de 50 µM, de alrededor de 1 a alrededor de 50 µM, de alrededor de 0,02 a alrededor de 25 µM, de alrededor de 0,05 a alrededor de 20 µM, de alrededor de 0,1 a alrededor de 20 µM, de alrededor de 0,5 a alrededor de 20 µM o de alrededor de 1 a alrededor de 20 µM.

[1442] En ciertas formas de realización, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración de valle) del compuesto de alrededor de 0,001 a alrededor de 500 µM, de alrededor de 0,002 a

alrededor de 200 μM , de alrededor de 0,005 a alrededor de 100 μM , de alrededor de 0,01 a alrededor de 50 μM , de alrededor de 1 a alrededor de 50 μM , de alrededor de 0,01 a alrededor de 25 μM , de alrededor de 0,01 a alrededor de 20 μM , de alrededor de 0,02 a alrededor de 20 μM , de alrededor de 0,02 a alrededor de 20 μM o de alrededor de 0,01 a alrededor de 20 μM .

[1443] En ciertas formas de realización, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar un área bajo la curva (AUC) del compuesto, que varía de alrededor de 100 a alrededor de 100.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, de alrededor de 1000 a alrededor de 50.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, de alrededor de 5000 a alrededor de 25.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ o de alrededor de 5000 a alrededor de 10.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

[1444] Los métodos proporcionados en la presente abarcan el tratamiento de un paciente independientemente de la edad del sujeto, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad.

[1445] Dependiendo de la enfermedad que se ha de tratar y la afección del sujeto, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, puede administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). El compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, puede formularse, solo o en conjunto, en una unidad de dosis adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, apropiados para cada vía de administración.

[1446] En una forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra por vía oral. En otra forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra por vía parenteral. En otra forma de realización más, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra por vía intravenosa.

[1447] El compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se puede administrar como una dosis única, tal como, por ejemplo, una única inyección en bolo, o comprimidos o píldoras orales; o a lo largo del tiempo, tal como, por ejemplo, una infusión continua a lo largo del tiempo o dosis en bolo divididas a lo largo del tiempo. El compuesto puede administrarse repetidamente de ser necesario, por ejemplo, hasta que el sujeto experimente una enfermedad estable o regresión, o hasta que el sujeto experimente una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Por ejemplo, la enfermedad estable en el caso de tumores sólidos generalmente significa que el diámetro perpendicular de las lesiones mensurables no aumentó en 25 % o más desde la última medición.

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216 (2000). La enfermedad estable o la falta de esta se determina mediante métodos conocidos en la técnica, tal como la evaluación de los síntomas del paciente, el examen físico, la visualización del tumor del que se obtuvo imagen mediante rayos X, TAC, PET o resonancia magnética y otras modalidades de evaluación comúnmente aceptadas.

[1448] El compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se puede administrar una vez al día (QD) o dividir en múltiples dosis diarias, tal como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID) y cuatro veces al día (QID). Además, la administración puede ser continua (es decir, diariamente durante días consecutivos o todos los días), intermitente, por ejemplo, en ciclos (es decir, incluso días, semanas o meses de descanso sin fármaco). Como se usa en la presente, el término "diariamente" pretende significar que un compuesto terapéutico, tal como el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra una o más de una vez al día, por ejemplo, durante un período de tiempo. El término "continuo" significa que un compuesto terapéutico, tal como el compuesto proporcionado en la presente o un derivado de este, se administra diariamente durante un período ininterrumpido de al menos 10 días a 52 semanas. El término "intermitente" o la expresión "de manera intermitente", como se usa en la presente, significa detenerse y comenzar a intervalos regulares o irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente del compuesto proporcionado en la presente o un derivado de este es la administración durante uno a seis días por semana, la administración en ciclos (por ejemplo, administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, luego un período de descanso sin administración durante hasta una semana), o la administración en días alternos. El término "ciclación" o "ciclización", como se usa en la presente, significa que un compuesto terapéutico, tal como el compuesto proporcionado en la presente o un derivado de este, se administra diariamente o de manera continua pero con un período de reposo. En algunas de estas formas de realización, la administración se realiza una vez al día durante de dos a seis días, y luego un período de descanso sin administración durante de cinco a siete días.

[1449] En algunas formas de realización, la frecuencia de administración está en el rango de alrededor de una dosis diaria a alrededor de una dosis mensual. En ciertas formas de realización, la administración es una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra una vez al día. En otra forma de realización, el compuesto proporcionado en

la presente, o un derivado de este, se administra dos veces al día. En aun otra forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra tres veces al día. En aun otra forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra cuatro veces al día.

[1450] En ciertas formas de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra una vez al día de un día a seis meses, de una semana a tres meses, de una semana a cuatro semanas, de una semana a tres semanas o de una semana a dos semanas. En ciertas formas de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra una vez al día durante 4 días. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra una vez al día durante 5 días. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra una vez al día durante 6 días. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra una vez al día durante una semana. En otra forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra una vez al día durante dos semanas. En aun otra forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra una vez al día durante tres semanas. En aun otra forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra una vez al día durante cuatro semanas.

VI. MÉTODOS DE TRATAMIENTO

[1451] Los inhibidores de la acetilación de lisina postraducciona mediada por KAT de la familia MYST son agentes antineoplásicos prometedores y, por lo tanto, son agentes terapéuticos útiles, por ejemplo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Tales agentes también son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de cánceres que presentan sobreexpresión de proteínas MYST.

[1452] En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar a un sujeto con cáncer mediante la administración de un compuesto o composición proporcionado en la presente. En otra forma de realización, se proporciona en la presente un método para tratar una afección, enfermedad o trastorno mediante la inhibición de la familia MYST de lisina acetil transferasas, incluso KAT6A y KAT6B, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición proporcionado en la presente.

[1453] En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una afección, enfermedad o trastorno, donde la afección, enfermedad o trastorno es una enfermedad

hiperproliferativa, tal como cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona de: linfoma, melanoma, carcinoma (por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma medular, carcinoma papilar, carcinoma de células escamosas), astrocitoma, glioma, meduloblastoma, mieloma, meningioma, neuroblastoma y sarcoma (por ejemplo, angiosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma). En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer con sobreexpresión de MYST. En otra forma de realización, el cáncer sobreexpresa la proteína MYST con respecto al tejido no canceroso. En algunas formas de realización, el cáncer produce en exceso mRNA de MYST en comparación con el tejido no canceroso. En otra forma de realización, el cáncer es un cáncer que sobreexpresa MYST donde la proteína MYST sobreexpresada o mRNA de MYST es cualquiera de las KAT de la familia MYST, por ejemplo, KAT6A. En algunas formas de realización, el cáncer es leucemia, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de mama, carcinoma ductal de mama, cáncer de colon y recto, cáncer de colon, carcinoma de células escamosas, cáncer gástrico, cáncer adrenocortical, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de sangre, cáncer de huesos, tumor cerebral, cáncer del sistema genital femenino, cáncer del sistema genital masculino (incluidos cáncer testicular y cáncer de pene), linfoma del sistema nervioso central, cáncer de cuello uterino, rhabdomyosarcoma infantil, sarcoma infantil, cáncer de endometrio, sarcoma de endometrio, cáncer de esófago, cáncer ocular, cáncer de vesícula biliar, cáncer del tracto gastrointestinal, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, cáncer de hipofaringe, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de hígado, histiocitoma fibroso maligno, timoma maligno, mesotelioma, mieloma múltiple, mieloma, cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, cáncer del sistema nervioso, neuroblastoma, cáncer de cavidad oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de paratiroides, cáncer faríngeo, tumor hipofisario, neoplasia de células plasmáticas, linfoma primario del SNC, cáncer rectal, sistema respiratorio, retinoblastoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer del sistema urinario, cáncer de útero, sarcoma uterino, cáncer vaginal, endocrino, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, sistema vascular, macroglobulinemia de Waldenström o tumor de Wilms. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de mama, incluido cáncer de mama ER positivo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de

próstata, cáncer de páncreas, cáncer de ovario o cáncer de sangre (incluso leucemia o linfoma). En otra forma de realización, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de útero/cuello uterino o leucemia.

[1454] En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la actividad de una KAT MYST al poner en contacto la KAT MYST o una composición que comprende la KAT MYST con un compuesto o composición proporcionado en la presente. En una forma de realización, la KAT MYST es una lisina acetil transferasa KAT6. En otra forma de realización, la KAT MYST es KAT6A.

[1455] Sin limitarse a ninguna teoría en particular,, un aspecto del mecanismo catalítico de la familia de enzimas KAT es la acetilación de residuos de lisina con el uso del cofactor Ac-CoA como donante de acetilo. Un posible mecanismo catalítico es la transferencia por etapas del grupo acetilo de la coenzima de acetilo A (Ac-CoA) para formar transitoriamente un intermediario acetil-enzima. Este intermediario acetil-enzima posteriormente es la fuente del grupo acetilo que se transfiere al sustrato, por lo general una lisina en una histona (Wapenaar *et al.*, 2016, anteriormente). En la familia MYST de KAT hay una cisteína conservada que se acila transitoriamente como parte del ciclo catalítico, como lo indica la **C** en negrita en las secuencias a continuación.

Alineación de la secuencia de aminoácidos cerca del sitio de unión a Ac-CoA
de la familia MYST de KAT

KAT5	ESTEDYNV A CILTLPPYQRR (SEQ ID NO: 1)
KAT8	ESPDGNNV A CILTLPPYQRR (SEQ ID NO: 2)
KAT7	NSFLNYNV S CILTMPQYMRQ (SEQ ID NO: 3)
KAT6A	HCQQKYNV S CIMILPQYQRK (SEQ ID NO: 4)
KAT6B	LCQQKYNV S CIMIMPQHQRQ (SEQ ID NO: 5)

[1456] Por lo tanto, en una forma de realización, se proporciona un método para inhibir una KAT MYST mediante la modificación covalente de este residuo de cisteína conservado con un compuesto o composición proporcionado en la presente. En otra forma de realización, se proporciona un método de modificación covalente de este residuo de cisteína de KAT MYST conservado al poner en contacto la KAT MYST o una composición que contiene la KAT MYST con un compuesto o composición proporcionados en la presente.

[1457] En otra forma de realización, se sabe en la técnica que las acetiltransferasas de histonas o HAT, incluida KAT6, tienen un papel clave en facilitar la regulación transcripcional impulsada por myc. Myc es un regulador transcripcional que se sabe que recluta HAT para el direccionamiento a cromatina, lo que facilita la remodelación de cromatina, y da como resultado la transcripción, proliferación y crecimiento tumoral. Myc

es un regulador transcripcional con muchos elementos de interacción de proteína en una serie de complejos, que median esta actividad transcripcional. Una de estas proteínas de interacción, conocida como proteína asociada al dominio de transformación/transcripción o TRRAP, es miembro de varios complejos de proteínas que contienen HAT, donde actúa como proteína puente entre factores de transcripción como myc y HAT. Se documentó que Myc recluta la acetilación de histonas a través de un complejo TRRAP que facilita la acetilación de nucleosomas en la histona H4 a través de HAT que incluyen, entre otros, KAT2A, KAT5 y Tip60/p400. Esta actividad de HAT asociada a myc permite la apertura de la cromatina, lo que facilita estructuralmente la transcripción (ver, por ejemplo, Laurencio, *et al.* Nature Reviews Cancer 2021, 21, 579-591). Myc recluta HAT para dirigirse a la cromatina y promover localmente la acetilación de múltiples lisinas específicas tanto en H3 como en H4, algunas de las cuales son dianas conocidas de la acetilación de KAT6A, lo que da como resultado una activación transcripcional (ver, por ejemplo, Martinato *et al.* PLoS ONE 2008, 3(11), e3650, doi:10.1371/journal.pone.0003650). KAT6A, como HAT reclutable, cumple una función en cánceres y tipos de células específicos, y puede ser un mediador clave de la actividad de HAT reclutada para sitios de activación transcripcional impulsados por myc en algunos tumores.

[1458] Además, las dianas distintivas de la regulación transcripcional inducida por myc (dianas de la vía myc) se reducen a través del uso de inhibidores de KAT6A. Esto incluye la vía myc en líneas celulares de cáncer de mama amplificadas con KAT6A después de la administración de un inhibidor de KAT6 (ver, por ejemplo, Sharma *et al.* Cell Chemical Biology 2023, doi.org/10.1016/j.chembiol.2023.07.005).

[1459] De hecho, existe evidencia directa de que KAT6 puede ser un HAT que tiene un papel clave en la regulación transcripcional impulsada por myc y que la pérdida de la actividad de KAT6 podría alterar la programación transcripcional impulsada por myc. El crecimiento impulsado por Myc de una línea de células de linfoma *in vivo* se inhibe mediante la administración sistémica de inhibidores de KAT6. Específicamente, dos inhibidores de moléculas pequeñas de KAT6A y KAT6B conducen a una actividad antitumoral en modelos de linfoma impulsados por MYC (ver, por ejemplo, Baell, *et al.* Nature 2018, 560, 253–257; Priebbenow *et al.* J. Med. Chem. 2020, 63, 4655–4684).

[1460] Finalmente, MYC se amplifica en alrededor de 30 % de los tumores sólidos, incluso cáncer de pulmón, ovario, esófago, mama, estómago, páncreas e hígado. Hay varios tipos de tumores sólidos superpuestos con actividad myc caracterizada que también contienen amplificaciones genómicas de KAT6. Por lo tanto, se espera que la inhibición de la actividad de KAT6A reduzca la actividad transcripcional y la tumorigenicidad en tumores sólidos en los que myc es un regulador transcripcional clave.

[1461] Por lo tanto, en otra forma de realización, se proporciona un método para tratar un cáncer impulsado por myc en un sujeto mediante la administración de un compuesto o composición proporcionado en la presente al sujeto. En otra forma de realización, el cáncer impulsado por myc es cáncer de pulmón, ovario, esófago, mama, estómago, páncreas o hígado. En otra forma de realización, el cáncer impulsado por myc es un cáncer en el que se amplifica myc. En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar un cáncer en el que myc se amplifica en un sujeto mediante la administración de un compuesto o composición proporcionado en la presente al sujeto.

[1462] KAT6A es una acetiltransferasa de p53 en K120 y K382 y se colocaliza con p53 en los cuerpos nucleares de la leucemia promielocítica (PML) después del estrés celular (Rokudai, *et al.* PNAS 2013, 110(10), 3895-3900). Este complejo ternario mejora la expresión de p21 dependiente de p53. La acetilación de p53 por KAT6A, que afecta la formación o estabilidad del complejo y altera su actividad corriente abajo, está involucrada, por lo tanto, en la patogénesis de tumores y leucemia. Por lo tanto, los inhibidores de KAT6A pueden usarse en el tratamiento de cánceres hematológicos. Por lo tanto, en otra forma de realización, se proporciona un método para tratar un cáncer hematológico en un sujeto al administrar un compuesto o composición proporcionado en la presente al sujeto.

[1463] La acetilación de SMAD3 por KAT6A regula el reclutamiento de células supresoras derivadas de mieloides, la metástasis y la inmunoterapia en el cáncer de mama triple negativo (CMTN) (Yu, *et al.* Adv. Sci. 2021, 8, 2100014). Por lo tanto, los inhibidores de KAT6A pueden usarse en el tratamiento de TNBC. En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar TNBC en un sujeto al administrar un compuesto o composición proporcionado en la presente al sujeto.

VII. TRATAMIENTO CONJUNTO CON OTROS AGENTES ACTIVOS

[1464] El compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, también puede combinarse o usarse en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades hiperproliferativas, incluso cáncer.

[1465] En una forma de realización, se proporciona en la presente un método para tratar, prevenir o controlar enfermedades hiperproliferativas, incluso cáncer, que comprende administrar a un sujeto un compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este; en combinación con uno o más segundos agentes activos.

[1466] Como se usa en la presente, la expresión "en combinación" incluye el uso de más de un tratamiento (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso de la expresión "en combinación" no restringe el orden en que se administran los tratamientos (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un

sujeto con una enfermedad o trastorno. Un primer tratamiento (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este) se puede administrar antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), de manera concomitante con, o después de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de un segundo tratamiento (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. También se contempla en la presente el tratamiento triple.

[1467] La administración del compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este y uno o más agentes activos adicionales a un sujeto se puede producir de manera simultánea o secuencial por la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo en sí (por ejemplo, si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de ingresar al torrente sanguíneo) y de la enfermedad o trastorno bajo tratamiento.

[1468] La vía de administración del compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, es independiente de la vía de administración de un segundo tratamiento. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra por vía oral. En otra forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra por vía intravenosa. Por lo tanto, de acuerdo con estas formas de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra por vía oral o intravenosa, y el segundo tratamiento puede administrarse por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, vaginal, intraocular, mediante administración local mediante catéter o stent, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intratecal o en una forma de dosis de liberación lenta. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, y un segundo tratamiento se administran mediante el mismo modo de administración, por vía oral o intravenosa. En otra forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra mediante un modo de administración, por ejemplo, por vía intravenosa, mientras que el segundo agente se administra mediante otro modo de administración, por ejemplo, por vía oral.

[1469] En una forma de realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea una o dos veces al día en una cantidad de alrededor de 1 a 1000

mg, de alrededor de 5 a 500 mg, de alrededor de 10 a 350 mg o de alrededor de 50 a 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, el tipo de enfermedad bajo tratamiento o que se está controlando, la gravedad y el estadio de la enfermedad, y la cantidad del compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, y cualquier agente activo adicional opcional administrado de manera concurrente al sujeto.

[1470] Se puede usar uno o más ingredientes activos o agentes adicionales junto con el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, en los métodos y composiciones proporcionados en la presente. Otros agentes activos pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas u orgánicas).

[1471] Los ejemplos de agentes activos de moléculas grandes incluyen, entre otros, factores de crecimiento hematopoyético, citocinas y anticuerpos monoclonales y policlonales, agentes terapéuticos de base inmunológica en una clasificación conocida como inmunoncología que mejoran el reconocimiento inmunomediado de tumores, en particular, anticuerpos terapéuticos para antígenos de cáncer. Los agentes activos de moléculas grandes típicos son moléculas biológicas, tales como proteínas naturales, sintéticas o recombinantes.

[1472] En una forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente, o un derivado de este, se administra en una cantidad de alrededor de 0,1 a alrededor de 150 mg, de alrededor de 1 a alrededor de 25 mg, o de alrededor de 2 a alrededor de 10 mg por vía oral y diariamente a solas o en combinación con un segundo agente activo, antes, durante o después del uso de un tratamiento convencional.

[1473] En otra forma de realización, la elección de otro agente activo depende de la enfermedad que se ha de tratar. Las personas del oficio de nivel medio conocen ejemplos de segundos agentes activos para un cáncer particular. Por ejemplo, si la enfermedad es cáncer de mama, el segundo agente activo puede ser un inhibidor de aromatasas, un inhibidor de CDK4/6 o un antagonista de ER. Otros ejemplos de agentes que pueden usarse en combinación con un inhibidor de KAT6 para el tratamiento del cáncer de mama son inhibidores selectivos de las quinasas dependientes de ciclina, tales como los inhibidores de CDK2 o CDK4, y los degradadores selectivos del receptor de estrógeno (SERD). PIK3CA es un oncogén frecuentemente mutado en el cáncer de mama. La mutación H1047R de PIK3CA tiene una alta prevalencia en cánceres de mama y otros tumores sólidos. Los inhibidores de KAT6 se pueden combinar con inhibidores de PI3K α selectivos de mutantes para el tratamiento del cáncer de mama y otros cánceres.

[1474] Otro ejemplo de un tipo de tumor sólido que alberga amplificaciones genómicas y

de mRNA de KAT6A es cáncer de ovario. Los cánceres de ovario se tratan con quimioterapia basada en platino, tal como cisplatino, que tiene un alto nivel de toxicidad que a menudo limita la dosis y el logro de exposiciones máximas eficaces. En algunos casos, se usan inhibidores de PARP o inhibidores de CDK2 para tratar cánceres de ovario. Los inhibidores de KAT6 se pueden usar en combinación con estos agentes, entre otros, para tratar cánceres de ovario.

[1475] Se demostró que la actividad epigenética de KAT6 está implicada en el desarrollo de resistencia a los inhibidores de la vía de la menina y se demostró que cumple una función en la remodelación de la cromatina por parte del complejo de menina-MLL/KMT2 en tumores sólidos, así como AML. Los inhibidores de KAT6 se pueden aplicar en el tratamiento de cánceres hematológicos, tales como AML, y en tumores en los que el complejo de menina-MLL/KMT2 impulsa el crecimiento de tumores, a solas y en combinación con menina e inhibidores de la vía de menina.

VIII. EJEMPLOS

[1476] Los ejemplos a continuación pretenden ilustrar ciertas formas de realización proporcionadas en la presente y no limitar el alcance de esta divulgación.

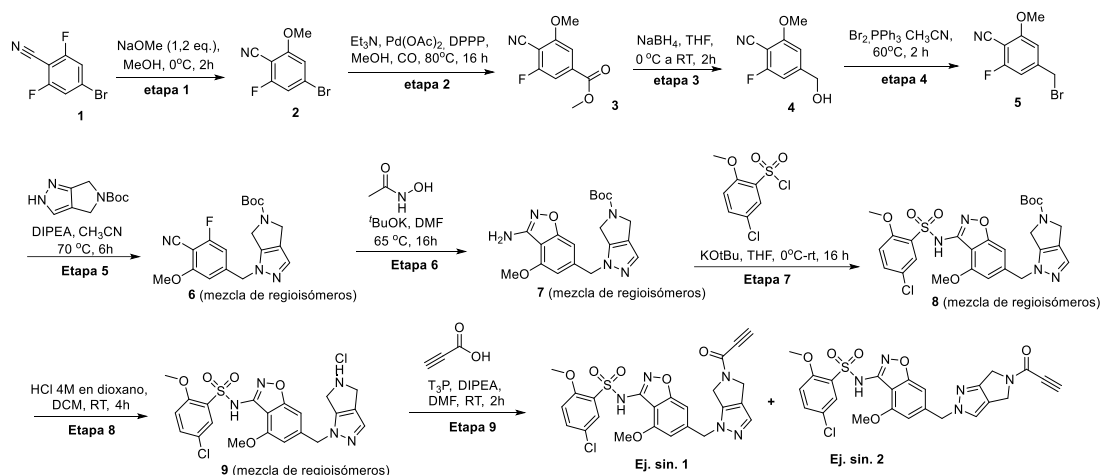
[1477] Como se usa en la presente, los símbolos y convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos, independientemente de si se define específicamente una abreviatura particular, son coherentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society o the Journal of Biological Chemistry. Específicamente, entre estas, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); ml (mililitros); μ l (microlitros); mM (milimolar); μ M (micromolar); Hz (hercios); MHz (megahercios); mmol (milimoles); h (horas); min (minutos); MS (espectrometría de masas); ESI (ionización por electrospray); rt (temperatura ambiente); R_f (factor de retención); TLC (cromatografía en capa fina); LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); AcOH (ácido acético); n-BuLi (n-butil litio); tBuOK (ter butóxido de potasio); CDCl₃ (cloroformo-d); CH₃CN (acetonitrilo); Cs₂CO₃ (carbonato de cesio); DMF (N,N-dimetilformamida); DCM (diclorometano); DEA (dietilamina); DIPEA (diisopropiletilamina); DMSO (dimetilsulfóxido); DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido-d₆); EtOAc o EA (acetato de etilo); Et₃N (triethylamina); EtOH (etanol); HCl (ácido clorhídrico); H₂SO₄ (ácido sulfúrico); K₂CO₃ (carbonato de potasio); LiOH (hidróxido de litio); MsCl (cloruro de metanosulfonilo); MeI (yoduro de metilo); MeOH (metanol); MeOH-d₄ (metanol-d₄); NaBH₄ (borohidruro de sodio); NaH (hidruro de sodio); NaHCO₃ (bicarbonato de sodio); NaNO₂ (nitrito de sodio); NaOH (hidróxido de sodio); NaOMe

(metóxido de sodio); Na₂SO₄ (sulfato de sodio); K₃FeCN₆ (ferrocianuro de potasio); Pd(PPh₃)₄ (tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)); SO₂ (dióxido de azufre); SO₂Cl₂ (cloruro de sulfurilo); T₃P (anhídrido de ácido propanfosfónico); THF (tetrahidrofurano); TMEDA (1,2 bis(dimetilamino)etano); Zn (zinc); ZnCN₂ (cianuro de zinc).

[1478] Para todos los ejemplos siguientes, se pueden utilizar métodos de elaboración y purificación estándar conocidos por las personas del oficio de nivel medio. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados Celsius). Todas las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Las metodologías sintéticas ilustradas en la presente pretenden ejemplificar la química aplicable mediante el uso de ejemplos específicos y no son indicativas del alcance de la divulgación.

EJEMPLOS 1-2

[1479] Esquema 1: síntesis de 5-cloro-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propioil-5,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 1) y 5-cloro-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propioil-5,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 2)



[1480] Síntesis de 4-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (2)

[1481] A una solución agitada del compuesto **1** (50 g, 229,35 mmol) en MeOH (500 ml) se agregó NaOMe (14,86 g, 275,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **2** (55 g) como un sólido amarillo. LCMS calculada para C₈H₅BrFNO: 228,95; encontrada: 229,5 (M+1).

[1482] Síntesis de metil 4-ciano-3-fluoro-5-metoxibenzoato (3)

[1483] A una solución del compuesto **2** (13 g, 56,511 mmol) en metanol (140 ml) en bomba de acero se agregó trietilamina (1,58 ml, 11,303 mmol) y se purgó con nitrógeno durante 5

min. Se agregaron acetato de paladio(II) (634 mg, 2,823 mmol) y DPPP (1,3-bis(difenilfosfino)propano) (2,33 g, 5,59 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en presencia de gas CO (110 psi) durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 14 % de EtOAc/hexano para obtener metil 4-ciano-3-fluoro-5-metoxi-benzoato **3** (10 g, 47,81 %) como un sólido blanco. TLC: 20 % de EtOAc/heptano (R_f : 0,5). Forma calculada de LCMS C₁₀H₈FNO₃: 209,05; encontrada: 210,0 (M+1).

[1484] Síntesis de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitrilo (4)

[1485] A una solución agitada de LiBH₄ (2,08 g, 95,611 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se agregó por goteo compuesto **3** (10 g, 47,80 mmol) en THF (600 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió hasta RT y se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **4** (6 g, 69,27 %) como un sólido blanco. TLC: 50 % de EtOAc/heptano (R_f : 0,25). LCMS calculada para C₉H₈FNO₂: 181,05; encontrada: 182,0 (M+1).

[1486] Síntesis de 4-(bromometil)-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (5)

[1487] A una solución agitada del compuesto **4** (7 g, 38,637 mmol) en ACN (70 ml) se agregó PPh₃ (16,82 g, 64,138 mmol), seguido de Br₂ (3,08 ml, 64,137 mmol), a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con tiosulfato de sodio (110 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (15 % de EtOAc en heptano) para obtener el compuesto del título **5** (4 g, 16,389 mmol, 42,46 %) como un sólido blanco. TLC: 30 % de EtOAc/heptano (R_f : 0,6). LCMS calculado para C₉H₇BrFNO: 242,97; encontrada: 244,2 (M+2).

[1488] Síntesis de *ter*-butil 2-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxibencil)-2,6-dihidropirrolo[3,4-*c*] pirazol-5(4*H*)-carboxilato y *ter*-butil 2-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxibencil)-2,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato (6)

[1489] A una solución agitada del compuesto **5** (1,0 g, 4,097 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregó DIPEA (2,146 ml, 12,292 mmol), seguido de *ter*-butil 2,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato (1,02 g, 4,916 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 6 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) con el uso de un método de gradiente de 0-50 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **6** (1,0 g, 48,65 %, aislado como regioisómeros de mezcla inseparable) como un sólido amarillo. TLC: 80 % de EtOAc/heptano (R_f : 0,45). LCMS calculada para $C_{19}H_{21}FN_4O_3$: 372,16; encontrada: 373,40 (M+1).

[1490] Síntesis de ter-butil 1-((3-amino-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato y ter-butil 2-((3-amino-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato (7)

[1491] A una solución agitada del compuesto **6** (mezcla de regioisómeros) (0,50 g, 1,34 mmol) en DMF (7 ml) se agregó ácido acetohidroxámico (0,31 g, 4,02 mmol), seguido de K_2CO_3 (0,56 g, 4,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua helada. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) con el uso de un método de gradiente de 0-50 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **7** (mezcla de isómeros) (0,20 g, 38,64 %, aislado como mezcla inseparable de regioisómeros) como un sólido blancuzco. TLC: 70 % de EtOAc/heptano (R_f : 0,40). LCMS calculada para $C_{19}H_{23}N_5O_4$: 385,42; encontrada: 386,00 (M+1). ^1H NMR es complicada e indica una mezcla regioisomérica.

[1492] Síntesis de ter-butil 1-((3-((5-cloro-2-metoxifenil) sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il) metil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c] pirazol-5(1H)-carboxilato y ter-butil 2-((3-((5-cloro-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato (8)

[1493] A una solución agitada del compuesto **7** (0,75 g, 1,945 mmol) en THF (20 ml) se agregó una solución 1 M de KOtBu en THF (5,8 ml, 5,838 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C, seguido de la adición de cloruro de 5-cloro-2-metoxibencensulfonilo (0,70 g, 2,919 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 50-60 % de EA en heptano para obtener el compuesto del título **8** (mezcla de regioisómeros) (0,50 g, 43,55 %) como un sólido blancuzco. TLC: 50 % de EtOAc/heptano (R_f : 0,5). LCMS calculada para $C_{26}H_{28}ClN_5O_7S$: 589,14; encontrada: 590,20 (M+1).

[1494] Síntesis de clorhidrato de 5-cloro-N-(6-((5,6-dihidropirrol-3,4-c)pirazol-1(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibencensulfonamida y clorhidrato de 5-cloro-N-(6-((5,6-dihidropirrol-3,4-c)pirazol-2(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibencensulfonamida (9)

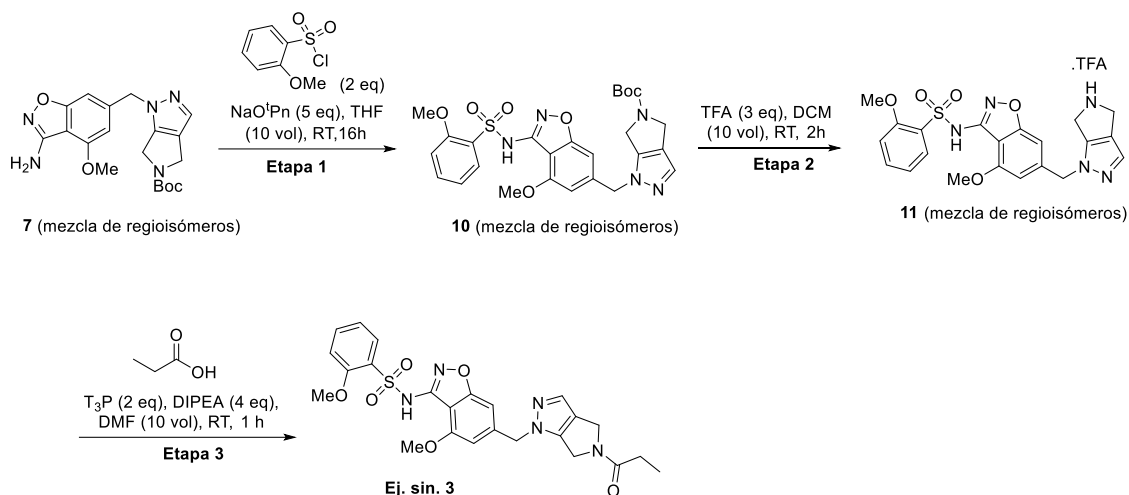
[1495] A una solución agitada del compuesto **8** (0,50 g, 0,8475 mmol) en DCM (10 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **9** (mezcla de regioisómeros) (0,42 g, 94,17 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH/DCM (R_f: 0,3). LCMS calculada para C₂₁H₂₀CIN₅O₅S: 489,09; encontrada: 490,10 (M+1).

[1496] Síntesis de 5-cloro-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propionil-5,6-dihidropirrol-3,4-c)pirazol-1(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 1) y 5-cloro-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propionil-5,6-dihidropirrol-3,4-c)pirazol-2(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 2)

[1497] A una solución agitada del compuesto **9** (0,20 g, 0,379 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron ácido propiónico (0,032 g, 0,455 mmol), DIPEA (0,198 ml, 1,137 mmol) y una solución al 50 % de T₃P en EtOAc (0,36 g, 1,139 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 5 % de MeOH en DCM para obtener una mezcla de regioisómeros que se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral para obtener 5-cloro-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propionil-5,6-dihidropirrol-3,4-c)pirazol-1(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (**ej. sin. 1**; 35 mg, 16,15 %) como un sólido blancuzco y 5-cloro-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propionil-5,6-dihidropirrol-3,4-c)pirazol-2(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (**ej. sin. 2**; 15 mg, 7,28 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH/DCM (R_f: 0,3), (ver datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 3

[1498] Esquema 2: síntesis de 2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propionil-5,6-dihidropirrol-3,4-c)pirazol-1(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 3)



[1499] Síntesis de ter-butil 1-((4-metoxi-3-((2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato y ter-butil 2-((4-metoxi-3-((2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato (10)

[1500] A una solución agitada del compuesto **7** (0,3 g, 0,77 mmol) en THF (5 ml) se agregaron cloruro de 2-metoxibencensulfonilo (0,320 g, 1,55 mmol) y NaOtBu (0,428 g, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante CombiFlash con el uso de un gradiente de 70-80 % de acetato de etilo para obtener el compuesto del título **10** (mezcla de regioisómeros) (310 mg, 71,75 %) como un sólido marrón. TLC: 5 % de MeOH/DCM (*R_f*: 0,6). LCMS calculada para C₂₆H₂₉N₅O₇S: 555,18; encontrada: 556,20 (M+1).

[1501] Síntesis de 2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-(2,2,2-trifluoroacetil)-5,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida y 2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-(2,2,2-trifluoroacetil)-5,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (11)

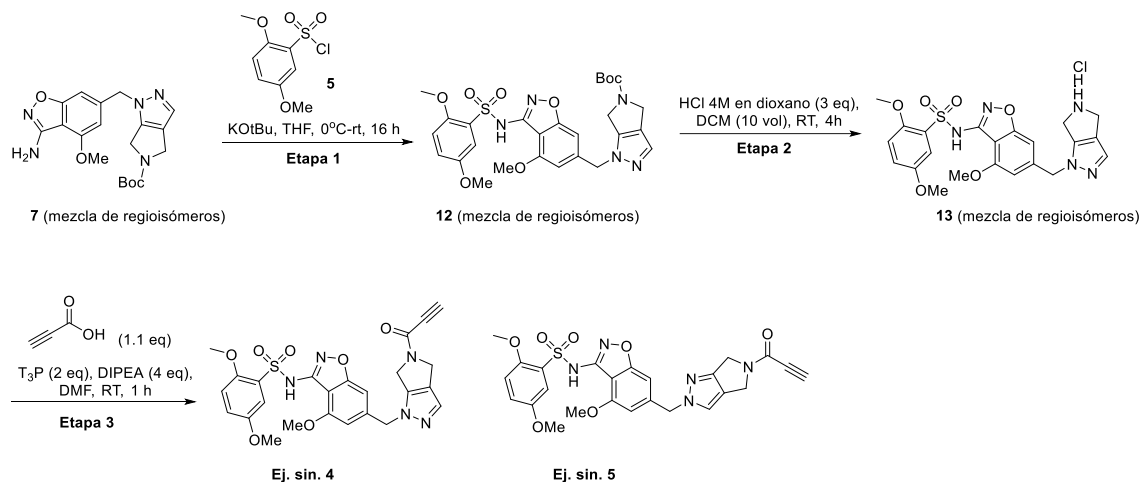
[1502] A una solución agitada del compuesto **10** (mezcla de regioisómeros) (0,4 g (0,68 mmol) en DCM (4 ml) se agregó TFA (0,52 ml, 6,83 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituroó con éter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título **11** (mezcla de regioisómeros) (410 mg, crudo) como un sólido marrón. TLC: 10 % de MeOH/DCM (*R_f*: 0,5). LCMS calculada para C₂₁H₂₁N₅O₅S: 455,13; encontrada: 454,3 (M-1).

[1503] Síntesis de 2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propionil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 3)

[1504] A una solución agitada del compuesto **11** (260 mg, 0,570 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron ácido propiónico (63 mg, 0,856 mmol), DIPEA (0,398 ml, 2,28 mmol) y una solución al 50 % de T₃P en EtOAc (0,867 ml, 1,141 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O y se purificó mediante purificación por HPLC quiral para obtener 2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propionil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (**ej. sin. 3**; 50 mg, 17,18 %) como un sólido blancuzco. El otro regioisómero no se aisló en forma pura de la mezcla TLC: 5 % de MeOH/DCM (R_f: 0,4). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 4-5:

[1505] Esquema 3: síntesis de 2,5-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propionil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 4) y 2,5-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propionil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 5)



[1506] Síntesis de ter-butil 1-((3-((2,5-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato y ter-butil 2-((3-((2,5-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato (12)

[1507] A una solución agitada del compuesto **7** (mezcla de regioisómeros) (750 mg, 1,945 mmol) en THF (20 ml) se agregó una solución 1M de KO^tBu en THF (5,8 ml, 5,837 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 2,5-dimetoxibencensulfonilo (0,69 g, 2,917 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 80-90 % de EA/heptano para obtener el compuesto del título **12** (mezcla de regioisómeros) (450 mg, 39,50 %) como un sólido blancuzco. TLC: 50 % de EA/heptano (R_f: 0,5). LCMS calculada para C₂₇H₃₁N₅O₈S: 585,19; encontrada: 586,2 (M+H).

[1508] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2,5-dimetoxibencensulfonamida y clorhidrato de N-(6-((5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2,5-dimetoxibencensulfonamida (13)

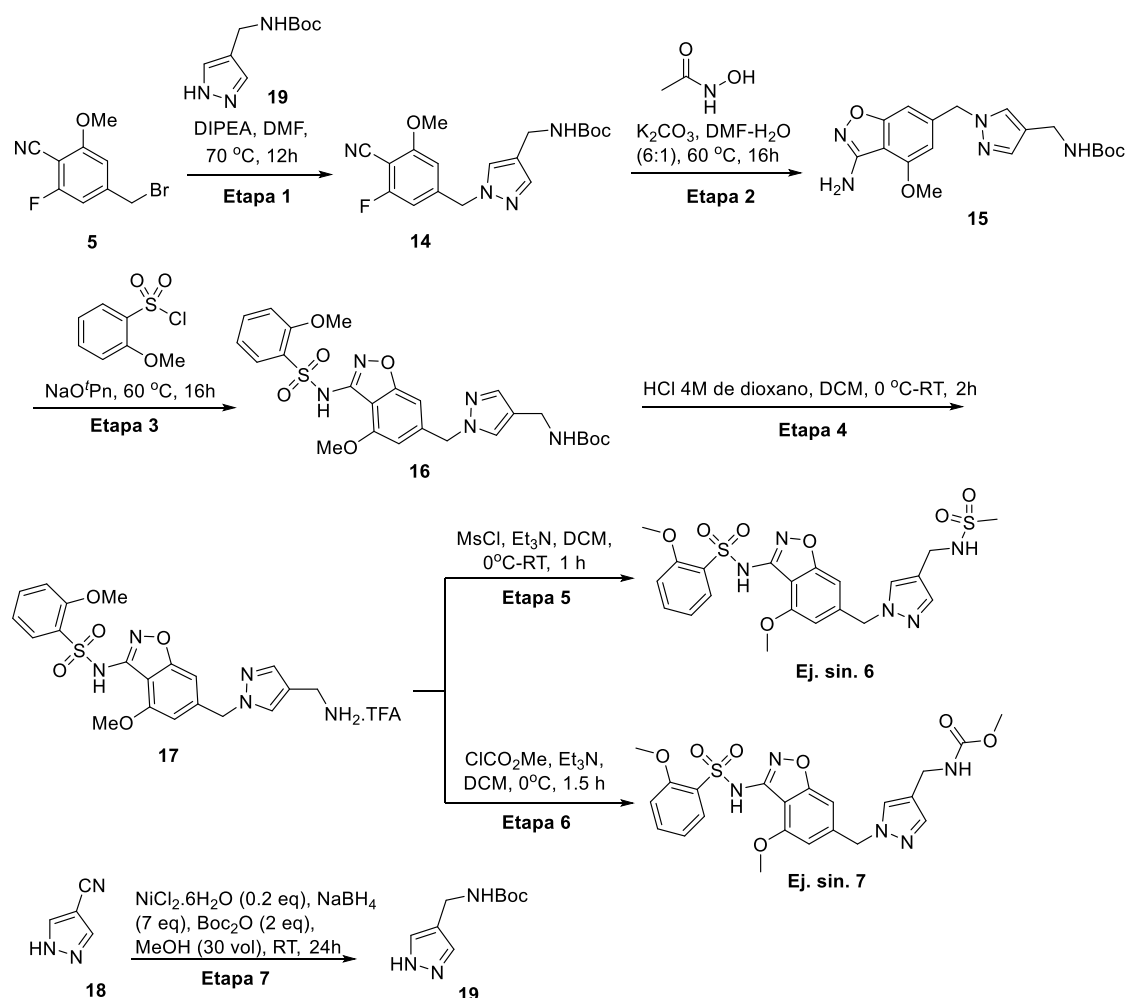
[1509] A una solución agitada del compuesto **12** (450 g, 0,768 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HCl 4M en 1,4 dioxano (4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con dietiléter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título **13** (mezcla de regioisómeros) (350 mg, 87,28 %) como un sólido blancuzco (sal de HCl). TLC: 10 % de MeOH/DCM (R_f: 0,2). LCMS calculada para C₂₂H₂₃N₅O₆S: 485,14; encontrada: 486,30 (M+1).

[1510] Síntesis de 2,5-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propioiloil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 4) y 2,5-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propioiloil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 5)

[1511] A una solución agitada del compuesto **13** (200 mg, 0,383 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron DIPEA (0,2 ml, 1,149 mmol), ácido propiónico (32 mg, 0,459 mmol) y una solución al 50 % de T₃P en EtOAc (0,87 ml, 1,149 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se lavó con dietil éter para obtener una mezcla de regioisómeros que se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral para obtener 2,5-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-((5propioiloil5,6dihidropirrolo[3,4c]pirazol1(4H)il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida. (**ej. sin. 4**; 35 mg, 15,02 %) como blancuzco y 2,5-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propioiloil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (**ej. sin. 5**; 15 mg) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH/DCM (R_f: 0,4). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 6-7

[1512] Esquema 4: síntesis de 2-metoxi-*N*-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1*H*-pirazol-1-il) metil) benzo[d]isoxazol-3-il) bencensulfonamida (ej. sin. 6) y síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((2-metoxifenil) sulfonamido) benzo[d]isoxazol-6-il) metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil) carbamato (ej. sin. 7)



[1513] Síntesis de *ter*-butil ((1*H*-pirazol-4-il) metil) carbamato (19)

[1514] A una solución agitada del compuesto **18** (5 g, 53,711 mmol) en metanol (400 ml) se agregó NiCl₂·6H₂O (5,01 g, 38,671 mmol), seguido de la adición de borohidruro de sodio (21,00 g, 549,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de di-*ter*-butil dicarbonato (24 ml, 107,422). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con H₂O (50 ml) y se evaporó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 30 ml). La capa orgánica combinada se filtró a través de una almohadilla de Celite, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **19** (2,5 g, 24 %) como un sólido azul. TLC: 5 % de MeOH/DCM (*R_f*: 0,30). LCMS calculada para C₉H₁₅N₃O₂: 197,12; encontrada: 198,20 (*M*+1).

[1515] Síntesis de *ter*-butil ((1-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il) metil) carbamato (14)

[1516] A una solución agitada del compuesto **5** (15 g, 61,460 mmol) en DMF (15 ml) se agregaron DIPEA (21,46 ml, 122,92 mmol) y el compuesto **19** (14,54 g, 73,752 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 12 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía Combi-flash con el uso de un método de gradiente de 40-70 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **14** (12 g, 33,30 %) como un semisólido incoloro. TLC: 60 % de EtOAc/heptano (R_f: 0,45). LCMS calculada para C₁₈H₂₁FN₄O₃: 360,39; encontrada: 361,00 (M+1).

[1517] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-amino-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il) metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)carbamato (15)

[1518] A una solución agitada del compuesto **14** (0,2 g, 0,55 mmol) en una mezcla 6:1 de DMF:H₂ se agregaron ácido acetohidroxámico (7 ml) (0,112 g, 1,50 mmol) y K₂CO₃ (0,414 g, 3,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía Combi flash con el uso de un método de gradiente de 40-60 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **15** (0,1 g, 48,25 %) como un semisólido marrón. TLC: 80 % de EtOAc/heptano (R_f: 0,40). LCMS calculada para C₁₈H₂₃N₅O₄: 373,41; encontrada: 374,05 (M+1).

[1519] Síntesis de *ter*-butil ((1-((4-metoxi-3-((2-metoxifenil) sulfonamido) benzo[d]isoxazol-6-il) metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil) carbamato (16)

[1520] A una solución agitada del compuesto **15** (0,45 g, 1,20 mmol) en THF (5 ml) se agregó cloruro de 2-metoxibencensulfonilo (0,49 g, 2,41 mmol), seguido de NaO^tPn (0,396 g, 3,60 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía Combi flash con el uso de un método de gradiente de 60-80 % de acetato de etilo/heptano para obtener el compuesto del título **16** (0,130 g, 19,9 %) como un sólido gomoso marrón. TLC: 5 % de MeOH/DCM (R_f: 0,6). LCMS calculada para C₂₅H₂₉N₅O₇S: 543,60; encontrada: 542,1 (M-1).

[1521] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il) metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibencensulfonamida

[1522] A una solución agitada del compuesto **16** (0,13 g, 0,239 mmol) en DCM (3 ml) se agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2,39 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **17** (0,1 g, 94,3 % de sal de HCl) como un semisólido marrón. TLC: 10 % de MeOH/DCM (R_f : 0,5). LCMS calculada para C₂₀H₂₂CIN₅O₅S: 479,10: encontrada: 442,4 (M-1).

[1523] Síntesis de 2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il) metil) benzo[d]isoxazol-3-il) bencensulfonamida (ej. sin. 6)

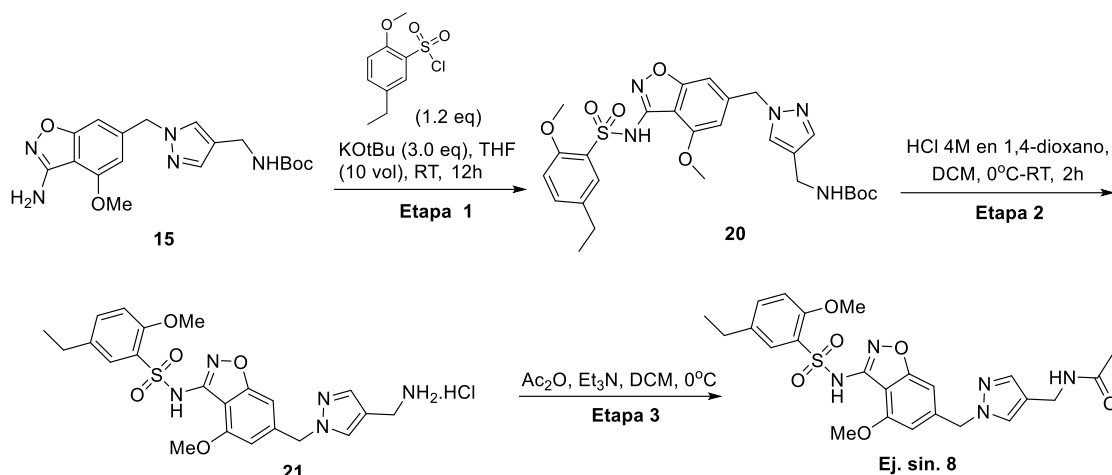
[1524] A una solución agitada del compuesto **17** (0,13 g, 0,270 mmol) en DCM (5 ml) se agregó Et₃N (0,11 ml, 0,812 mmol), seguido de MsCl (0,037 g, 0,324 mmol) en DCM (1 ml), a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título 2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (**ej. sin. 6**; 30 mg, 21,24 %) como un sólido blancuzco. TLC: 40 % de EtOAc/heptano (R_f : 0,5). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1525] Síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 7)

[1526] A una solución del compuesto **17** (0,12 g, 0,250 mmol) en DCM (10 ml) se agregó Et₃N (0,1 ml, 0,750 mmol), seguida de metil cloroformiato (0,028 g, 0,300 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó con el uso de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título metil ((1-((4-metoxi-3-((2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 7**; 25 mg, 20 %) como un sólido blancuzco. TLC: 50 % de EtOAc/heptano (R_f : 0,5). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 8

[1527] Esquema 5: síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acetamida (ej. sin. 8)



[1528] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (20)

[1529] A una solución agitada del compuesto **15** (0,150 g, 0,401 mmol) en THF (3 ml) se agregó una solución de tBuOK 1M en THF (1,2 ml, 1,20 mmol), seguida de cloruro de 5-etil-2-metoxibencensulfonilo (185 mg, 0,898 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de un método de gradiente de 40-60 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **20** (130 mg, 56,76 %) como un sólido blancuzco. TLC: 80 % de EtOAc/heptano (R_f: 0,35). LCMS calculada para C₂₇H₃₃N₅O₇S: 571,21; encontrada: 572,03 (M+1).

[1530] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (21)

[1531] A una solución agitada del compuesto **20** (130 mg, 0,227 mmol) en DCM (2 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se evaporó a presión reducida. El crudo se trituró con DCM/heptano para obtener el compuesto del título **21** (100 mg, sal) como un sólido blancuzco. TLC: 5 % de MeOH/DCM (R_f: 0,3). LCMS calculada para C₂₂H₂₅N₅O₅S: 471,16; encontrada: 472,30.

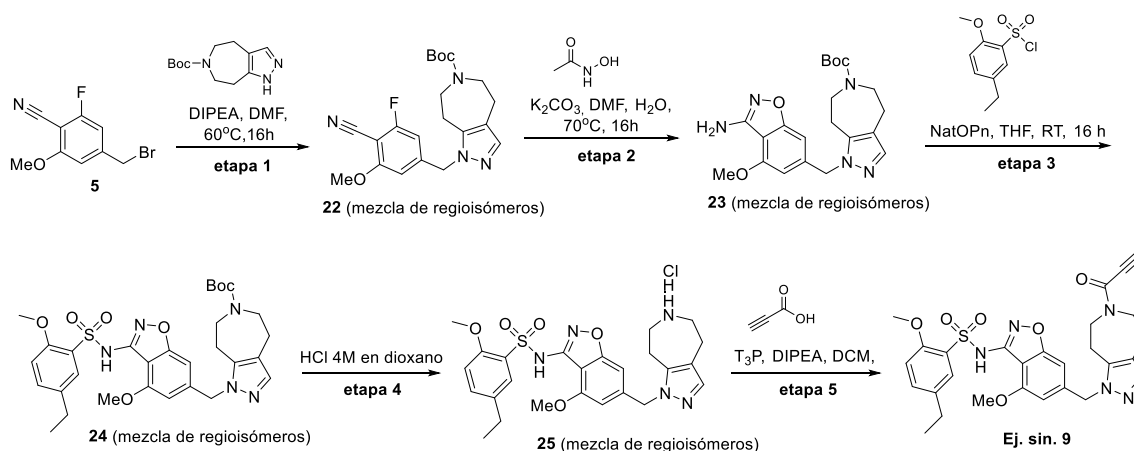
[1532] Síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acetamida (ej. sin. 8)

[1533] A una solución agitada del compuesto **21** (100 mg, 0,196 mmol) en DCM (3 ml) se agregó trietilamina (0,082 ml, 0,590 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, seguido de la adición de Ac₂O (0,022 ml, 0,235 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada

(monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un crudo. El crudo se purificó con el uso de HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acetamida (**ej. sin. 8**; 45 mg, 44,55 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH/DCM (R_f: 0,5). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EjemPlo 9

[1534] Esquema 6: síntesis de 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((6-propioloil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-1(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 9)



[1535] Síntesis de ter-butil 1-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxibencil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-6(1H)-carboxilato y ter-butil 2-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxibencil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-6(2H)-carboxilato (22)

[1536] A una solución agitada del compuesto **5** (0,75 g, 3,073 mmol) en DMF (7 ml) se agregó DIPEA (1,6 ml, 9,219 mmol), seguida de ter-butil 4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-6(1H)-carboxilato (0,729 g, 3,073 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto crudo **22** (1,2 g, crudo) como un líquido marrón. TLC: 40 % de EtOAc/heptano (R_f: 0,4). LCMS calculada para C₂₁H₂₅FN₄O₃: 400,19; encontrada: 400,30.

[1537] Síntesis de ter-butil 1-((3-amino-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-6(1H)-carboxilato y ter-butil 2-((3-amino-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-6(2H)-carboxilato (23)

[1538] A una solución del compuesto **22** (1,2 g, 2,996 mmol) en una mezcla de DMF: H₂O (48 ml, relación 6:1) se agregaron K₂CO₃ (2,48 g, 17,979 mmol) y N-hidroxi acetamida

(0,674 g, 8,988 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **23** (750 mg, 60,53 %) como un sólido amarillo. TLC: 40 % de EtOAc/heptano (R_f: 0,4). LCMS calculada para C₂₁H₂₇N₅O₄: 413,21; encontrada: 414,5 (M+1).

[1539] Síntesis de ter-butil 1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-6(1H)-carboxilato y ter-butil 2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-6(2H)-carboxilato (24)

[1540] A una solución agitada del compuesto **23** (750 mg, 1,813 mmol) en THF (8 ml) se agregó NaO^tBu (0,87 g, 9,069 mmol), seguido de cloruro de 5-etil-2-metoxibencensulfonilo (0,510 g, 2,175 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **24** (1,1 g, 99,18 %) como un aceite gomoso marrón. El crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC: 40 % de EtOAc/heptano (R_f: 0,4). LCMS calculada para C₃₀H₃₇N₅O₇S: 611,24; encontrada: 612,5 (M+1).

[1541] Síntesis de clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-1(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida y clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (25)

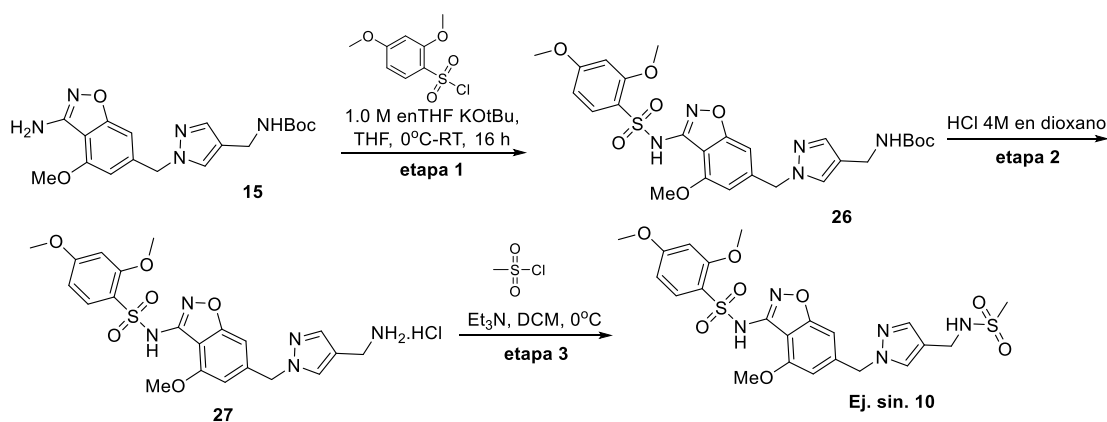
[1542] A una solución del compuesto **24** (1,0 g, 1,63 mmol) en DCM (10 ml) se agregó HCl 4M en 1,4 dioxano (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (reacción monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con dietiléter 3 veces y se secó al vacío para obtener el compuesto del título **25** (750 mg, sal de HCl) como un sólido blancuzco. El crudo se utilizó en la siguiente reacción. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC: 40 % de EtOAc/heptano (R_f: 0,4). LCMS calculada para C₂₅H₂₉N₅O₅S: 511,19; encontrada: 512,30.

[1543] Síntesis de 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((6-propioiloil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-1(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 9)

[1544] A una solución agitada del compuesto **25** (0,750 g, 1,368 mmol) y ácido prop-2-inoico (0,143 g, 2,052 mmol) en DMF (7,5 ml) se agregaron DIPEA (0,716 ml, 4,104 mmol) y solución de T₃P al 50 % en EtOAc (5,22 ml, 8,208 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (5 % de MeOH en DCM), seguida de HPLC preparativa para obtener el compuesto deseado como una mezcla de regioisómeros. El regioisómero deseado (**ej. sin. 9**) se obtuvo al someter esta mezcla a SFC preparativa para obtener 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((6-propioiloil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-1(4H)-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (**ej. sin. 9**; 55 mg, 7,13 %) como un sólido blancuzco. El otro regioisómero no se aisló. **TLC**: 10 % de MeOH/DCM (R_f: 0,5). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 10

[1545] Esquema 7: síntesis de 2,4-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 10**)**



[1546] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((2,4-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (26**)**

[1547] A una solución agitada del compuesto **15** (500 mg, 1,339 mmol) en THF (15 ml) se agregó solución de KO^tBu 1M en THF (4 ml, 4,017 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C, seguido de la adición de cloruro de 2,4-dimetoxibencensulfonilo (0,475 g, 2,008 mmol) en THF (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de gradiente (alúmina neutra) de 30-50 % de

EA/heptano para obtener el compuesto del título **26** (140 mg, 18,22 %) como un sólido de color amarillo pálido. TLC: 10 % de MeOH/DCM (R_f : 0,6). LCMS calculada para $C_{26}H_{31}N_5O_8S$: 573,62; encontrada: 574,06 (M+1).

[1548] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxibencensulfonamida (27)

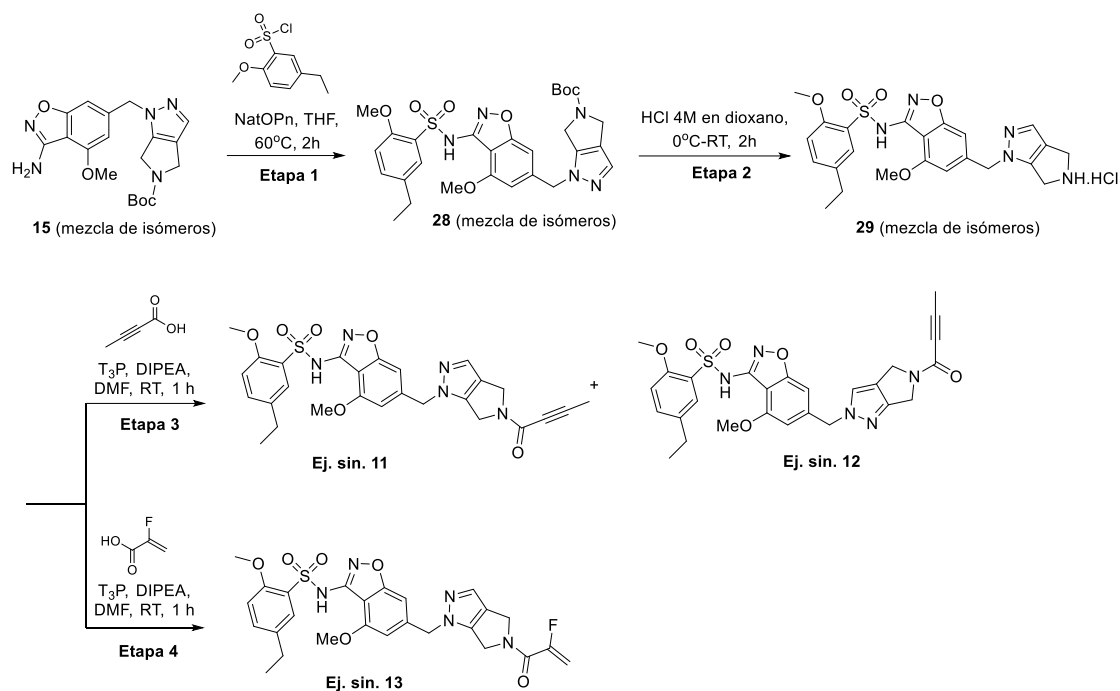
[1549] A una solución agitada del compuesto **26** (140 mg, 0,274 mmol) en DCM (3 ml) se agregó HCl 4M en 1,4 dioxano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con dietiléter para obtener el compuesto del título **27** (110 mg, 74,24 %) como un sólido blancuzco (sal de HCl). TLC: 10 % de MeOH/DCM (R_f : 0,6). LCMS calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_6S$: 473,14; encontrada: 474,20.

[1550] Síntesis de 2,4-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 10)

[1551] A una solución agitada del compuesto **27** (110 mg, 0,2157 mmol) en DCM (3 ml) se agregó trietilamina (0,09 ml, 0,647 mmol), seguida de cloruro de metansulfonilo (0,029 g, 0,2588 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 2,4-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (**ej. sin. 10**; 29 mg, 24,57 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH/DCM (R_f : 0,5). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 11-13

[1552] Esquema 8: síntesis de N-(6-((5-(but-2-inoil)-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (ej. sin. 11), N-(6-((5-(but-2-inoil)-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (ej. sin. 12) y 5-etil-N-(6-((5-(2-fluoroacrilol)-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibencensulfonamida (ej. sin. 13)



[1553] Síntesis de ter-butil 1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato y ter-butil 2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato (28)

[1554] A una solución agitada del compuesto **15** (mezcla de isómeros) (1,3 g, 3,372 mmol) en THF (20 ml) se agregó NaOPn (2,22 g, 20,237 mmol), seguido de cloruro de 5-etil-2-metoxibencensulfonilo (1,58 g, 6,744 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó agitar a 60 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante CombiFlash con el uso de un método de gradiente de 20-60 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **28** (mezcla de isómeros) (1,0 g, 51,02 %) como un sólido de color amarillo pálido. TLC: 100 % de EtOAc (R_f: 0,5). LCMS calculada para: C₂₈H₃₃N₅O₇S: 583,21; encontrada: 584,5 (M+1).

[1555] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida y clorhidrato de N-(6-((5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (29)

[1556] A una solución agitada del compuesto **28** (mezcla de isómeros) (1 g, 1,713 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HCl 4M en 1,4 dioxano (4,28 ml, 17,133 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida y se trituroó con Et₂O para

obtener el compuesto del título **29** (mezcla de isómeros) (750 mg, sal de HCl) como un sólido gomoso blancuzco. TLC: 5 % de MeOH/DCM (R_f : 0,2). LCMS calculada para: C₂₃H₂₅N₅O₅S: 483,16; encontrada: 484,20.

[1557] Síntesis de N-(6-((5-(but-2-inoil)-5,6-dihidropirrol-3-yl)pirazol-1(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (ej. sin. 11) y N-(6-((5-(but-2-inoil)-5,6-dihidropirrol-3-yl)pirazol-2(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (ej. sin. 12)

[1558] A una solución agitada del compuesto **29** (mezcla de isómeros) (350 mg, 0,673 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron DIPEA (0,352 ml, 2,019 mmol) y ácido but-2-inoico (67 mg, 0,807 mmol), seguidos de una solución de T₃P al 50 % en EtOAc (1,28 ml, 2,019 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante purificación mediante HPLC quiral para obtener los 2 isómeros *N*-(6-((5-(but-2-inoil)-5,6-dihidropirrol-3-yl)pirazol-1(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (**ej. sin. 11**; 45 mg, 11,31 %) como un sólido blancuzco y *N*-(6-((5-(but-2-inoil)-5,6-dihidropirrol-3-yl)pirazol-2(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (**ej. sin. 12**; 14 mg, 5,31 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. TLC: 5 % de MeOH/DCM (R_f : 0,5). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

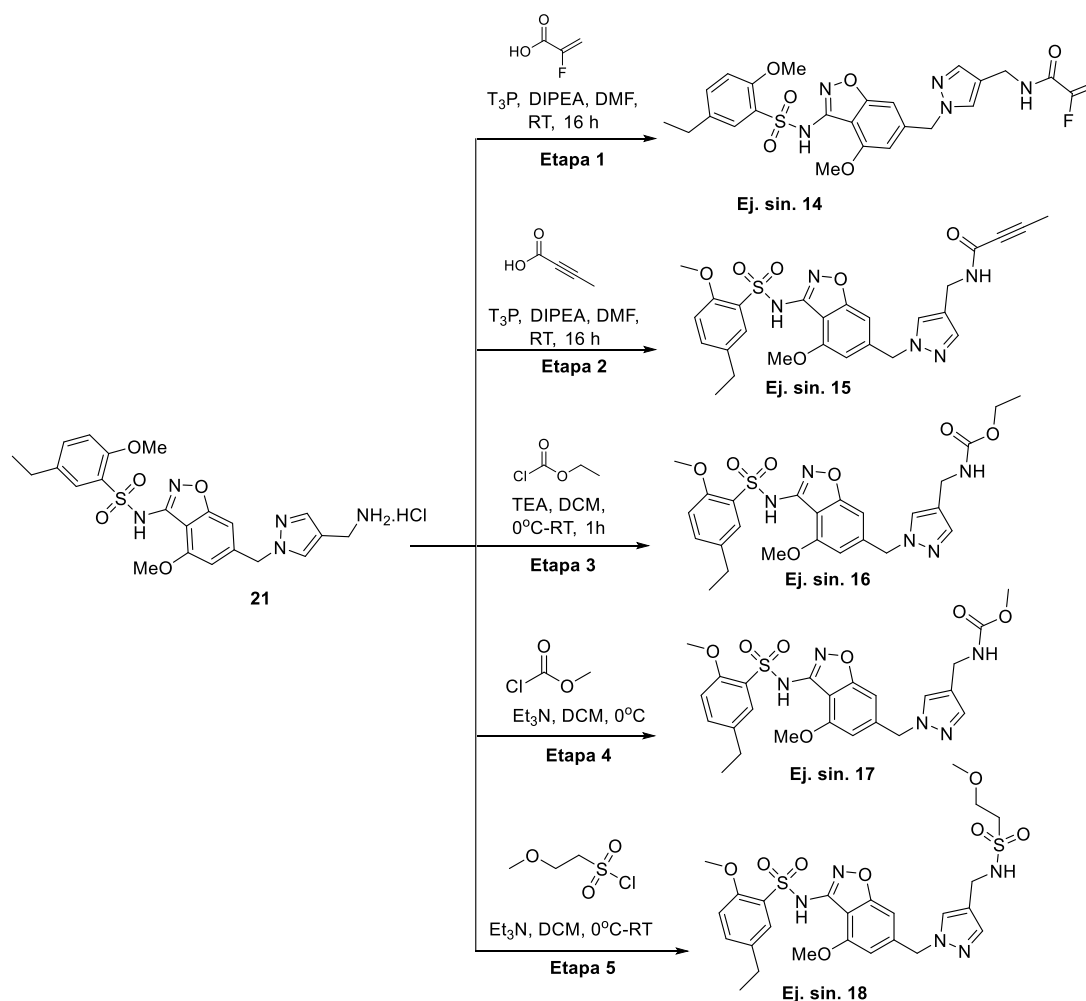
[1559] Síntesis de 5-etil-N-(6-((5-(2-fluoroacril-1-il)-5,6-dihidropirrol-3-yl)pirazol-1(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibencensulfonamida (ej. sin. 13)

[1560] A una solución agitada del compuesto **29** (mezcla de isómeros) (200 mg, 0,384 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron DIPEA (0,2 ml, 1,153 mmol) y ácido 2-fluoroacrílico (41 mg, 0,460 mmol), seguidos de una solución al 50 % de T₃P en EtOAc (0,733 ml, 1,153 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante purificación mediante HPLC quiral para obtener el compuesto del título *N*-(6-((5-(but-2-inoil)-5,6-dihidropirrol-3-yl)pirazol-1(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (**ej. sin. 13**; 15 mg, 6,52 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. TLC: 5 % de MeOH/DCM (R_f : 0,5) (Ver los datos analíticos en la tabla 1). El otro isómero no se aisló.

EJEMPLOS 14-18

[1561] Esquema 9: N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 14), N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-

1H-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida (ej. sin. 15), etil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 16), metil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 17) y 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(((2-metoxietil)sulfonamido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 18)



[1562] Síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 14)

[1563] A una solución agitada del compuesto **21** (0,12 g, 0,236 mmol) en DMF (2 ml) se agregó ácido 2-fluoroacrílico (0,042 g, 0,472 mmol) y DIPEA (0,20 ml, 1,181 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min, seguido de la adición de una solución de T_3P al 50 % en EtOAc (0,375 ml, 0,590 mmol) a 0°C . La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (10 ml). El precipitado sólido se filtró, se lavó con heptano y se secó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para

obtener el compuesto del título N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 14**; 3,8 mg, 2,96 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1564] Síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida (ej. sin. 15**)**

[1565] A una solución agitada del compuesto **21** (0,12 g, 0,236 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron ácido but-2-inoico (0,039 g, 0,472 mmol) y DIPEA (0,20, 1,181 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, seguido de la adición de una solución de T₃P al 50 % en EtOAc (0,36 ml, 0,590 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (20 ml). El precipitado sólido se filtró, se lavó con heptano y se secó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida (**ej. sin. 15**; 5,4 mg, 4,28 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1)

[1566] Síntesis de etil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 16**)**

[1567] A una solución agitada del compuesto **21** (150 mg, 0,295 mmol) en DCM (2 ml) se agregó TEA (0,12 ml, 0,885 mmol), seguida de etil cloroformiato (48 mg, 0,442 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC y LCMS), la mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el crudo que se purificó con el uso de HPLC preparativa para obtener etil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 16**; 14 mg, 8,75 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1568] Síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 17**)**

[1569] A una solución agitada del compuesto **21** (120 mg, 0,236 mmol) en DCM (2 ml) se agregó TEA (0,09 ml, 0,708 mmol), seguida de metil cloroformiato (26 mg, 0,283 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC y LCMS), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el crudo que se purificó con el uso de HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-

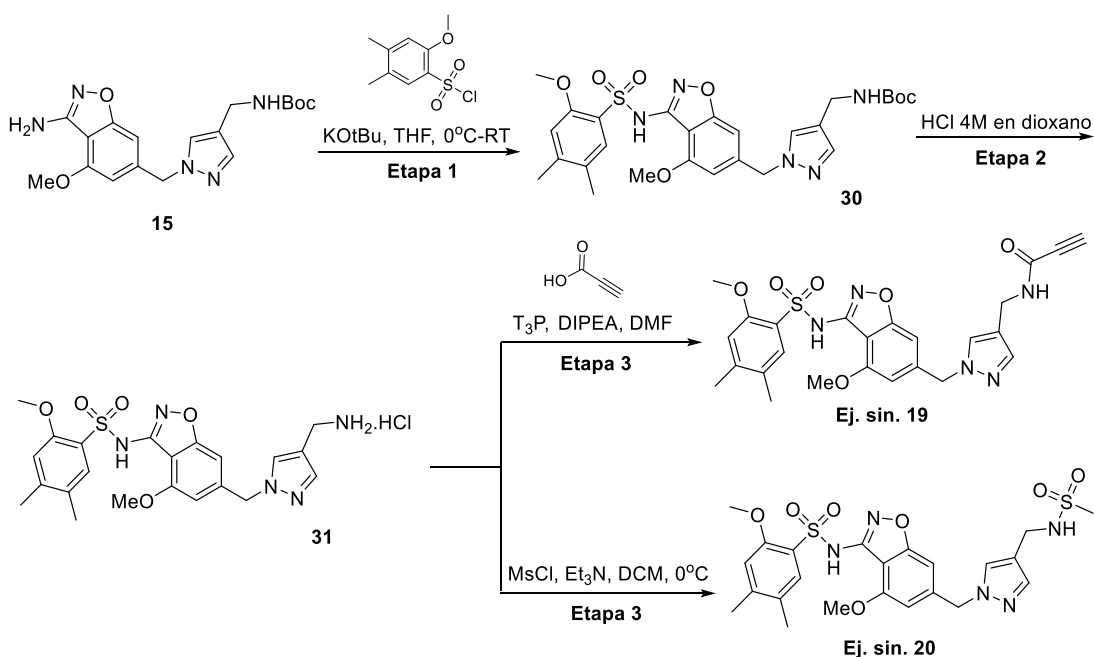
il)metil)carbamato (ej. sin. 17; 9 mg, 6,834 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1570] Síntesis de 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-(((2-metoxietil)sulfonamido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 18)

[1571] A una solución agitada del compuesto **21** (120 mg, 0,236 mmol) en DCM (2 ml) se agregó TEA (0,09 ml, 0,708 mmol), seguida de cloruro de 2-metoxietan-1-sulfonilo (44 mg, 0,283 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C hasta temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC y LCMS), la mezcla se inactivó con HCl 1N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante purificación mediante HPLC preparativa para obtener 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-(((2-metoxietil)sulfonamido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 18; 4,5 mg, 3,04 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 19-20

[1572] Esquema 10: síntesis de N-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-4,5-dimetilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 19) y síntesis de 2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)-4,5-dimetilbencensulfonamida (ej. sin. 20)



[1573] Síntesis de ter-butil ((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-4,5-dimetilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato

(30)

[1574] A una solución agitada del compuesto **15** (1,0 g, 2,678 mmol) en THF (10 ml) se agregó KOtBu 1,0 M en THF (8,0 ml, 8,034 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 2-metoxi-4,5-dimetilbencensulfonilo (0,628 g, 3,213 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (gel de sílice neutro) con el uso de 80-90 % de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título **30** (0,23 g, 15,03 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₇H₃₃N₅O₇S: 571,21; encontrada: 572,46 (M+1).

[1575] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxi-4,5-dimetilbencensulfonamida (31)

[1576] A una solución del compuesto **30** (0,31 g, 0,542 mmol) en dioxano (3 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O (3 x 20 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **31** (0,28 g, sal de HCl) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₂H₂₆ClN₅O₅S: 471,16; encontrada: 472,42 (M+1).

[1577] Síntesis de N-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-4,5-dimetilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 19)

[1578] A una solución agitada del compuesto **31** (0,10 g, 0,196 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron DIPEA (0,10 ml, 0,590 mmol), ácido propiónico (0,027 g, 0,393 mmol) y solución de T₃P al 50 % en EtOAc (0,373 ml, 0,588 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título N-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-4,5-dimetilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (**ej. sin. 19**; 24 mg, 23,30 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

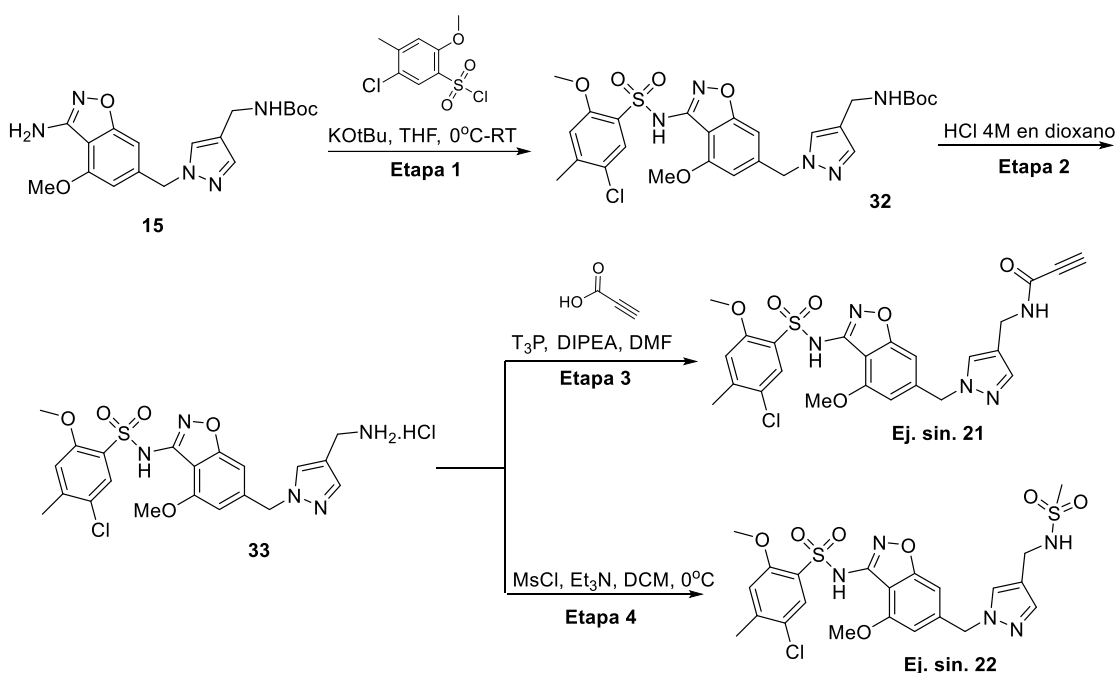
[1579] Síntesis de 2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)-4,5-dimetilbencensulfonamida (ej. sin. 20)

[1580] A una solución agitada del compuesto **31** (0,10 g, 0,196 mmol) en DCM (2 ml) se

agregaron Et₃N (0,08 ml, 0,588 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,020 g, 0,176 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título 2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)-4,5-dimetilbencensulfonamida (**ej. sin. 20**; 25 mg, 23,14 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1)

EJEMPLOS 21-22

[1581] Esquema 11: N-((1-((3-((5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 21**) y 5-cloro-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)-4-metilbencensulfonamida (**ej. sin. 22**)**



[1582] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (32**)**

[1583] A una solución agitada del compuesto **15** (0,50 g, 1,339 mmol) en THF (5 ml) se agregó una solución de KO^tBu 1,0 M en THF (4,45 ml, 4,017 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 5-cloro-2-metoxi-4-metil-bencensulfonilo (0,512 g, 2,008 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). La capa orgánica

combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **32** (0,38 g, 47,97 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₆H₃₀ClN₅O₇S: 591,16; encontrada: 592,63 (M+1).

[1584] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilbencensulfonamida (33)

[1585] A una solución agitada del compuesto **32** (0,38 g, 0,641 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (1,6 ml, 6,418 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O (2 x 5 ml) para obtener el compuesto del título **33** (0,30 g, sal de HCl) como un semisólido marrón. LCMS calculada para C₂₁H₂₂ClN₅O₅S: 491,10; encontrada: 493,00 (M+2).

[1586] Síntesis de N-((1-((3-((5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 21)

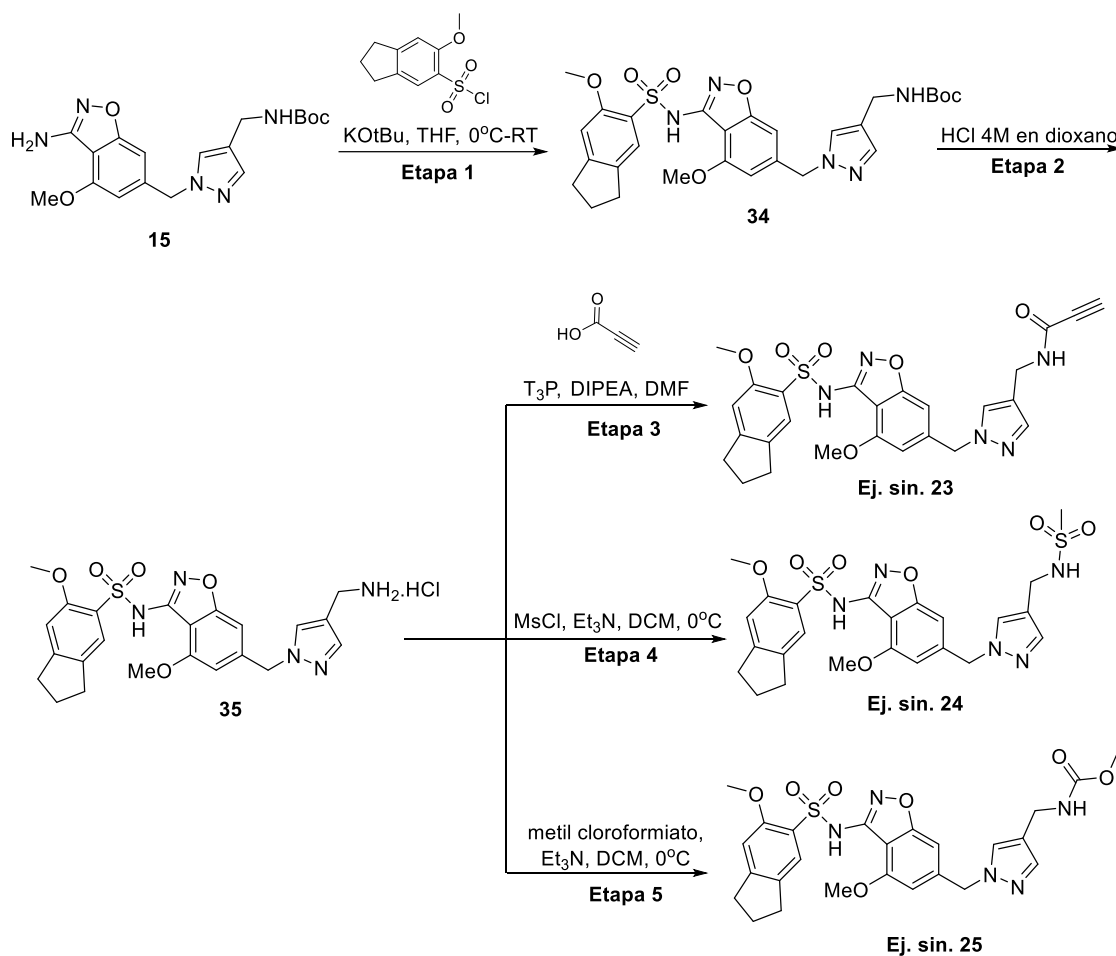
[1587] A una solución agitada del compuesto **33** (0,10 g, 0,189 mmol) en DMF (3 ml) se agregó DIPEA (0,13 ml, 0,756 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, seguido de la adición de ácido propiónico (0,015 g, 0,226 mmol) y una solución de T₃P al 50 % en EtOAc (0,360 ml, 0,567 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 95-100 % de EA/heptano para obtener el compuesto del título N-((1-((3-((5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (**ej. sin. 21**; 19 mg, 18,46 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1)

[1588] Síntesis de 5-cloro-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)-4-metilbencensulfonamida (ej. sin. 22)

[1589] A una solución agitada del compuesto **33** (0,12 g, 0,227 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron Et₃N (0,095 ml, 0,681 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,031 g, 0,272 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 °C. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título 5-cloro-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)-4-metilbencensulfonamida (**ej. sin. 22**; 73 mg, 56,41 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1)

EJEMPLOS 23-25

[1590] Esquema 12: N-((1-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 23), 6-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonamida (ej. sin. 24) y metil ((1-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 25)



[1591] Síntesis de ter-butil ((1-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido) benzo[d]isoxazol-6-il) metil)-1H-pirazol-4-il) metil)carbamato (34**)**

[1592] A una solución agitada del compuesto **15** (0,35 g, 0,937 mmol) en THF (40 ml) se agregaron una solución de KOtBu 1M en THF (2,81 ml, 2,812 mmol) y cloruro de 6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonilo (0,30 g, 1,219 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 70-75 % de EA:heptano para obtener el compuesto del título **34** (0,20 g, 36,55 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada

para C₂₈H₃₃N₅O₇S: 583,21; encontrada: 584,49 (M+1).

[1593] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il) metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonamida (35)

[1594] A una solución del compuesto **34** (0,20 g, 0,342 mmol) en DCM (2 ml) se agregó HCl 4M en 1,4 dioxano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **35** (0,16 g, 89,88 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₃H₂₅N₅O₅S: 483,16; encontrada: 484,76 (M+1).

[1595] Síntesis de N-((1-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 23)

[1596] A una solución agitada del compuesto **35** (0,13 g, 0,250 mmol) en DMF (5 ml) se agregó DIPEA (0,18 ml, 1,075 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, seguido de la adición de ácido propiónico (0,026 g, 0,375 mmol) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosforinán-2,4,6-trióxido (0,23 g, 0,750 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 95-100 % de EA/PE para obtener el compuesto del título N-((1-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. **23**; 30 mg, 22,42 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1)

[1597] Síntesis de 6-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonamida (ej. sin. 24)

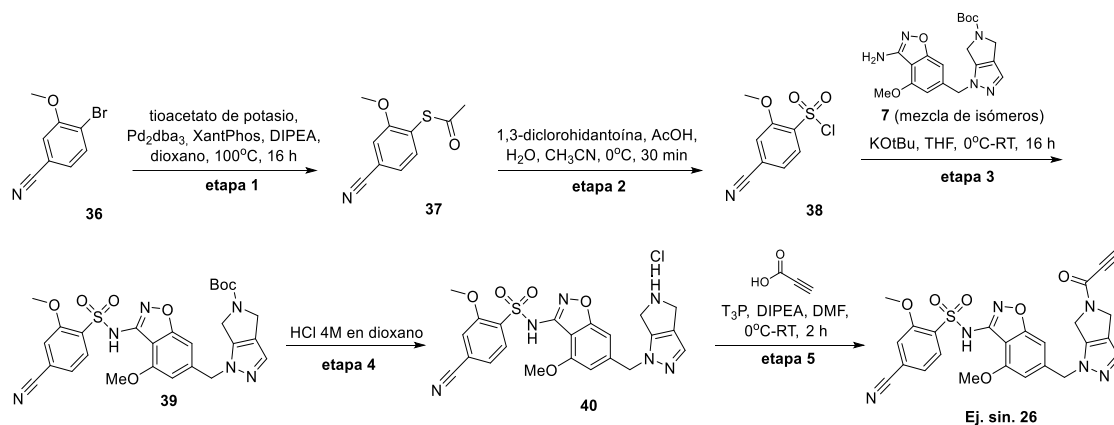
[1598] A una solución agitada del compuesto **35** (100 mg, 0,192 mmol) en DCM (3 ml) se agregó Et₃N (0,08 ml, 0,576 mmol), seguida de cloruro de metansulfonilo (0,018 ml, 0,230 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título 6-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonamida (ej. sin. **24**; 21 mg, 19,44 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1)

[1599] Síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 25)

[1600] A una solución agitada del compuesto **35** (80 mg, 0,153 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron trietilamina (0,064 ml, 0,461 mmol) y metil cloroformiato (0,015 ml, 0,1836 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 °C. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para obtener el crudo que se purificó mediante purificación mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 25**; 16 mg, 19,20 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1)

EJEMPLO 26

[1601] Esquema 13: síntesis de 4-ciano-2-metoxi-N-[4-metoxi-6-[(5-prop-2-inoil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida (**ej. sin. 26**)



[1602] Síntesis de etanotioato de S-(4-ciano-2-metoxifenilo) (37)

[1603] A una solución del compuesto **36** (1 g, 4,715 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregaron KSAc (0,646 g, 5,658 mmol) y DIPEA (2,46 ml, 14,145 mmol), seguidos de XantPhos (0,554 g, 0,943 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (0,431 g, 0,47161 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 110 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC y LCMS), la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice neutro) con el uso de 10 % de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título **37** (300 mg, 30,70 %) como un sólido de color amarillo pálido. TLC: 20 % de EtOAc en hexano (R_f 0,5), LCMS calculada para: C₁₀H₉NO₂S: 207,04; encontrada: 208,5 (M+1).

[1604] Síntesis de cloruro de 4-ciano-2-metoxibencensulfonilo (38)

[1605] A una solución del compuesto **37** (0,35 g, 1,688 mmol) en ACN (14 ml) se agregaron

AcOH (0,6 ml) y agua (0,35 ml), seguidos de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (0,665 g, 3,376 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **38** (650 mg, crudo) como un sólido blancuzco. TLC: 60 % de EtOAc en heptano (R_f, 0,4). LCMS calculada para: C₈H₆ClNO₃S: 230,98; encontrada: 231,2 (M+1).

[1606] Síntesis de ter-butil 1-((3-((4-ciano-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato y ter-butil 2-((3-((4-ciano-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato (39)

[1607] A una solución del compuesto **7** (mezcla de isómeros) (0,350 g, 0,908 mmol) en THF (10 ml) se agregó una solución de KO^tBu 1M en THF (2,7 ml, 2,724 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de cloruro de 4-ciano-2-metoxi-bencensulfonilo **38** (0,631 g, 2,724 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC y LCMS), la mezcla de reacción se vertió en H₂O helada (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con dietiléter (2 x 10 ml) para obtener el compuesto del título **39** (200 mg, 37,95 %) como un sólido de color amarillo pálido. TLC: 60 % de EtOAc en heptano. LCMS calculada para: C₂₇H₂₈N₆O₇S: 580,17; encontrada: 581,2 (M+1).

[1608] Síntesis de clorhidrato de 4-ciano-N-(6-((5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibencensulfonamida y clorhidrato de 4-ciano-N-(6-((5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibencensulfonamida (40)

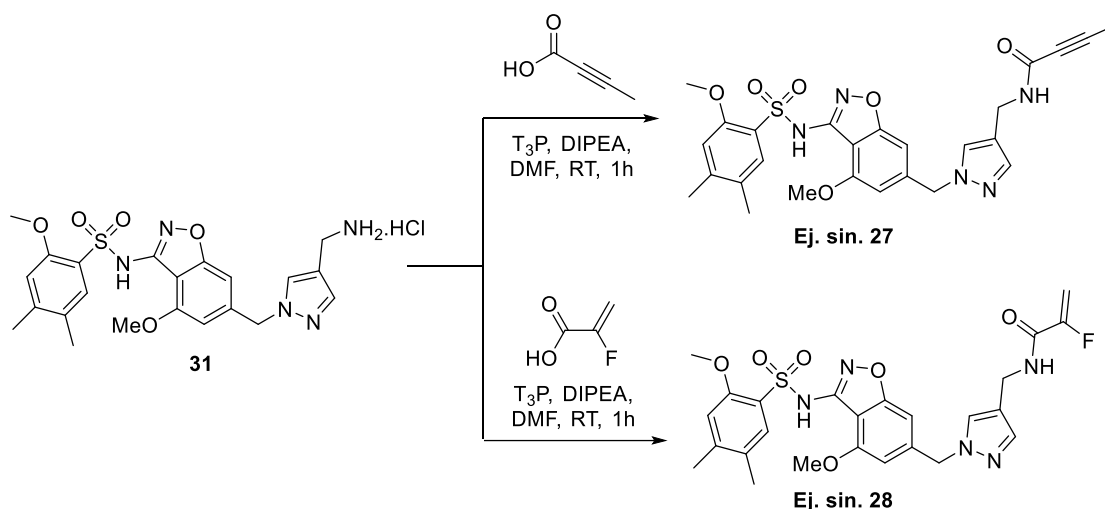
[1609] A una solución del compuesto **39** (200 mg, 0,3445 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agregó HCl 4M en 1,4 dioxano (0,4 ml, 1,722 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró al vacío. El crudo se trituró con dietiléter (2 x 10 ml) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título **40** (180 mg, sal de HCl) como un sólido de color amarillo pálido. TLC: 10 % de MeOH en DCM (R_f, 0,3). LCMS calculada para: C₂₂H₂₀N₆O₅S: 480,12 encontrada: 480,20 (M+1).

[1610] Síntesis de 4-ciano-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-propilolil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c] pirazol-1(4H)-il) metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 26)

[1611] A una solución agitada del compuesto **40** (180 mg, 0,348 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron DIPEA (0,18 ml, 1,044 mmol) y ácido prop-2-inoico (48 mg, 0,696 mmol), seguidos de una solución de T₃P al 50 % en EtOAc (0,66 ml, 1,044 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa quiral para obtener el compuesto del título 4-ciano-2-metoxi-N-[4-metoxi-6-[(5-prop-2-inoil-4,6-dihidropirrol-3,4-c)pirazol-1-il)metil]-1,2-benzoxazol-3-il]bencensulfonamida (**ej. sin. 26**; 26 mg, 13,97 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH en DCM (R_f; 0,5). (Ver los datos analíticos en la tabla 1). El otro regioisómero no se aisló.

EJEMPLOS 27-28

[1612] Esquema 14: síntesis de *N*-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-4,5-dimetilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida (**ej. sin. 27**) y 2-fluoro-*N*-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-4,5-dimetilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)acrilamida (**ej. sin. 28**)



[1613] Síntesis de *N*-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-4,5-dimetilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida (**ej. sin. 27**)

[1614] A una solución agitada del compuesto **31** (0,11 g, 0,216 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron DIPEA (0,11 ml, 0,649 mmol), ácido but-2-inoico (0,036 g, 0,432 mmol) y solución de T₃P al 50 % en EtOAc (0,40 ml, 0,649 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido

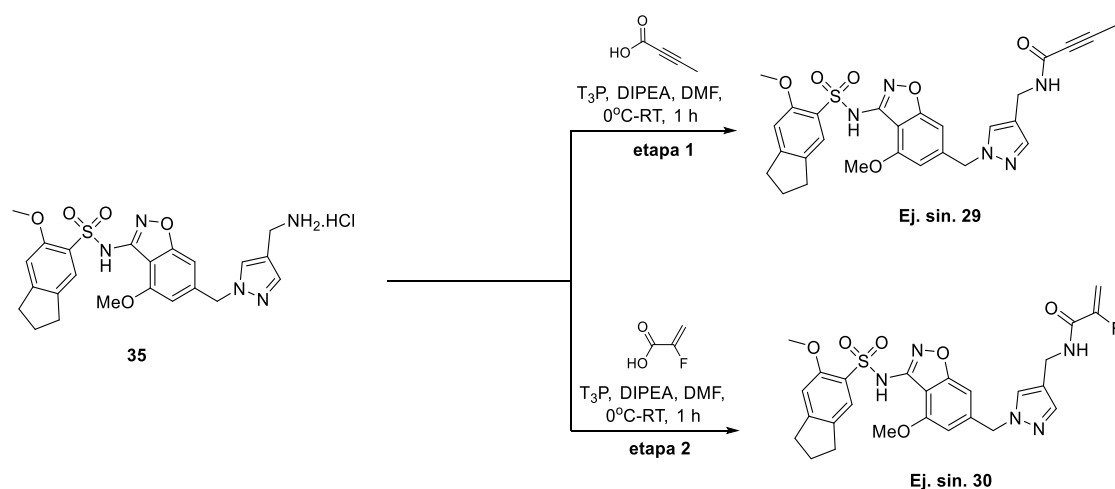
se purificó mediante cromatografía CombiFlash (sílice neutro) con 80 % de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título *N*-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-4,5-dimetilfenil)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida (**ej. sin. 27**; 45 mg, 38,79 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH en DCM. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1615] Síntesis de 2-fluoro-*N*-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-4,5-dimetilfenil)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)acrilamida (ej. sin. 28**)**

[1616] A una solución agitada del compuesto **31** (0,1 g, 0,196 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron DIPEA (0,1 ml, 0,590 mmol), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (0,035 g, 0,392 mmol) y solución de T₃P al 50 % en EtOAc (0,375 ml, 0,590 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (sílice neutro) con el uso de 80 % de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título 2-fluoro-*N*-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-4,5-dimetilfenil)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)acrilamida (**ej. sin. 28**; 30 mg, 28,03 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 29-30

[1617] Esquema 15: síntesis de *N*-((1-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden)-5-sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida (ej. sin. 29**) y 2-fluoro-*N*-((1-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden)-5-sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)acrilamida (**ej. sin. 30**)**



[1618] Síntesis de *N*-((1-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden)-5-sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida (ej. sin. 29)

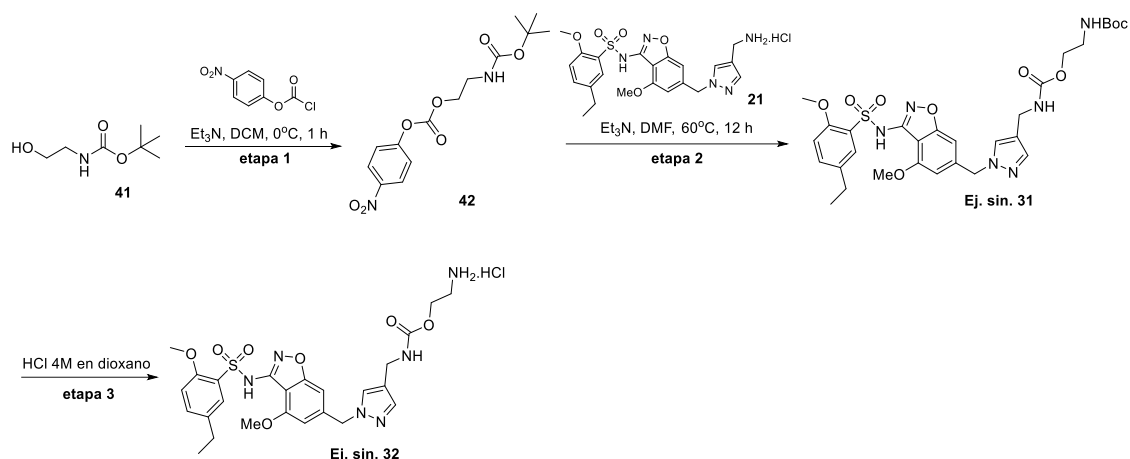
[1619] A una solución agitada del compuesto **35** (0,1 g, 0,192 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron DIPEA (0,1 ml, 0,576 mmol), ácido but-2-inoico (0,032, 0,384 mmol) y solución de T₃P al 50 % en EtOAc (0,366 ml, 0,576 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título *N*-((1-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden)-5-sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida (**ej. sin. 29**; 23 mg, 21,90 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH en DCM. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1620] Síntesis de 2-fluoro-*N*-((1-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden)-5-sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)acrilamida (ej. sin. 30)

[1621] A una solución agitada del compuesto **35** (0,10 g, 0,192 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron DIPEA (0,10 ml, 0,576 mmol), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (0,034 g, 0,384 mmol) y solución de T₃P al 50 % en EtOAc (0,366 ml, 0,576 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título 2-fluoro-*N*-((1-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden)-5-sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)acrilamida (**ej. sin. 30**; 40 mg, 37,73 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH en DCM. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 31-32

[1622] Esquema 16: síntesis de 2-((ter-butoxicarbonil)amino)etil((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*pirazol4il)metil)carbamato (ej. sin. 31) y 2-aminoetil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 32)



[1623] Síntesis de *ter*-butil (2-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)etil)carbamato (42)

[1624] A una solución agitada del compuesto **41** (2,0 g, 12,406 mmol) en DCM (20 ml) se agregaron Et₃N (3,48 ml, 24,813 mmol) y 4-nitrofenil carbonocloridato (3,75 g, 18,609 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante CombiFlash con 20-25 % de acetato de etilo en heptano para obtener el compuesto del título **42** (1,50 g, 28,30 %) como un semisólido de color amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 - 8,26 (m, 2H), 7,69 - 7,48 (m, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 1H), 4,22 (br t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 9H).

[1625] Síntesis de 2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)etil((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 31)

[1626] A una solución agitada del compuesto **21** (0,25 g, 0,492 mmol) en DMF (3 ml) se agregó Et₃N (0,2 ml, 1,476 mmol), seguida del compuesto **42** (0,24 g, 0,738 mmol) en DMF (2 ml) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con 4 % de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título 2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)etil((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 31; 0,24 g, 74,07 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

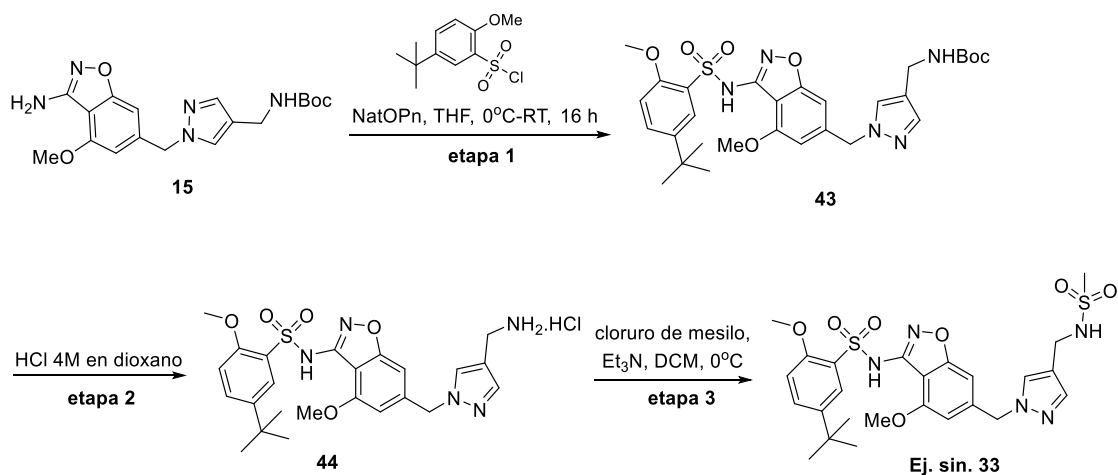
[1627] Síntesis de 2-aminoetil((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 32)

[1628] A una solución agitada del ej. sin. **31** (0,13 g, 0,197 mmol) en DCM (1,5 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título clorhidrato de 2-aminoetil((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 32**; 96 mg, 82,05 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 33

[1629] Esquema 17: 5-(ter-butil)-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 33**)**



[1630] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((5-(ter-butil)-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (43**)**

[1631] A una solución del compuesto **15** (0,40 g, 1,071 mmol) en THF (15 ml) se agregó una solución de KO^tBu 1M en THF (3,2 ml, 3,213 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 5-(ter-butil)-2-metoxibencensulfonilo (0,36 g, 1,392 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 0-72 % de EA en heptano para obtener el compuesto del título **43** (0,22 g, 34,26 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₉H₃₇N₅O₇S: 599,24; encontrada: 600,79 (M+1).

[1632] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-(ter-butil)-2-metoxibencensulfonamida (44**)**

[1633] A una solución agitada del compuesto **43** (0,22 g, 0,366 mmol) en DCM (3 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se

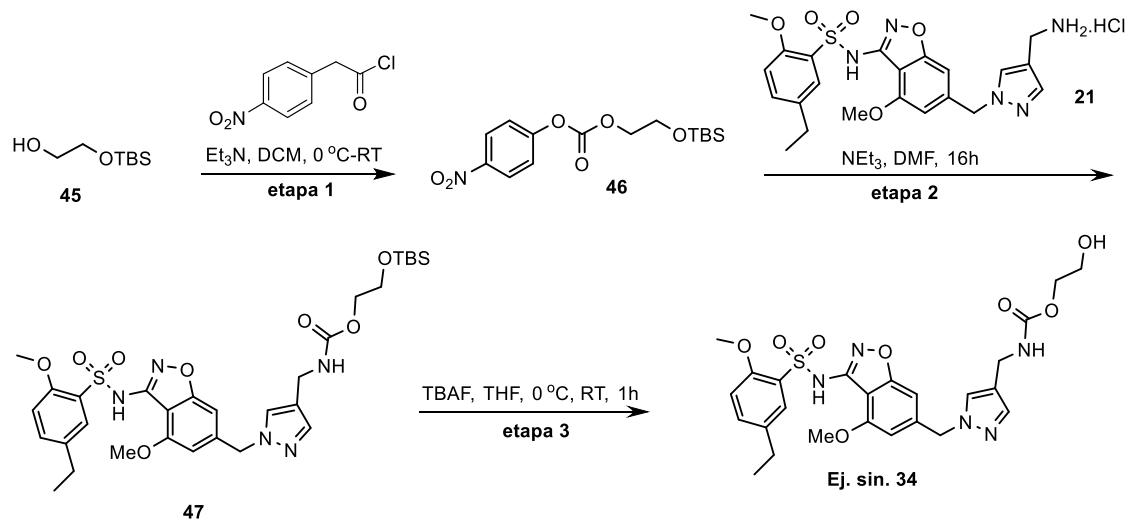
concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **44** (0,17 g, 86,73 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₄H₂₉N₅O₅S: 499,19; encontrada: 500,78 (M+1).

[1634] Síntesis de 5-(ter-butil)-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 33)

[1635] A una solución del compuesto **44** (0,15 g, 0,279 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TEA (0,11 g, 0,839 mmol), seguida de cloruro de metansulfonilo **5** (0,041 g, 0,362 mmol) en DCM (1 ml) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título 5-(ter-butil)-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (**ej. sin. 33**; 85 mg, 52,79 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 34

[1636] Esquema 18: síntesis de 2-hidroxietyl((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 34)



[1637] Síntesis de 2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etyl(4-nitrofenil)carbonato (46)

[1638] A una solución agitada del compuesto **45** (0,50 g, 2,835 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron Et₃N (1 ml, 7,087 mmol) y (4-nitrofenil) carbonocloridato (0,56 g, 2,835 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante

cromatografía CombiFlash con el uso de 7-12 % de EA en heptano para obtener el compuesto del título **46** (0,32 g, 33,05 %) como un aceite marrón. LCMS calculada para C₁₅H₂₃NO₆Si: 341,13; encontrada: el producto esperado de la reacción no se ionizó, como lo demuestra la LCMS.

[1639] Síntesis de 2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)carbamato (47**)**

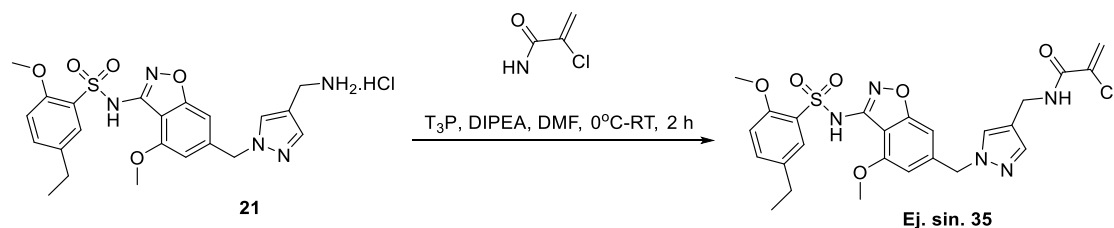
[1640] A una solución agitada del compuesto **21** (0,25 g, 0,492 mmol) en DMF (3 ml) se agregó Et₃N (0,2 ml, 1,476 mmol), seguida del compuesto **46** (0,251 g, 0,738 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con 80-90 % de EA en heptano para obtener el compuesto del título **47** (0,16 g, 48,33 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₃₁H₄₃N₅O₈SSi: 673,26; encontrada: 674,80 (M+1).

[1641] Síntesis de 2-hidroxietil((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. **34)**

[1642] A una solución agitada del compuesto **47** (0,14 g, 0,207 mmol) en THF (2,0 ml) a 0 °C se agregó solución de TBAF 1M en THF (0,4 ml, 0,4155 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida para obtener un compuesto gomoso marrón que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título 2-hidroxietil((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 34**; 17 mg, 14,65 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 35

[1643] Esquema 19: síntesis de 2-cloro-N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)acrilamida (ej. sin. **35)**

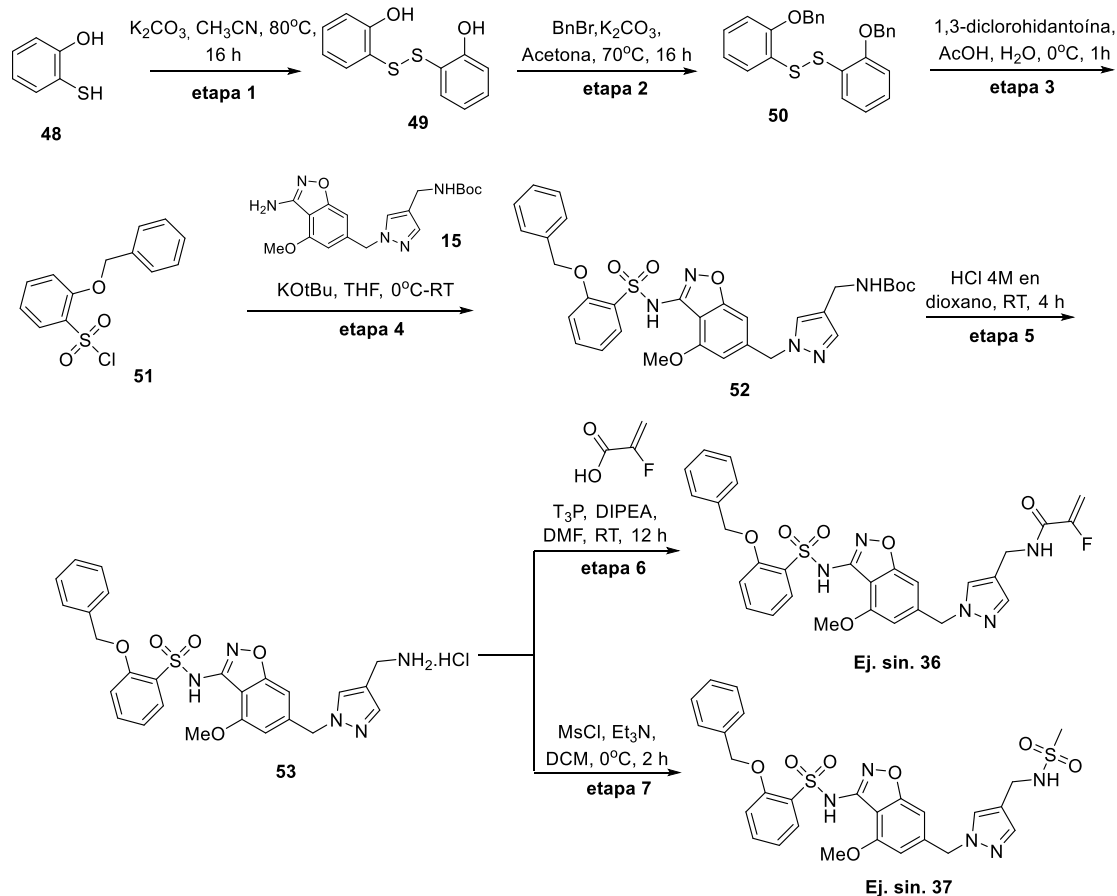


[1644] Síntesis de 2-cloro-N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)acrilamida (ej. sin. **35)**

[1645] A una solución agitada del compuesto **21** (0,13 g, 0,255 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron DIPEA (0,13 ml, 0,767 mmol) y ácido 2-cloroacrílico (0,040 g, 0,382 mmol), seguidos de una solución de T₃P al 50 % en EtOAc (0,48 g, 0,767 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (sílice neutro) con el uso de 80 % de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título 2-cloro-N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acrilamida (**ej. sin. 35**; 10 mg, 6,97 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 36-37

[1646] Esquema 20: síntesis de N-((1-((3-((2-(benciloxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 36**) y 2-(benciloxi)-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (**ej. sin. 37**)**



[1647] Síntesis de 2,2'-disulfandiildifenol (49**)**

[1648] A una solución de 2-mercaptofenol **48** (4,0 g, 31,703 mmol) en ACN (60 ml) se

agregó K_2CO_3 (13,14 g, 95,109 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **49** (3,20 g, 40,35 %) como un líquido amarillo claro. LCMS calculada para $C_{12}H_{10}O_2S_2$: 250,01; encontrada: 251,13 (M+1).

[1649] Síntesis de 1,2-bis(2-(benciloxi)fenil)disulfano (50)

[1650] A una solución de 2,2'-disulfandiildifenol **49** (3,20 g, 12,783 mmol) en acetona (32 ml) a temperatura ambiente se agregó K_2CO_3 (8,83 g, 63,915 mmol) y bromometil benceno (5,46 g, 31,957 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 5-10 % de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título **50** (3,0 g, 54,54 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para $C_{26}H_{22}O_2S_2$: 430,11; encontrada: 431,20 (M+1).

[1651] Síntesis de cloruro de 2-(benciloxi)bencensulfonilo (51)

[1652] A una solución del compuesto **50** (0,80 g, 1,857 mmol) en ACN (3 ml), AcOH (1,20 ml) y H_2O (0,80 ml) a 0 °C se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (0,732 g, 3,716 mmol) en ACN (1,0 ml) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **51** (0,45 g, 85,71 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para $C_{13}H_{11}ClO_3S$: 282,01; encontrada: 263,22 [(M-1); la LCMS muestra un fragmento de masa de ácido sulfónico].

[1653] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((2-(benciloxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)carbamato (52)

[1654] A una solución del compuesto **15** (0,40 g, 1,071 mmol) en THF (10 ml) se agregó una solución de KOtBu 1M en THF (3,2 ml, 3,213 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, seguido de la adición del compuesto **51** (0,36 g, 1,285 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se secó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (gel de sílice neutro) con el uso de 35-40 % de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título **52** (0,18 g, 27,14 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para $C_{31}H_{33}N_5O_7S$: 619,21; encontrada: 620,44 (M+1).

[1655] Síntesis de clorhidrato de *N*-(6-((4-(aminometil)-1*H*-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)-2-(benciloxi)bencensulfonamida (53)

[1656] A una solución del compuesto **52** (0,18 g, 0,290 mmol) en DCM (2 ml) se agregó HCl 4M (en dioxano (0,2 ml, 0,87 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O (3 x 5 ml), seguido de EtOAc (5 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **53** (0,18 g, sal de HCl) como un sólido marrón claro. LCMS calculada para C₂₆H₂₅N₅O₅S: 519,16; encontrada: 520,40 (M+1).

[1657] Síntesis de *N*-((1-((3-((2-(benciloxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 36)

[1658] A una solución agitada del compuesto **53** (0,08 g, 0,143 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron DIPEA (0,075 ml, 0,431 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (0,025 g, 0,287 mmol), seguidos de una solución de T₃P al 50 % en EtOAc (0,27 ml, 0,429 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título *N*-((1-((3-((2-(benciloxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. **36**; 22 mg, 25,98 %) como un sólido blanco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

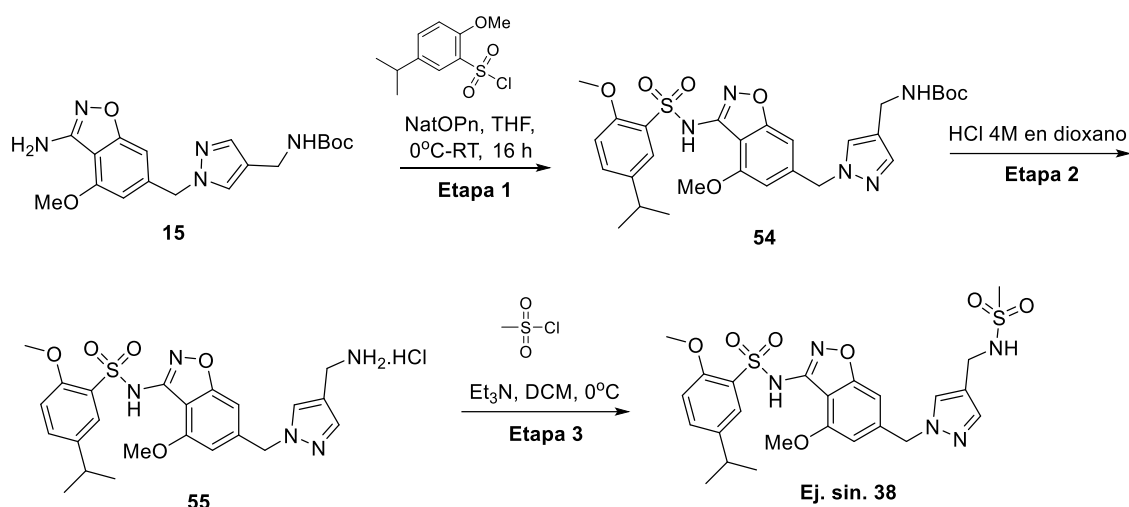
[1659] Síntesis de 2-(benciloxi)-*N*-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[*d*]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 37)

[1660] A una solución del compuesto **53** (0,10 g, 0,179 mmol) en DCM (2 ml) se agregó Et₃N (0,075 ml, 0,539 mmol), seguida de cloruro de metansulfonilo (0,020 g, 0,179 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (10 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título 2-(benciloxi)-*N*-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[*d*]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. **37**; 0,019 g, 17,75 %) como un sólido blanco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 38

[1661] Esquema 22: síntesis de 5-isopropil-2-metoxi-*N*-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[*d*]isoxazol-3-

ii) bencensulfonamida (ej. sin. 38)



[1662] Síntesis de *ter*-butil((1-((3-((5-isopropil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)carbamato (54**)**

[1663] A una solución del compuesto **15** (0,25 g, 0,669 mmol) en THF (10 ml) se agregó una solución de KOtBu 1M en THF (2,0 ml, 2,008 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 5-isopropil-2-metoxibencensulfonilo (0,21 g, 0,874 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **54** (0,350 g, 89,28 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$: 585,22; encontrada: 584,40 (M-1).

[1664] Síntesis de clorhidrato de *N*-(6-((4-(aminometil)-1*H*-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-isopropil-2-metoxibencensulfonamida (55**)**

[1665] A una solución del compuesto **54** (0,25 g, 0,426 mmol) en DCM (3 ml) se agregó HCl (4 mol/l) en dioxano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM (2 x 5 ml), se codestiló con Et_2O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **55** (0,20 g, sal de HCl) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: 485,17; encontrada: 484,40 (M-1).

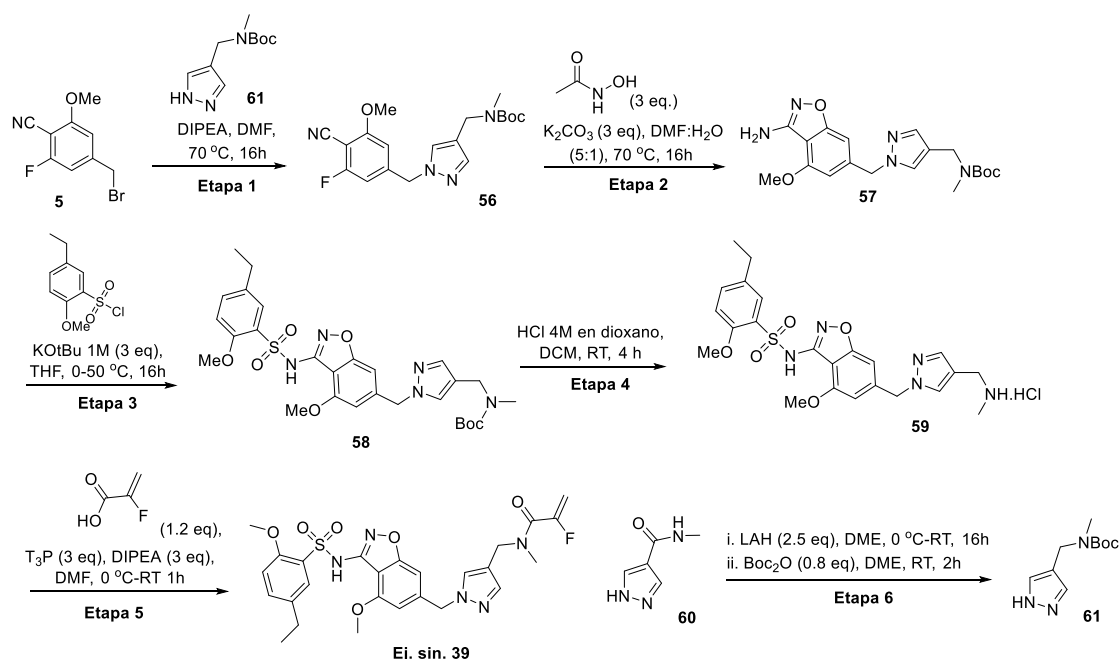
[1666] Síntesis de 5-isopropil-2-metoxi-*N*-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 38)

[1667] A una solución del compuesto **55** (0,18 g, 0,344 mmol) en DCM (4 ml) se agregó Et_3N (0,096 ml, 0,688 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición por goteo de cloruro de metansulfonilo (0,078 g, 0,688 mmol) en DCM

(1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título 5-isopropil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(metilsulfonamidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (**ej. sin. 38**; 55 mg, 28,30 %) (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 39

[1668] Esquema 23: N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoro-N-metilacrilamida (ej. sin. 39**)**



[1669] Síntesis de *ter*-butil ((1-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-il)metil)(metil)carbamato (56**)**

[1670] A una solución del compuesto **61** descrito más adelante (0,571 g, 2,703 mmol) en DMF (6 ml) se agregó DIPEA (1,28 ml, 7,374 mmol), seguida del compuesto **5** (0,60 g, 2,458 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 20-25 % de EA en heptano para obtener el compuesto del título **56** (0,55 g, 59,78 %) como un semisólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₁₉H₂₃FN₄O₃: 374,17; encontrada: 375,59 (M+1).

[1671] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-amino-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)(metil)carbamato (57**)**

[1672] A una solución del compuesto **56** (0,70 g, 1,869 mmol) en DMF (7 ml) y agua (4 ml) se agregaron K₂CO₃ (0,77 g, 5,608 mmol) y *N*-hidroxi acetamida (0,420 g, 5,608 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **57** (0,65 g, 89,77 %) como un sólido amarillo. LCMS calculada para C₁₉H₂₅N₅O₄: 387,19; encontrada: 388,30 (M+1).

[1673] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)(metil)carbamato (58)

[1674] A una solución del compuesto **57** (0,60 g, 1,548 mmol) en THF (20 ml) se agregó una solución de KOtBu 1M en THF (4,6 ml, 4,644 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 5-etil-2-metoxibencensulfonilo (0,472 g, 2,013 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 55-60 % de EA:heptano para obtener el compuesto del título **58** (0,55 g, 60,70 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₈H₃₅N₅O₇S: 585,22; encontrada: 586,65 (M+1).

[1675] Síntesis de 5-etil-2-metoxi-*N*-(4-metoxi-6-((4-((metilamino)metil)-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (59)

[1676] A una solución del compuesto **58** (0,53 g, 0,904 mmol) en DCM (6 ml) se agregó HCl 4M en 1,4 dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **59** (0,40 g, sal de HCl) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₃H₂₇N₅O₅S: 485,17; encontrada: 486,77 (M+1).

[1677] Síntesis de *N*-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-2-fluoro-*N*-metilacrilamida (ej. sin. 39)

[1678] A una solución agitada del compuesto **59** (0,15 g, 0,287 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron DIPEA (0,15 ml, 0,862 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (0,031 g, 0,344 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,54 ml, 0,861 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se

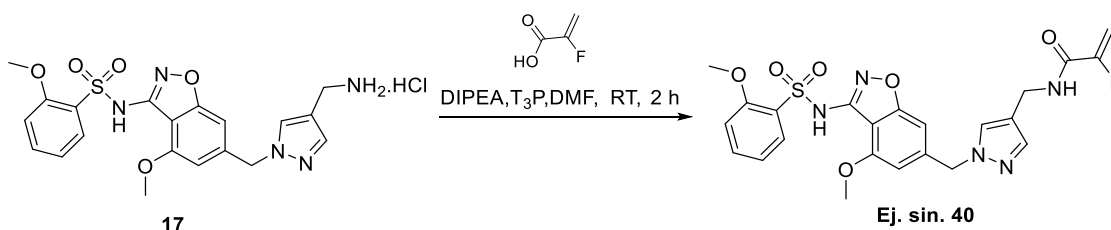
purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título *N*-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-2-fluoro-*N*-metilacrilamida (**ej. sin. 39**; 26 mg, 16,25 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH en DCM. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1679] Síntesis de ter-butil ((1*H*-pirazol-4-il)metil)(metil)carbamato (61)

[1680] A una solución agitada del compuesto **60** (1,0 g, 7,991 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se agregó LAH (2,0 mol/l) en THF (9,1 ml, 19,97 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con 20 % de NaOH en agua (80 ml) y se extrajo con DME. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se disolvió en 1,2-dimetoxietano (50 ml) y se agregó di-*ter*-butil dicarbonato (1,36 ml, 6,297 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash para obtener el compuesto del título **61** (0,50 g, 29,76 %) como un líquido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₁₀H₁₇N₃O₂: 211,13; encontrada: 212,30 (M+1).

EJEMPLO 40

[1681] Esquema **24:** **2-fluoro-*N*-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)acrilamida**
(**ej. sin. 40**)



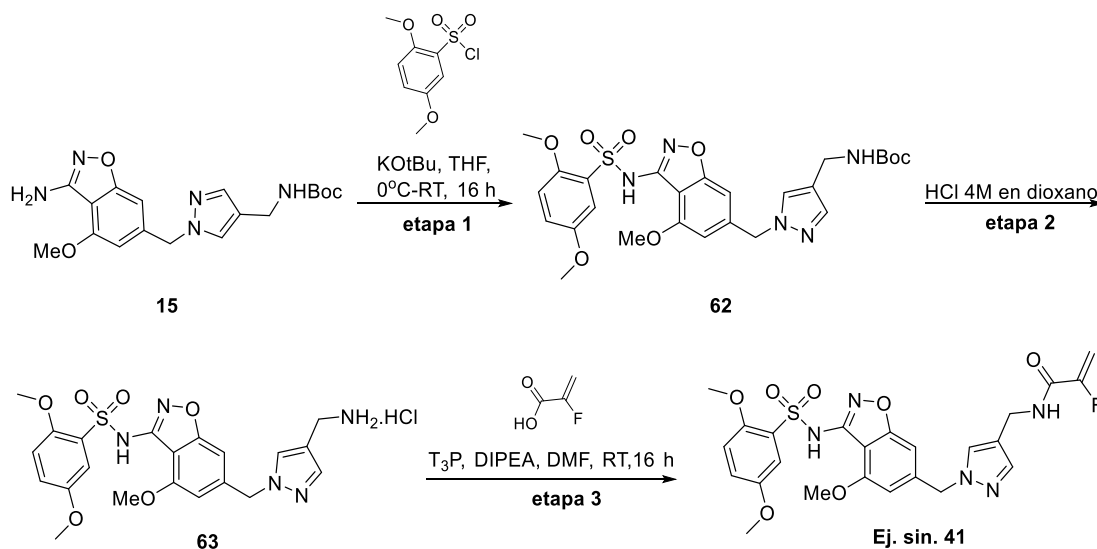
[1682] Síntesis **de** **2-fluoro-*N*-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)acrilamida**
(**ej. sin. 40**)

[1683] A una solución agitada del compuesto **17** (0,14 g, 0,291 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron ácido 2-fluoroacrílico (0,052 g, 0,582 mmol) y DIPEA (0,152 ml, 0,873 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición de 50 % de T₃P en EtOAc (0,55 ml, 0,873 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el

compuesto del título 2-fluoro-N-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acrilamida (ej. sin. 40; 21 mg, 14,00 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 41

[1684] Esquema 25: síntesis de N-((1-((3-((2,5-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 41)



[1685] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((2,5-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (62)

[1686] A una solución agitada del compuesto **15** (0,40 g, 1,071 mmol) en THF (8 ml) se agregaron KO^tBu 1M en THF (3,2 ml, 3,213 mmol) y cloruro de 2,5-dimetoxibencensulfonilo **2** (0,506 g, 2,142 mmol) disuelto en THF (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 65 % EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título ter-butil ((1-((3-((2,5-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato **62** (0,30 g, 48,85 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para C₂₆H₃₁N₅O₈S: 573,19; encontrada: 574,64 (M+1).

[1687] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2,5-dimetoxibencensulfonamida (**63**)

[1688] A una solución del compuesto **62** (0,30 g, 0,522 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HCl 4M en 1,4 dioxano (3 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión

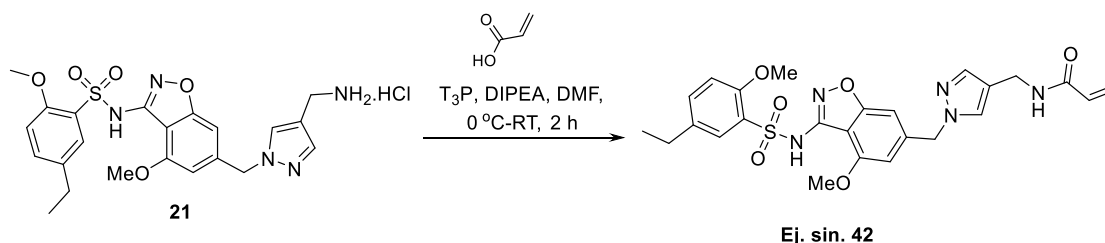
reducida. El residuo se lavó con DCM (2 x 5 ml), se codestiló con éter y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **63** (0,20 g, 75,18 %, sal de HCl) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₁H₂₃N₅O₆S: 473,14; encontrada: 474,65 (M+1).

[1689] Síntesis de N-((1-((3-((2,5-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 41)

[1690] A una solución del compuesto **63** (0,10 g, 0,196 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron DIPEA (0,076 ml, 0,588 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (0,035 g, 0,392 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,373 ml, 0,588 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título *N*-((1-((3-((2,5-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 41**; 7 mg, 6,60 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 42

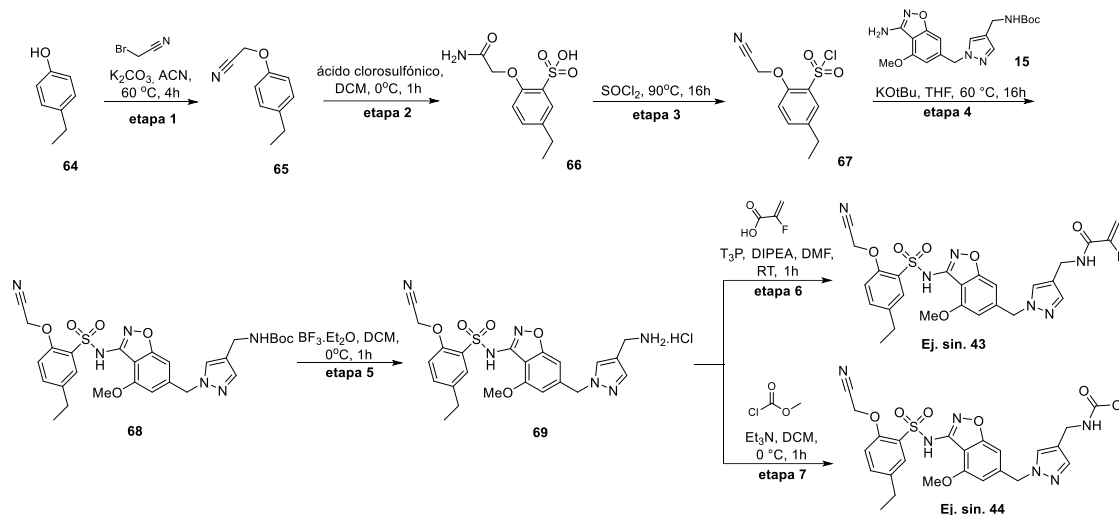
[1691] Esquema 26: síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acrilamida (ej. sin. 42)



[1692] A una solución agitada del compuesto **21** (0,10 g, 0,196 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron DIPEA (0,076 ml, 0,590 mmol), ácido acrílico (0,017 g, 0,235 mmol), 50 % de T₃P en EtOAc (0,373 ml, 0,588 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH/DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título *N*-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acrilamida (**ej. sin. 42**; 10 mg, 9,70 %) como un sólido blancuzco. TLC: 5 % de MeOH en DCM; (R_f: 0,55), (ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 43-44

[1693] Esquema 27: N-((1-((3-((2-(cianometoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 43) y metil ((1-((3-((2-(cianometoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 44)



[1694] Síntesis de 2-(4-etilfenoxi)acetonitrilo (65)

[1695] A una solución de 4-etilfenol **64** (5,0 g, 40,926 mmol) en ACN (30 ml) se agregaron K_2CO_3 (16,96 g, 122,77 mmol) y 2-bromoacetonitrilo (7,36 g, 61,389 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (sílice neutro) con 10 % de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título **65** (6,40 g, 97,11 %) como un líquido de color amarillo pálido. TLC: 30 % de EtOAc en heptano. LCMS calculada para $C_{10}H_{11}NO$: 161,08; encontrada: 162,14 (M+1).

[1696] Síntesis de ácido 2-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-etilbencensulfónico (66)

[1697] A una solución del compuesto **65** (6,4 g, 39,70 mmol) en DCM (30 ml) se agregó ácido clorosulfónico (13,8 g, 119,10 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ helada (20 ml), se extrajo con DCM, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **66** (4 g, 38,87 %) como un sólido blancuzco. TLC: 30 % de EtOAc en heptano (R_f , 0,6) LCMS calculada para $C_{10}H_{13}NO_5S$: 259,05; encontrada: 258,17 (M-1).

[1698] Síntesis de cloruro de 2-(cianometoxi)-5-etilbencensulfonilo (67)

[1699] A un compuesto **66** (1,5 g, 5,785 mmol) se agregó $SOCl_2$ (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), se

concentró a presión reducida y se codestiló con tolueno (2 x 10 ml). El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (5-10 % de EtOAc en heptano sobre sílice neutro) para obtener el compuesto del título **67** (1,5 g, 99,86 %) como un semisólido incoloro. TLC: 30 % de EtOAc en heptano (R_f 0,5); LCMS calculada para $C_{10}H_{10}ClNO_3S$: 259,01; encontrada: 256,99 (M-2).

[1700] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((2-(cianometoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (68)

[1701] A una solución agitada del compuesto **15** (0,74 g, 2,008 mmol) en THF (20 ml) se agregó KOtBu 1M en THF (6,0 ml, 6,024 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 min, seguido de la adición del compuesto **67** (1,04 g, 4,017 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (70-80 % de EtOAc en heptano) con sílice neutro para obtener el compuesto del título **68** (0,18 g, 15,12 %) como un sólido de color amarillo pálido. TLC: 80 % de EtOAc en heptano. LCMS calculada para $C_{28}H_{32}N_6O_7S$: 596,21; encontrada: 597,54 (M+1).

[1702] Síntesis de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-(cianometoxi)-5-etilbencensulfonamida (69)

[1703] A una solución agitada del compuesto **68** (100 mg, 0,167 mmol) en DCM (2 ml) se agregó 50 % de eterato de trifluoruro de boro en dietiléter (0,056 ml, 0,200 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et_2O (2 x 10 ml) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **69** (90 mg, sal de HCl) como un sólido amarillo claro. TLC: 10 % de MeOH en DCM (R_f 0,3). LCMS calculada para $C_{23}H_{24}N_6O_5S$: 496,15; encontrada: 497,71 (M+1).

[1704] Síntesis de N-((1-((3-((2-(cianometoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 43)

[1705] A una solución agitada del compuesto **69** (90 mg, 0,168 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron DIEPA (0,088 ml, 0,506 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (30 mg, 0,336 mmol) y 50 % de T_3P en EtOAc (0,320 ml, 0,504 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título *N-((1-((3-((2-*

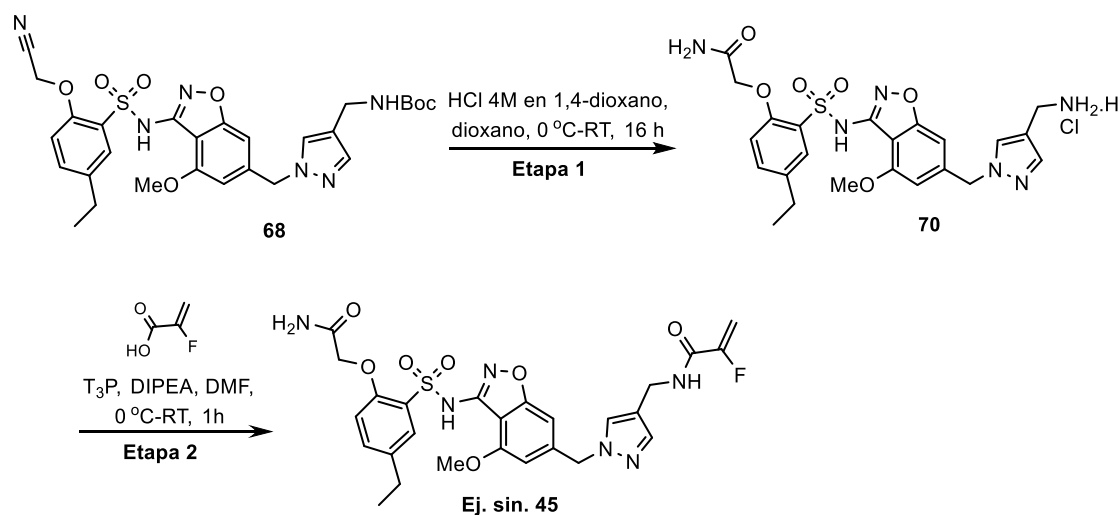
(cianometoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 43**, 10 mg, 10,41 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH en DCM; (*R_f*, 0,6), (ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1706] Síntesis de metil ((1-((3-((2-(cianometoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 44**)**

[1707] A una solución agitada del compuesto **69** (0,12 g, 0,225 mmol) en DCM (2 ml) se agregó Et₃N (0,094 ml, 0,675 mmol), seguida de metil cloroformiato (25 mg, 0,270 mmol) en DCM (0,5 ml) en porciones, mientras se mantenía el pH a ~7-8. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título metil ((1-((3-((2-(cianometoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 44**; 110 mg, 14,51 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH en DCM, (*R_f*, 0,55). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 45

[1708] Esquema 28: síntesis de N-((1-((3-((2-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 45**)**



[1709] Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)-4-etilfenoxi)acetamida (70**)**

[1710] A una solución agitada del compuesto **68** (60 mg, 0,100 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (0,12 ml, 0,502 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O (2 x 10 ml) y se secó

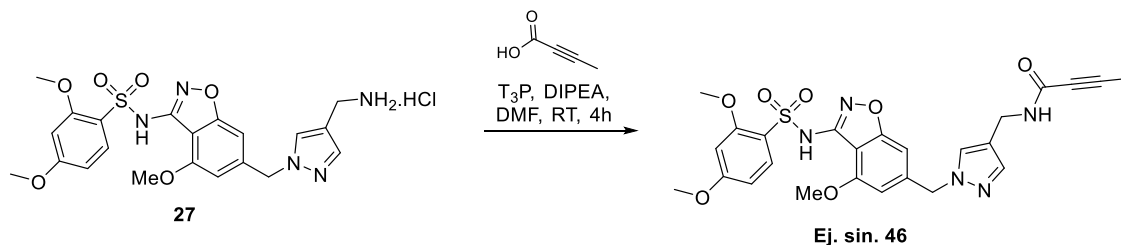
a presión reducida para obtener el compuesto del título **70** (60 mg, sal de HCl) como un sólido de color amarillo pálido. TLC: 10 % de MeOH en DCM-(R_f, 0,0). LCMS calculada para C₂₃H₂₆N₆O₆S: 514,16; encontrada: 515,39 (M+1)

[1711] Síntesis de *N*-((1-((3-((2-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida

[1712] A una solución agitada del compuesto **70** (60 mg, 0,108 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron DIPEA (0,057 ml, 0,326 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (19 mg, 0,216 mmol) y 50 % de T₃P en acetato de etilo (0,2 ml, 0,324 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título *N*-((1-((3-((2-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 45**; 10 mg, 15,87 %) como un sólido blancuzco. TLC: 5 % de MeOH en DCM-(R_f, 0,55). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 46

[1713] Esquema 29: síntesis de *N*-((1-((3-((2,4-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida (ej. sin. 46**)**

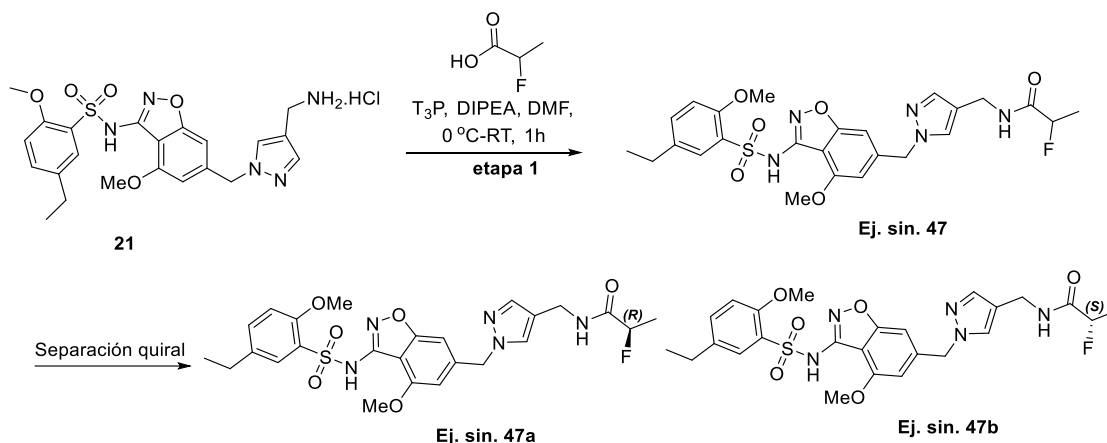


[1714] Síntesis de *N*-((1-((3-((2,4-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida

[1715] A una solución agitada del compuesto **27** (0,14 g, 0,274 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron DIPEA (0,14 ml, 0,823 mmol), ácido but-2-inoico (46 mg, 0,548 mmol) y 50 % de T₃P en acetato de etilo (0,522 ml, 0,822 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con 10 % de MeOH en DCM (3 x 50 ml) y se secó en Na₂SO₄ anhidro. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título *N*-((1-((3-((2,4-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida (**ej. sin. 46**; 15 mg, 10,13 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH en DCM, (R_f, 0,35). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 47

[1716] Esquema 30: síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoropropanamida (ej. sin. 47)



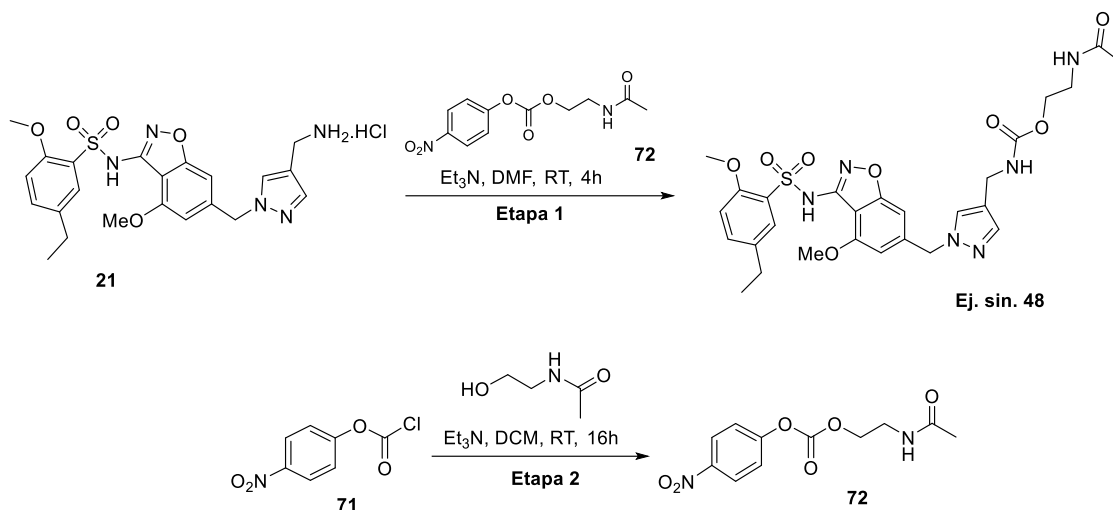
[1717] A una solución agitada del compuesto **21** (0,1 g, 0,196 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron DIPEA (0,1 ml, 0,590 mmol), ácido 2-fluoropropanoico (36 mg, 0,392 mmol) y 50 % de T₃P en acetato de etilo (0,373 ml, 0,588 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoropropanamida (**ej. sin. 47**; 57,5 mg, 53,73 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH en DCM-(R_f, 0,58). (Ver los datos analíticos en la tabla 1). El **ej. sin. 47** (64 mg) se purificó mediante HPLC quiral para obtener (R)-N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoropropanamida (**ej. sin. 47a**; 10 mg) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH en DCM-(R_f, 0,58). (Ver los datos analíticos en la tabla 1) y (S)-N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoropropanamida (**ej. sin. 47b**; 6 mg) como un sólido blancuzco. La estereoquímica se asignó aleatoriamente y no se confirmó de manera definitiva (ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1718] Método quiral:

[1719] Columna: CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 μm), fase móvil A: EtOH/MeOH, A/B:100 %, flujo: 1,0 ml/min, PDA: IG_010 IS

EJEMPLO 48

[1720] Esquema 31: síntesis de 2-acetamidoetil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 48)



[1721] Síntesis de 2-acetamidoetil (4-nitrofenil)carbonato (72)

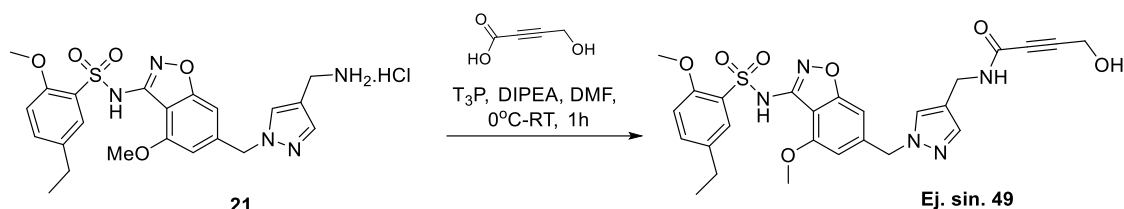
[1722] A una solución agitada de N-(2-hidroxietil)acetamida (0,51 g, 4,94 mmol) en DCM (10 ml) se agregó Et_3N (2,10 ml, 14,82 mmol), seguida de 4-nitrofenil carbonocloridato **71** (0,995 g, 4,94 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **72** (0,60 g, 45,45 %) como un aceite amarillo. LCMS calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$: 268,07; encontrada: 269,13 ($\text{M}+1$).

[1723] Síntesis de 2-acetamidoetil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 48)

[1724] A una solución agitada del compuesto **21** (0,14 g, 0,275 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron Et_3N (0,115 ml, 0,826 mmol) y el compuesto **72** (0,088 g, 0,330 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título 2-acetamidoetil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 48**; 55 mg, 33,33 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 49

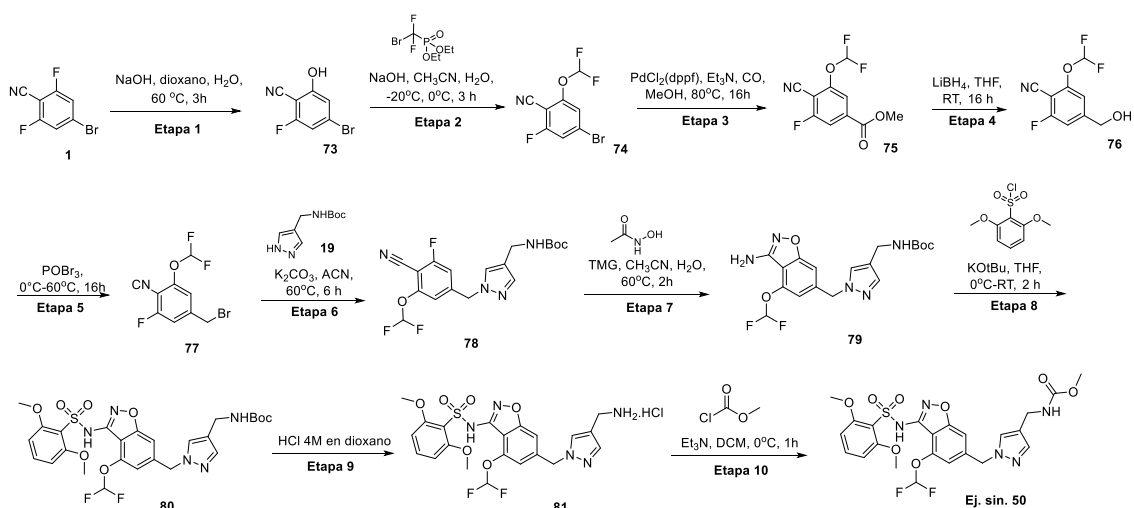
[1725] Esquema 32: síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-4-hidroxibut-2-inamida (ej. sin. 49)



[1726] A una solución agitada del compuesto **21** (0,10 g, 0,196 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron DIPEA (0,10 ml, 0,588 mmol) y ácido 4-hidroxibut-2-inoico (39 mg, 0,392 mmol), seguidos de 50 % de T₃P en acetato de etilo (0,37 ml, 0,588 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-4-hidroxibut-2-inamida (**ej. sin. 49**; 20 mg, 18,51 %) como un sólido blancuzco. TLC: 5 % de MeOH en DCM; (R_f 0,6). (Ver os datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 50

[1727] Esquema 32: síntesis de metil ((1-((4-(difluorometoxi)-3-((2,6-dimetoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 50)



[1728] Síntesis de 4-bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzonitrilo (73)

[1729] A una solución agitada del compuesto **1** (20 g, 91,743 mmol) en 1,4-dioxano:agua (400 ml, 1:1) se agregó NaOH (21,79 g, 544,954 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se

agitó a 60 °C durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua (50 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1N para ajustar el pH ~ 6 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, y el crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (sílice neutro) con 20 % de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título **73** (15 g, 75,71 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₇H₃BrFNO: 214,94; encontrada: NA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,18 (br s, 1H), 7,55 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,25 (br d, J = 8,8 Hz, 1H).

[1730] Síntesis de 4-bromo-2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzonitrilo (74)

[1731] A una solución agitada del compuesto **73** (15 g, 69,441 mmol) en ACN:agua (300 ml, 1:1) se agregó NaOH (10,8 g, 270,819 mmol) a -20 °C. La mezcla se agitó a -20 °C durante 10 min, seguido de la adición de dietil (bromodifluorometil)fosfonato (37,08 g, 138,882 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C y durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (sílice neutro) con 20 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **74** (11 g, 59,55 %) como un líquido incoloro. LCMS calculada para C₈H₃BrF₃NO: 264,94; encontrada: 266,2 (M+2).

[1732] Síntesis de metil 4-ciano-3-(difluorometoxi)-5-fluorobenzoato (75)

[1733] Una solución agitada del compuesto **74** (4 g, 15,036 mmol) en MeOH (80 ml) en una bomba de acero se purgó con una atmósfera de N₂ durante 10 min, seguido de la adición de Et₃N (4,2 ml, 30,072 mmol) y PdCl₂(dppf) (1,8 g, 2,596 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h en gas de CO a una presión de 110 psi. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con 20 % de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título **75** (1,6 g, 43,47 %). LCMS calculada para C₁₀H₆F₃NO₃: 245,03; encontrada: 246,5 (M+1).

[1734] Síntesis de 2-(difluorometoxi)-6-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (76)

[1735] A una solución agitada de THF (30 ml) se agregó LiBH₄ 2M en THF (8,97 ml, 17,947 mmol), seguido de metil 4-ciano-3-(difluorometoxi)-5-fluorobenzoato **75** (2,20 g, 8,973 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a RT durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **76** (1,7 g, 87,62 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para C₉H₆F₃NO₂: 217,04; encontrada: NA; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 7,36 - 7,22 (m, 2H), 5,69 (br t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (br d, J = 4,9 Hz, 2H).

[1736] Síntesis de 4-(bromometil)-2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzonitrilo (77)

[1737] A una solución agitada del compuesto **76** (1 g, 4,605 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se agregó POBr₃ (2,5 g, 9,210 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con 12-18 % de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título **77** (0,90 g, 70,31 %) como un sólido gomoso marrón. LCMS calculada para C₉H₅BrF₃NO: 278,95; encontrada: NA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73 - 7,25 (m, 3H), 4,76 (s, 2H).

[1738] Síntesis de ter-butil ((1-(4-ciano-3-(difluorometoxi)-5-fluorobenzil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (78)

[1739] A una solución agitada del compuesto **77** (0,40 g, 1,428 mmol) en ACN (10 ml) se agregó el compuesto **19** (0,84 g, 4,284 mmol), seguido de K₂CO₃ (0,39 g, 2,856 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida, se inactivó con agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (sílice neutro) con 40 % de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título **78** (0,20 g, 35,97 %) como un líquido incoloro. LCMS calculada para C₁₈H₁₉F₃N₄O₃: 396,14; encontrada: 397,10 (M+1).

[1740] Síntesis de ter-butil ((1-((3-amino-4-(difluorometoxi)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (79)

[1741] A una solución agitada del compuesto **78** (0,40 g, 1,009 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y agua (1 ml) se agregó ácido acetohidroxámico (0,11 g, 1,513 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1,47 g, 12,765 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con 40 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **79** (0,30 g, 72,63 %) como un líquido incoloro. LCMS calculada para C₁₈H₂₁F₂N₅O₄: 409,16; encontrada: 410,2 (M+1).

[1742] Síntesis de ter-butil ((1-((4-(difluorometoxi)-3-((2,6-dimetoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (80)

[1743] A una solución agitada del compuesto **79** (180 mg, 0,4397 mmol) en THF seco (10 ml) se agregó KO^tBu 1M en THF (1,31 ml, 1,319 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 2,6-dimetoxibencensulfonilo (0,156 g, 0,6595 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se acidificó HCl 1N a pH ~ 6,0. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml), se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **80** (100 mg, crudo) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₆H₂₉F₂N₅O₈S: 609,17; encontrada: 610,39 (M+1).

[1744] Síntesis de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il) metil)-4-(difluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencensulfonamida (81)

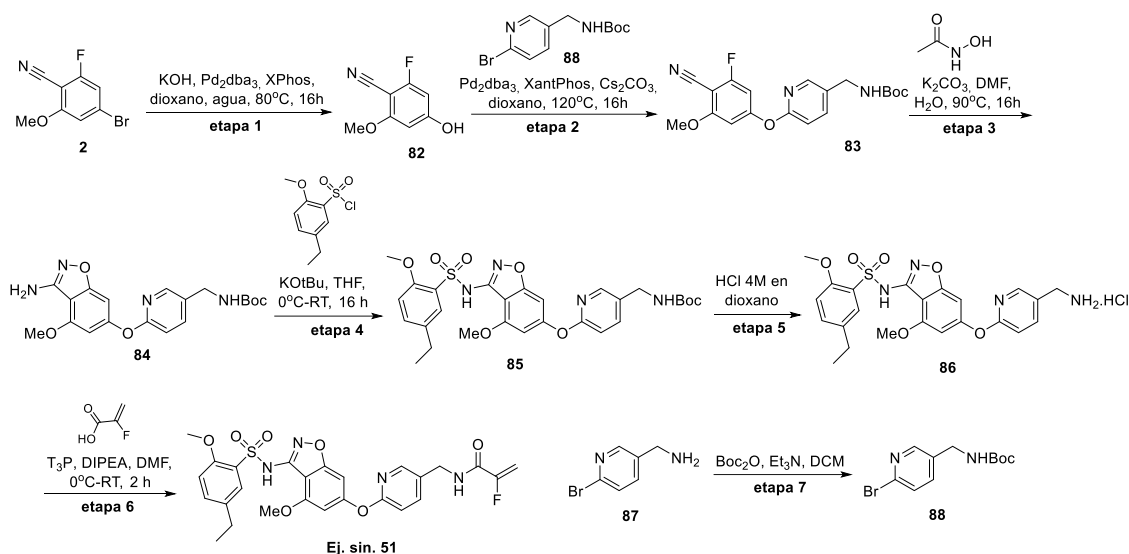
[1745] A una solución agitada del compuesto **80** (100 mg, 0,1640 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se agregó HCl 4M en 1,4 dioxano (0,2 ml, 0,8202 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM (2 x 5 ml) y se codestiló con éter para obtener el compuesto del título **81** (80 mg, sal de HCl) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₁H₂₁F₂N₅O₆S: 509,12; encontrada: 510,2 (M+1).

[1746] Síntesis de metil ((1-((4-(difluorometoxi)-3-((2,6-dimetoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 50)

[1747] A una solución agitada del compuesto **81** (70 mg, 0,128 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron Et₃N (0,09 ml, 0,641 mmol) y metil cloroformiato (12 mg, 0,128 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título metil ((1-((4-(difluorometoxi)-3-((2,6-dimetoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 50**; 4 mg, 5,55 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 51

[1748] Esquema 33: síntesis de N-(6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 51)



[1749] Síntesis de 2-fluoro-4-hidroxi-6-metoxibenzonitrilo (**82**)

[1750] A una solución agitada del compuesto **2** (2,80 g, 12,171 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (3 ml) a temperatura ambiente se agregó KOH (2,04 g, 36,515 mmol). La mezcla se purgó con gas nitrógeno durante 10 min, seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (0,55 g, 0,608 mmol) y XPhos (0,58 g, 1,217 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con EtOAc (2 x 100 ml) y 10 % de MeOH en DCM. El filtrado se concentró a presión reducida, el crudo se trituró con Et₂O (100 ml) y el sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título 2-fluoro-4-hidroxi-6-metoxibenzonitrilo **82** (2,0 g, 98,52 %) como un sólido amarillo. LCMS calculada para C₈H₆FN₂O₂: 167,04; encontrada: 168,01 (M+1).

[1751] Síntesis de ter-butil ((6-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxifenoxi)piridin-3-il)metil)carbamato (**83**)

[1752] A una solución agitada del compuesto **82** (1,0 g, 5,983 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregaron el compuesto **88** (1,88 g, 6,581 mmol) y Cs₂CO₃ (4,87 g, 14,957 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó en una atmósfera de N₂ durante 10 min, seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (0,54 g, 0,598 mmol) y XantPhos (0,71 g, 1,196 mmol). La reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc (2 x 200 ml). El filtrado se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 30-40 % de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título **83** (0,55 g, 24,66 %) como un líquido marrón. LCMS calculada para C₁₉H₂₀FN₃O₄: 373,14; encontrada: 374,31 (M+1).

[1753] Síntesis de ter-butil ((6-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxifenoxi)piridin-3-il)metil)carbamato (84)

[1754] A una solución agitada de ter-butil ((6-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxifenoxi)piridin-3-il)metil)carbamato **83** (0,50 g, 1,339 mmol) en DMF (16 ml) y agua (3 ml) a temperatura ambiente se agregó K₂CO₃ (0,92, 6,695 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, seguido de la adición de N-hidroxiacetamida (0,30 g, 4,017 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 50-60 % de acetato de etilo en heptano con sílice neutro para obtener el compuesto del título ter-butil ((6-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxifenoxi)piridin-3-il)metil)carbamato **84** (0,20 g, 38,68 %) como un jarabe gomoso incoloro. LCMS calculada para C₁₉H₂₂N₄O₅: 386,16; encontrada: 387,77 (M+1).

[1755] Síntesis de ter-butil ((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)metil)carbamato (85)

[1756] A una solución agitada de ter-butil ((6-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxifenoxi)piridin-3-il)metil)carbamato **84** (0,15 g, 0,388 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se agregó KOtBu 1M en THF (1,16 ml, 1,164 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C en una atmósfera de N₂ durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 5-etil-2-metoxibencensulfonilo (0,11 g, 0,504 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (60-70 % de EtOAc en heptano) sobre sílice neutro para obtener el compuesto del título **85** (0,17 g, 75,22 %) como un semisólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₈H₃₂N₄O₈S: 584,19; encontrada: 585,30 (M+1).

[1757] Síntesis de ter-butil ((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)metil)carbamato (86)

[1758] A una solución agitada del compuesto **85** (150 mg, 0,2565 mmol) en DCM (2 ml) se agregó HCl 4M en 1,4 dioxano (0,64 ml, 2,566 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **86** (155 mg, 0,2143 mmol, sal de HCl) como un sólido gomoso blancuzco.

[1759] Síntesis de ter-butil ((6-bromopiridin-3-il)metil)carbamato (88)

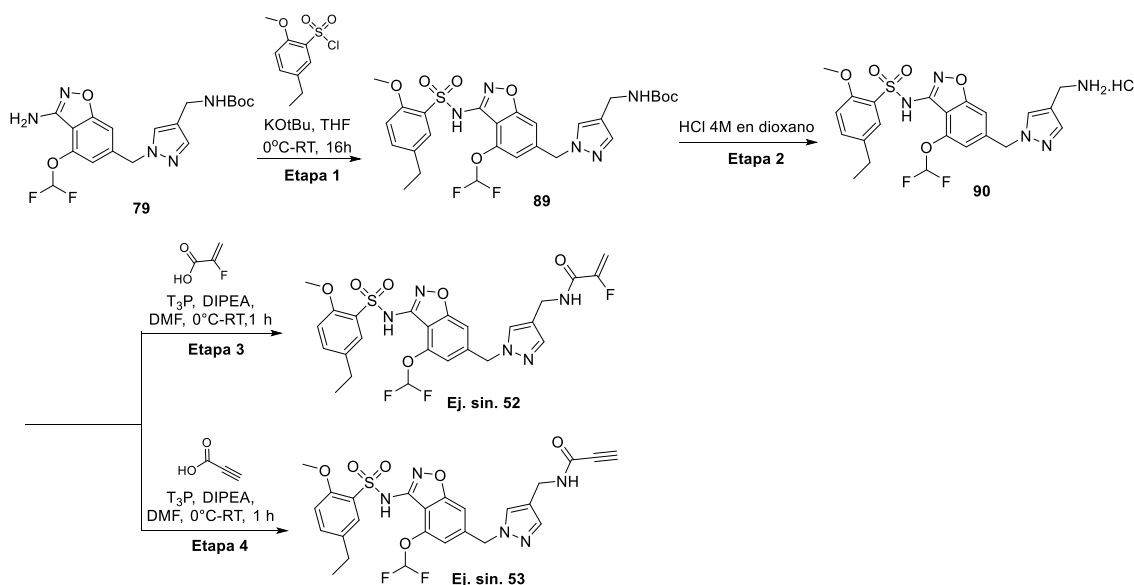
[1760] A una solución agitada del compuesto **87** (4 g, 21,385 mmol) en DCM (160 ml) se agregó trietilamina (5,99 ml, 42,771 mmol) y (Boc)₂O (4,6 g, 21,385 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua helada y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **88** (6 g, 97,33 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₁₁H₁₅BrN₂O₂: 286,03; encontrada: 287,13 (M+1).

[1761] Síntesis de N-((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 51)

[1762] A una solución agitada del compuesto **86** (0,15 g, 0,287 mmol) en DMF (2 ml) se agregó ácido 2-fluoroacrílico (0,038 g, 0,431 mmol), seguido de DIPEA (0,15 ml, 0,861 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,365 ml, 0,574 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante purificación mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título N-((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 51**; 6 mg, 3,75 %) como un sólido blancuzco.

EJEMPLOS 52-53

[1763] Esquema 34: síntesis de N-((1-((4-(difluorometoxi)-3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 52) y N-((1-((4-(difluorometoxi)-3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 53)



[1764] Síntesis de *ter*-butil ((1-((4-(difluorometoxi)-3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (89)

[1765] A una solución agitada del compuesto **79** (0,30 g, 0,732 mmol) en THF (20 ml) se agregó KO^tBu 1M en THF (2,19 ml, 2,198 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 5-etil-2-metoxibencensulfonilo (0,257 g, 1,098 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N a pH ~6 y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **89** (0,30 g, 67,41 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₇H₃₁F₂N₅O₇S: 607,19; encontrada: 608,30 (M+1).

[1766] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-(difluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (90)

[1767] A una solución agitada del compuesto **89** (0,30 g, 0,493 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (0,085 ml, 2,465 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El precipitado sólido se lavó con DCM (2 x 5 ml), se codestiló con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **90** (0,25 g, 93,28 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₂H₂₃F₂N₅O₅S: 507,14; encontrada: 506,2 (M-1).

[1768] Síntesis de N-((1-((4-(difluorometoxi)-3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 52)

[1769] A una solución agitada del compuesto **90** (0,13 g, 0,238 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron DIPEA (0,125 ml, 0,716 mmol), ácido 2-fluoroacrílico **4** (42 mg, 0,477 mmol) disuelto en DMF (1 ml) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,45 ml, 0,716 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título N-((1-((4-(difluorometoxi)-3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 52**; 5,0 mg, 3,62 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

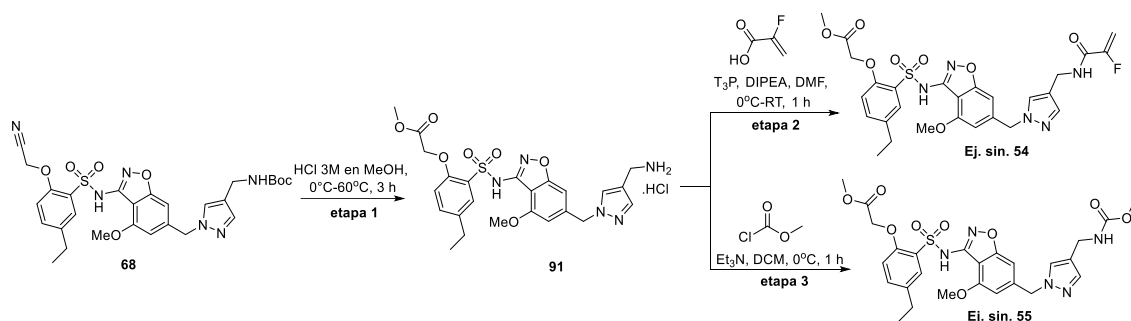
[1770] Síntesis de N-((1-((4-(difluorometoxi)-3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-

il)metil)propiolamida (ej. sin. 53)

[1771] A una solución agitada del compuesto **90** (0,13 g, 0,238 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron DIPEA (0,125 ml, 0,716 mmol), ácido propiónico **5** (0,033 g, 0,477 mmol) disuelto en DMF (2 ml) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,45 ml, 0,716 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título N-((1-((4-(difluorometoxi)-3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. **53**; 14 mg, 10,52 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 54-55

[1772] Esquema 35: metil 2-(4-etil-2-(N-(6-((4-((2-fluoroacrilamido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)fenoxi)acetato (ej. sin. **54**) y metil 2-(4-etil-2-(N-(4-metoxi-6-((4-(((metoxicarbonil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)fenoxi)acetato (ej. sin. **55**)



[1773] Síntesis de clorhidrato de metil 2-(2-(N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)-4-etilfenoxi)acetato (**91**)

[1774] A una solución agitada del compuesto **68** (0,22 g, 0,368 mmol) en MeOH (2,5 ml) se agregó HCl 3M en MeOH (2,45 ml, 7,360 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida y se codestiló con tolueno (2 x 10 ml). El precipitado sólido se lavó con Et₂O (2 x 10 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **91** (0,20 g, sal de HCl) como un sólido amarillo claro. LCMS calculada para C₂₄H₂₇N₅O₇S:529,16; encontrada: 530,93 (M+1).

[1775] Síntesis de metil 2-(4-etil-2-(N-(6-((4-((2-fluoroacrilamido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)fenoxi)acetato (ej. sin. **54**)

[1776] A una solución agitada del compuesto **91** (0,10 g, 0,176 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C se agregaron DIPEA (0,092 ml, 0,528 mmol) y ácido 2-fluoroacrílico **2** (31 mg, 0,352

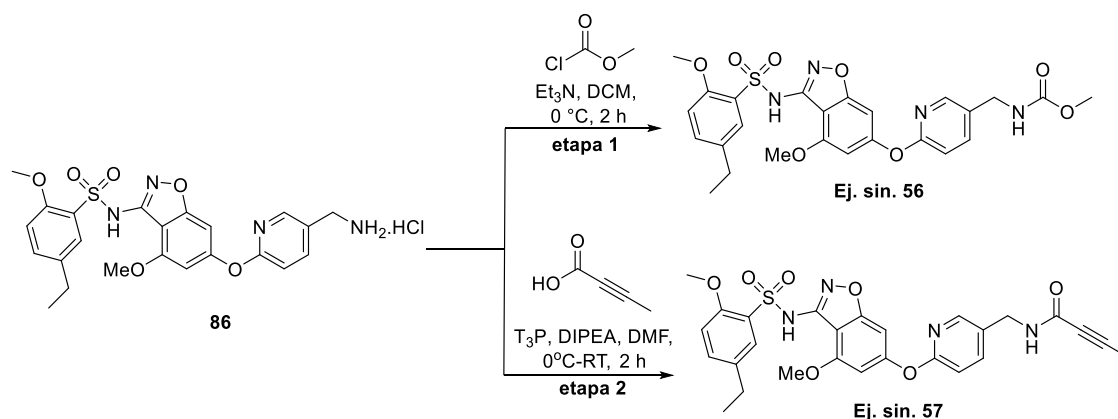
mmol), seguidos de 50 % de T₃P en EtOAc (0,335 ml, 0,528 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título metil 2-(4-etil-2-(N-(6-((4-((2-fluoroacrilamido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)fenoxi)acetato (ej. sin. 54; 8,0 mg, 7,54 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1777] Síntesis de metil 2-(4-etil-2-(N-(4-metoxi-6-((4-(((metoxicarbonil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)fenoxi)acetato (ej. sin. 55)

[1778] A una solución agitada del compuesto **91** (0,10 g, 0,176 mmol) en DCM (2 ml) se agregaron Et₃N (0,073 ml, 0,528 mmol) y metil cloroformiato (0,02 g, 0,212 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título metil 2-(4-etil-2-(N-(4-metoxi-6-((4-(((metoxicarbonil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)fenoxi)acetato (ej. sin. 55; 11 mg, 10,67 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 56-57

[1779] Esquema 36: metil ((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)metil)carbamato (ej. sin. 56) y N-((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)metil)but-2-inamida (ej. sin. 57)



[1780] Síntesis de metil ((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)metil)carbamato (ej. sin. 56)

[1781] A una solución agitada del compuesto **86** (0,10 g, 0,191 mmol) en DCM (1 ml) se

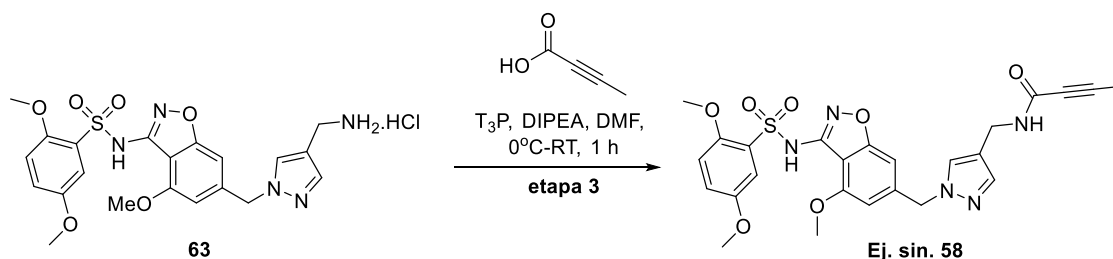
agregó Et₃N (0,053 ml, 0,382 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 min, seguido de la adición por goteo de metil cloroformiato (0,018 g, 0,191 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título metil ((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)metil)carbamato (**ej. sin. 56**; 4 mg, 3,84 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1782] Síntesis de N-((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)metil)but-2-inamida (ej. sin. 57**)**

[1783] A una solución agitada del compuesto **86** (0,09 g, 0,172 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron DIPEA (0,09 ml, 0,516 mmol), ácido but-2-inoico (21 mg, 0,258 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,21 g, 0,344 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título N-((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)metil)but-2-inamida (**ej. sin. 57**; 8 mg, 8,42 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 58

[1784] Esquema 37: síntesis de N-((1-((3-((2,5-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida (ej. sin. 58**)**

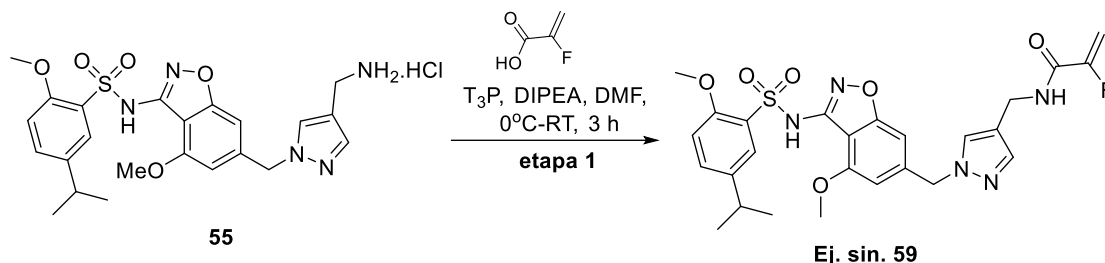


[1785] A una solución agitada del compuesto **63** (0,10 g, 0,196 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron DIPEA (0,0066 ml, 0,038 mmol), ácido but-2-inoico **5** (32 mg, 0,392 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,18 ml, 0,294 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título N-((1-((3-((2,5-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)but-2-inamida (**ej. sin. 58**; 16 mg,

15,23 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 59

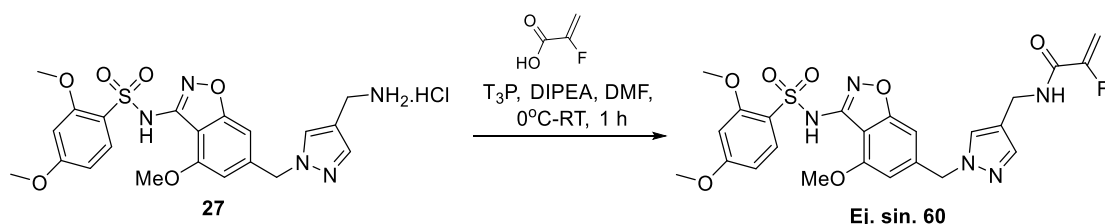
[1786] Esquema 38: síntesis de 2-fluoro-N-((1-((3-((5-isopropil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acrilamida (ej. sin. 59)



[1787] A una solución agitada del compuesto **55** (0,09 g, 0,172 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron DIPEA (0,09 ml, 0,516 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (30 mg, 0,344 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,328 ml, 0,516 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título 2-fluoro-N-((1-((3-((5-isopropil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acrilamida (**ej. sin. 59**; 23 mg, 23,93 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 60

[1788] Esquema 39: síntesis de N-((1-((3-((2,4-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 60)

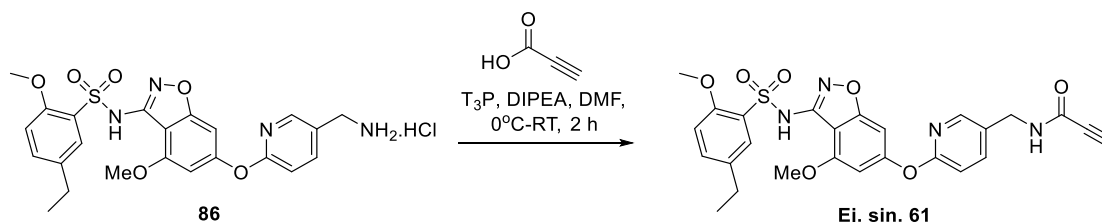


[1789] A una solución agitada del compuesto **60** (0,15 g, 0,294 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron DIPEA (0,15 ml, 0,882 mmol), ácido 2-fluoroacrílico **2** (52 mg, 0,588 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,560 ml, 0,882 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (80 % de EtOAc en hexano) para

obtener el compuesto del título *N*-((1-((3-((2,4-dimetoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 60**; 20 mg, 12,5 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 61

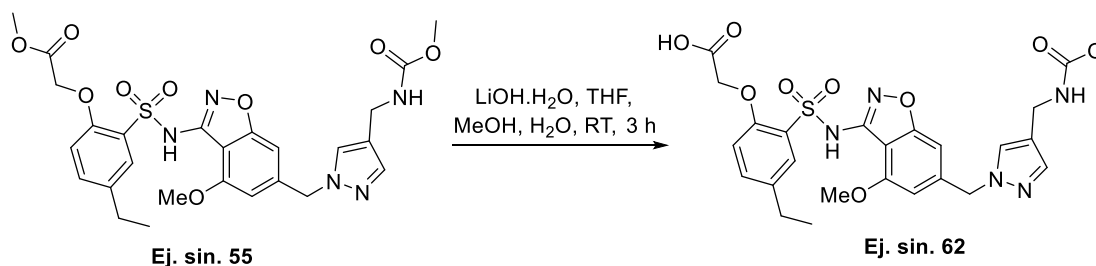
[1790] Esquema 40: síntesis de *N*-((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)metil)propiolamida (ej. sin. 61**)**



[1791] A una solución agitada del compuesto **86** (0,12 g, 0,230 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron ácido propiólico (24 mg, 0,345 mmol), DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,292 ml, 0,460 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título *N*-((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)metil)propiolamida (**ej. sin. 61**; 7 mg, 5,83 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 62

[1792] Esquema 41: síntesis de ácido 2-(4-etil-2-(*N*-(4-metoxi-6-((4-(((metoxicarbonil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoyl)fenoxi)acético (ej. sin. 62**)**

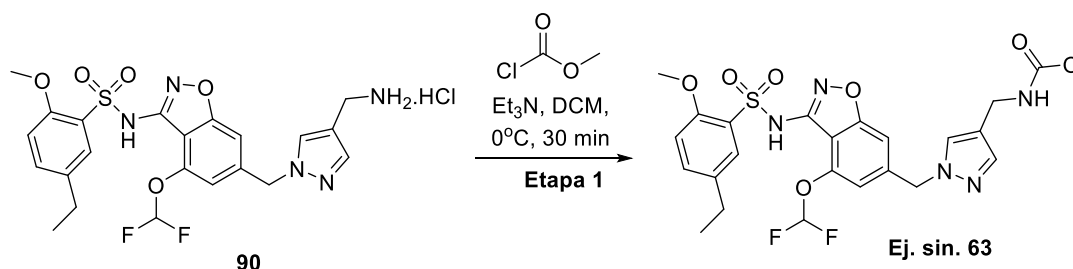


[1793] A una solución agitada del **ej. sin. 55** (5 mg, 0,008 mmol) en una mezcla de THF (0,5 ml), H₂O (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se agregó LiOH·H₂O (0,714 mg, 0,016 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en agua, se acidificó con ácido cítrico a pH 4-5 y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM (3 x 5 ml). La mezcla se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con *n*-pentano (10 ml) para obtener el compuesto del título ácido 2-(4-etil-2-(*N*-(4-

metoxi-6-((4-(((metoxicarbonil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoi)fenoxi)acético (ej. sin. 62; 4,5 mg, 93,75 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 63

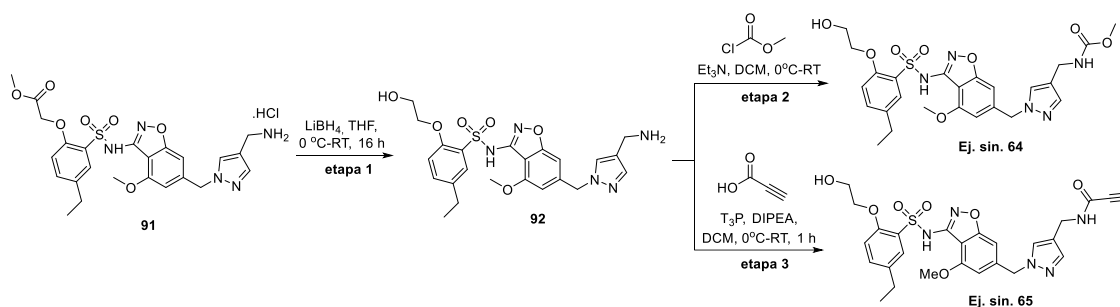
[1794] Esquema 42: síntesis de metil ((1-((4-(difluorometoxi)-3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 63)



[1795] A una solución agitada del compuesto **90** (0,13 g, 0,238 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron Et₃N (0,066 ml, 0,476 mmol) y metil carbonocloridato (22 mg, 0,238 mmol) en DCM (1 ml) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título metil ((1-((4-(difluorometoxi)-3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 63; 3 mg, 2,22 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 64-65

[1796] Esquema 43: síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-(2-hidroxietoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 64) y N-((1-((3-((5-etil-2-(2-hidroxietoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 65)



[1797] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-(2-hidroxietoxi)bencensulfonamida (92)

[1798] A una solución agitada del compuesto **91** (0,15 g, 0,265 mmol) en THF (5 ml) se

agregó una solución de LiBH₄ 2M en THF (0,39 ml, 0,795 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **92** (6 mg, 24,83 %) como un sólido amarillo claro. LCMS calculada para C₂₃H₂₇N₅O₆S: 501,17; encontrada: 502,26 (M+1).

[1799] Síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-(2-hidroxietoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 64)

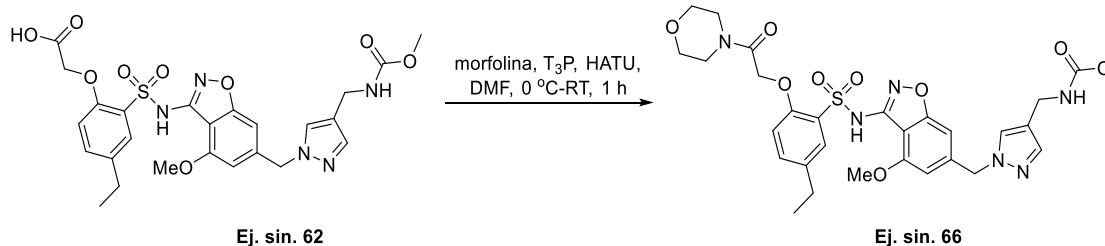
[1800] A una solución agitada del compuesto **92** (0,10 g, 0,185 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron Et₃N (0,077 ml, 0,557 mmol) y metil cloroformiato (0,03 g, 0,371 mmol) en DCM (0,50 ml) a 0 °C durante 1 h mientras se mantenía el pH a 7-8. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((5-etil-2-(2-hidroxietoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 64**, 8 mg, 3,04 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1801] Síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-(2-hidroxietoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 65)

[1802] A una solución agitada del compuesto **92** (0,10 g, 0,199 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron DIPEA (0,10 ml, 0,598 mmol), ácido propiólico (0,02 g, 0,398 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,38 ml, 0,598 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((5-etil-2-(2-hidroxietoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (**ej. sin. 65**; 5 mg, 4,44 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 66

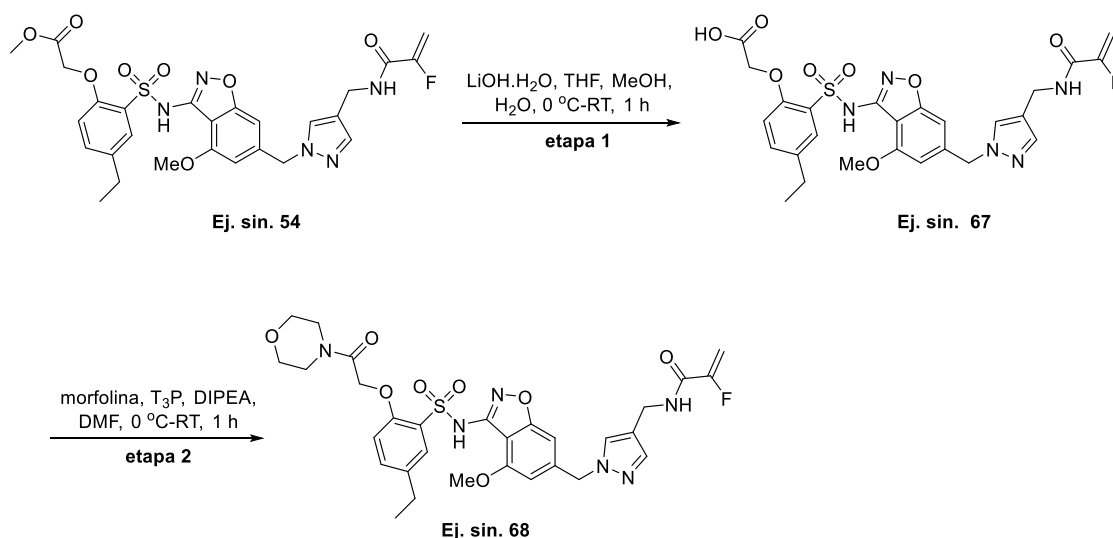
[1803] Esquema 44: síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-(2-morfolino-2-oxoetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 66)



[1804] A una solución agitada del **ej. sin. 62** (0,10 g, 0,174 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron DIPEA (0,091 ml, 0,523 mmol) y morfolina (0,03 g, 0,348 mmol), seguidas de 50 % de T₃P en EtOAc (0,33 ml, 0,523 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((5-etil-2-(2-morfolino-2-oxoetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 66**; 18 mg, 15,83 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 67-68

[1805] Esquema 45: síntesis de ácido 2-(4-etil-2-(N-(6-((4-((2-fluoroacrilamido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)fenoxi)acético (**ej. sin. 67**) y N-((1-((3-((5-etil-2-(2-morfolino-2-oxoetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 68**)



[1806] Síntesis de ácido 2-(4-etil-2-(N-(6-((4-((2-fluoroacrilamido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)fenoxi)acético (**ej. sin. 67**)

[1807] A una solución agitada del **ej. sin. 54** (0,20 g, 0,332 mmol) en una mezcla de THF:MeOH:H₂O (2:2:2; 6 ml) se agregó LiOH.H₂O (0,069 g, 1,662 mmol) a 0 °C. La mezcla

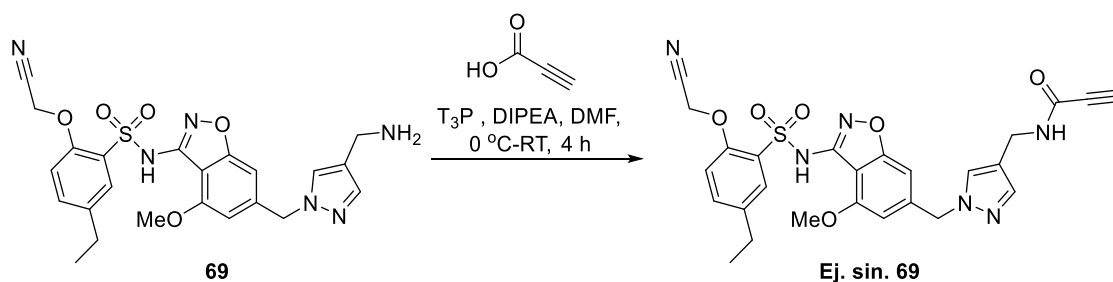
de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con agua helada y se acidificó con ácido cítrico a pH 4-5. La capa acuosa se extrajo con 10 % de MeOH en DCM, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un crudo (0,15 g). El crudo (30 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 2-(4-etil-2-(N-(6-((4-((2-fluoroacrilamido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoyl)fenoxi)acético (ej. sin. 67; 5,00 mg) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1808] Síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-(2-morfolino-2-oxoetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 68)

[1809] A una solución agitada del compuesto del ej. sin. 67 (0,10 g, 0,170 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron DIPEA (0,089 ml, 0,510 mmol), morfolina (0,029 g, 0,340 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,32 ml, 0,510 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((5-etil-2-(2-morfolino-2-oxoetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 68; 6 mg, 5,30 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 69

[1810] Esquema 46: síntesis de N-((1-((3-((2-(cianometoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 69)

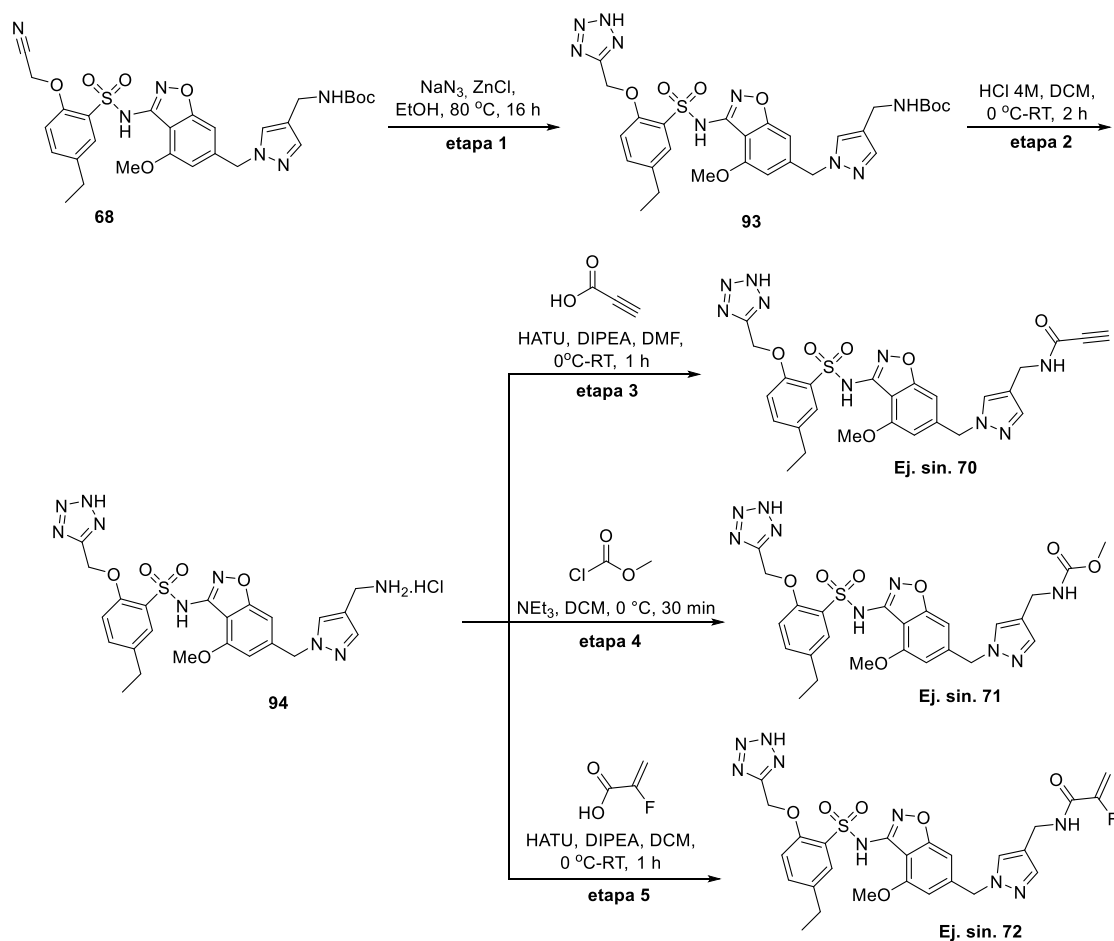


[1811] A una solución agitada del compuesto **69** (0,10 g, 0,187 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron DIPEA (0,098 ml, 0,562 mmol), ácido propiónico (0,026 g, 0,375 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,35 ml, 0,562 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((2-(cianometoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-

metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 69; 5 mg, 4,81 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 70-72

[1812] Esquema 47: síntesis de N-((1-((3-((2-((2H-tetrazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 70), síntesis de metil ((1-((3-((2-((2H-tetrazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 71) y N-((1-((3-((2-((2H-tetrazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 72)



[1813] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((2-((2H-tetrazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (93)

[1814] A una solución agitada del compuesto 68 (20 mg, 0,033 mmol) en EtOH (1 ml) se agregaron ZnCl_2 (6,8 mg, 0,050 mmol) y NaN_3 (3,2 mg, 0,050 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La

capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **93** (15 mg, 45,12 %) como un sólido amarillo. LCMS calculada para C₂₈H₃₃N₉O₇S: 639,22; encontrada: 640,20 (M+1).

[1815] Síntesis de clorhidrato de 2-((2H-tetrazol-5-il)metoxi)-N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etilbencensulfonamida (94)

[1816] A una solución agitada del compuesto **93** (0,15 g, 0,234 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (0,29 ml, 1,172 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con DCM, se codestiló con Et₂O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **94** (0,14 g, 73,10 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₃H₂₆ClN₉O₅S: 539,17; encontrada: 538,20 (M-1).

[1817] Síntesis de N-((1-((3-((2-((2H-tetrazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 70)

[1818] A una solución agitada del compuesto **94** (70 mg, 0,121 mmol) en DMF (4 ml) se agregaron DIPEA (0,063 ml, 0,364 mmol), ácido propiónico (0,01 g, 0,145 mmol) y HATU (0,072 g, 0,182 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((2-((2H-tetrazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (**ej. sin. 70**; 7 mg, 9,53 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1819] Síntesis de metil ((1-((3-((2-((2H-tetrazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 71)

[1820] A una solución agitada del compuesto **94** (60 mg, 0,104 mmol) en DCM (4 ml) se agregaron NEt₃ (0,029 ml, 0,208 mmol) y metil cloroformiato (12 mg, 0,125 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((2-((2H-tetrazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 71**; 5 mg, 7,98 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

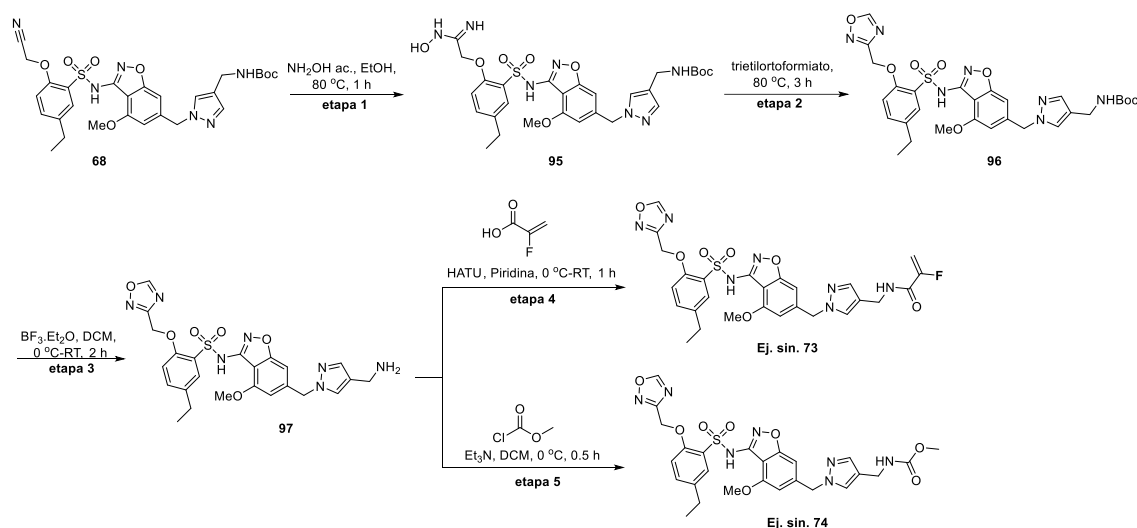
[1821] Síntesis de N-((1-((3-((2-((2H-tetrazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin.

72)

[1822] A una solución agitada del compuesto **94** (0,12 g, 0,208 mmol) en DCM (6 ml) se agregaron ácido 2-fluoroacrílico (0,02 g, 0,328 mmol), DIPEA (0,14 ml, 0,850 mmol) y HATU (0,16 g, 0,429 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((2-((2H-tetrazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 72**; 14,6 mg, 11,23 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 73-74

[1823] Esquema 48: síntesis de N-((1-((3-((2-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 73**) y metil ((1-((3-((2-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 74**)



[1824] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((5-etil-2-(2-(hidroxiamino)-2-iminoetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**95**)

[1825] A una solución agitada del compuesto **68** (0,30 g, 0,502 mmol) en EtOH (10 ml) se agregó 50 % de NH₂OH acuosa (0,49 ml, 16,361 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **95** (0,30 g, 94,75 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para

C₂₈H₃₅N₇O₈S: 629,23; encontrada: 630,30 (M+1).

[1826] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((2-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (96)

[1827] Una solución del compuesto **95** (0,30 g, 0,476 mmol) en trietilortoformiato (10 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **96** (0,30 g, 98,45 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₉H₃₃N₇O₈S: 639,21; encontrada: 638,30 (M-1).

[1828] Síntesis de 2-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etilbencensulfonamida (97)

[1829] A una solución agitada del compuesto **96** (0,28 g, 0,437 mmol) en DCM (50 ml) se agregó BF₃·Et₂O (0,50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida y se trituró con Et₂O para obtener el compuesto del título **97** (0,28 g, 67,58 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₄H₂₅N₇O₆S: 539,16; encontrada: 540,30 (M+1).

[1830] Síntesis de N-((1-((3-((2-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 73)

[1831] A una solución agitada de ácido 2-fluoroacrílico (0,02 g, 0,222 mmol) en piridina (5 ml) se agregaron HATU (0,14 g, 0,370 mmol) y el compuesto **97** (0,10 g, 0,185 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((2-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 73**; 48 mg, 41,95 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

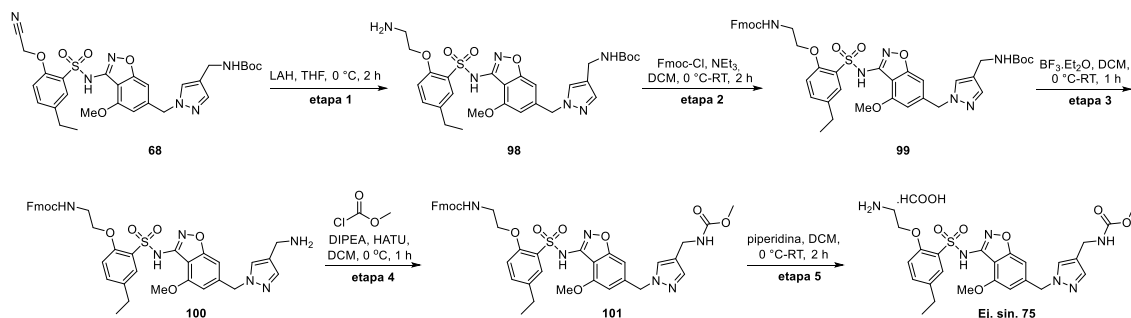
[1832] Síntesis de metil ((1-((3-((2-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 74)

[1833] A una solución agitada del compuesto **97** (0,10 g, 0,185 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron NEt₃ (0,05 ml, 0,370 mmol) y metil cloroformiato (0,01 g, 0,185 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica

combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((2-((1,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 74**; 4,00 mg, 3,50 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 75

[1834] Esquema 49: síntesis de metil ((1-((3-((2-(2-aminoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 75**)**



[1835] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((2-(2-aminoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (98**)**

[1836] A una solución agitada del compuesto **68** (1 g, 1,675 mmol) en THF (10 ml) se agregaron LAH 2M en THF (0,83 ml, 1,675 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NH₄Cl helado y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 5-10 % de MeOH/DCM para obtener el compuesto del título **98** (0,36 g, 27,72 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₈H₃₆N₆O₇S: 600,24; encontrada: 601,30 (M+1).

[1837] Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (2-(2-(N-(6-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)-4-etilfenoxi)etil)carbamato (99**)**

[1838] A una solución agitada del compuesto **98** (0,23 g, 0,382 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron NEt₃ (0,16 ml, 1,148 mmol) y Fmoc-Cl (0,12 g, 0,459 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se extrajo con DCM, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se trituroó con Et₂O para obtener el compuesto del título **99** (0,31 g, 65,92 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₄₃H₄₆N₆O₉S: 822,30; encontrada: 723,30 [(M-Boc)+1].

[1839] Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (2-(2-(N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)-4-etilfenoxi)etil)carbamato (100)

[1840] A una solución agitada del compuesto **99** (0,31 g, 0,376 mmol) en DCM (5 ml) se agregó BF₃.Et₂O (0,16 g, 0,565 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **100** (0,29 g, 31,95 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₃₈H₃₈N₆O₇S: 722,25; encontrada: 723,30 (M+1).

[1841] Síntesis de metil ((1-((3-((2-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (101)

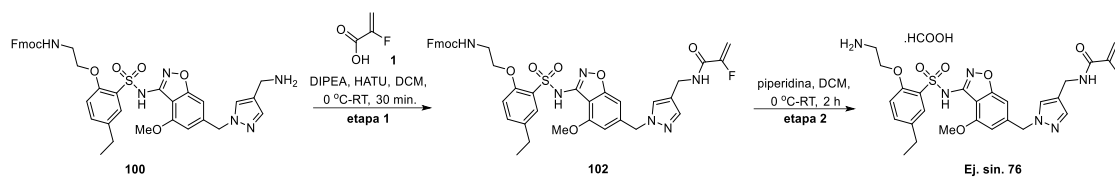
[1842] A una solución agitada del compuesto **100** (0,14 g, 0,193 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron NEt₃ (0,08 ml, 0,581 mmol) y metil cloroformiato (0,03 g, 0,387 mmol) en DCM (0,50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **101** (0,17 g, 49,34 %) como un sólido gomoso blancuzco. LCMS calculada para C₄₀H₄₀N₆O₉S: 780,26; encontrada: 781,30 (M+1).

[1843] Síntesis de metil ((1-((3-((2-(2-aminoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 75)

[1844] A una solución agitada del compuesto **101** (0,14 g, 0,179 mmol) en DCM (5 ml) se agregó piperidina (0,03 g, 0,358 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((2-(2-aminoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 75**; 6 mg, 5,89 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 76

[1845] Esquema 50: síntesis de N-((1-((3-((2-(2-aminoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 76)



[1846] Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (2-(4-etil-2-(N-(6-((2-fluoroacrilamido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoyl)fenoxi)etil)carbamato (102)

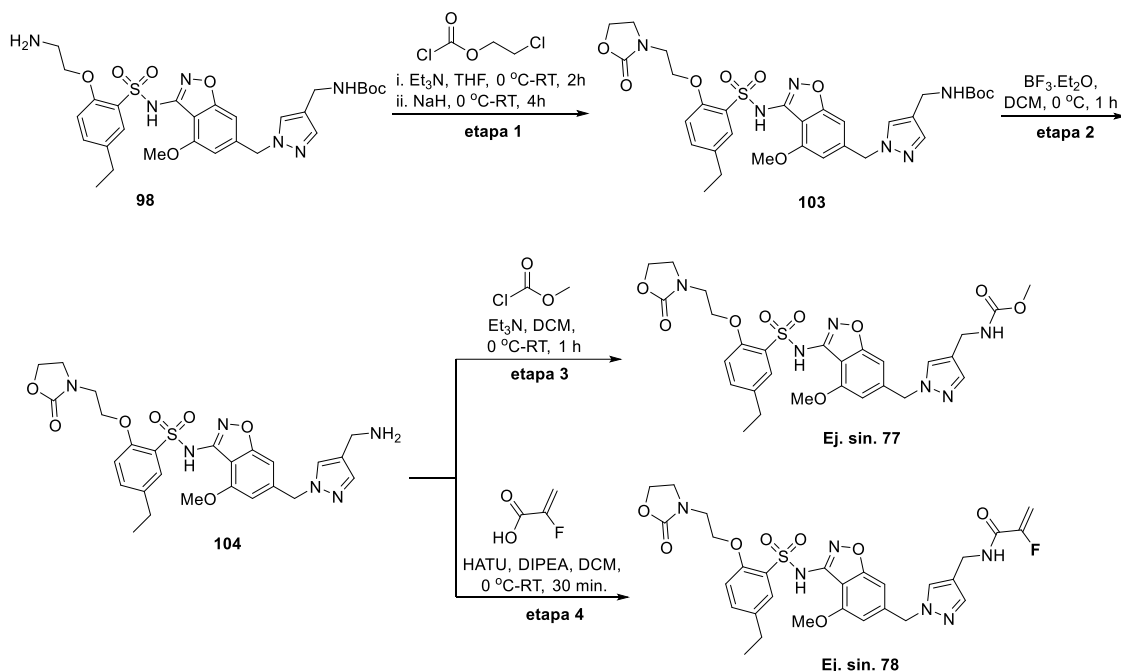
[1847] A una solución agitada de ácido 2-fluoroacrílico (0,03 g, 0,415 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron DIPEA (0,18 ml, 1,037 mmol) y HATU (0,11 g, 0,311 mmol), seguidos de la adición del compuesto **100** (0,15 g, 0,207 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **102** (0,20 g, 36,37 %) como un sólido gomoso marrón. LCMS calculada para C₄₁H₃₉FN₆O₈S: 794,25; encontrada: 795,40 (M+1).

[1848] Síntesis de N-((1-((3-((2-(2-aminoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 76)

[1849] A una solución agitada del compuesto **102** (0,15 g, 0,188 mmol) en DCM (5 ml) se agregó piperidina (0,03 g, 0,377 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((2-(2-aminoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. **76**; 12 mg, 11,07 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 77-78

[1850] Esquema 51: síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 77) y N-((1-((3-((5-etil-2-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 78)



[1851] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((5-etil-2-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (103**)**

[1852] A una solución agitada del compuesto **98** (0,30 g, 0,499 mmol) en THF (20 ml) se agregaron NEt_3 (0,27 ml, 1,997 mmol) y 2-cloroetil cloroformiato (0,10 g, 0,749 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de 60 % de NaH en aceite (0,19 g, 4,994 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 5-10 % de MeOH/DCM para obtener el compuesto del título **103** (0,19 g, 39,70 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 670,24; encontrada: 669,40 (M-1).

[1853] Síntesis de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etoxi)bencensulfonamida (104**)**

[1854] A una solución agitada del compuesto **103** (0,18 g, 0,268 mmol) en DCM (5 ml) se agregó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,15 g, 0,536 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituroó con Et_2O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **104** (0,20 g) como un sólido amarillo claro. LCMS calculada para

C₂₆H₃₀N₆O₇S: 570,19; encontrada: 571,40 (M+1).

[1855] Síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 77)

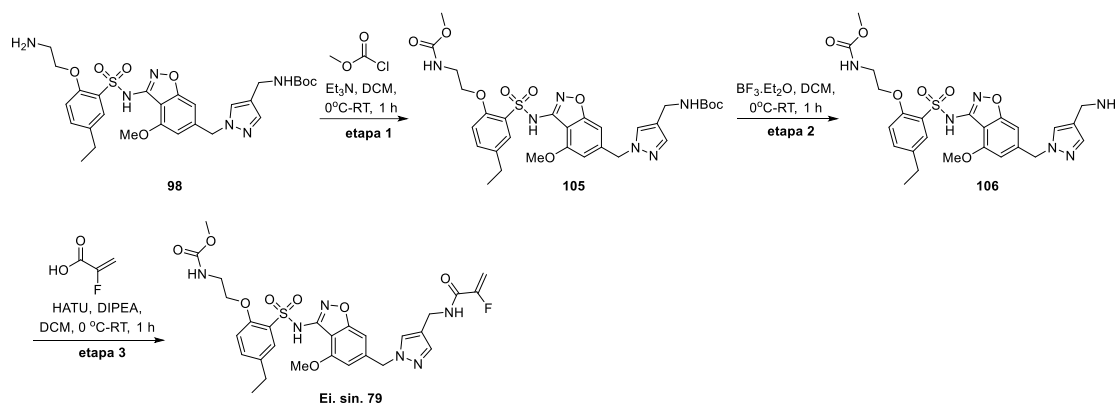
[1856] A una solución agitada del compuesto **104** (0,10 g, 0,175 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron NEt₃ (0,07 ml, 0,525 mmol) y metil cloroformiato (0,033 ml, 0,350 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((5-etil-2-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 77**; 24 mg, 22,94 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1857] Síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 78)

[1858] A una solución agitada de ácido 2-fluoroacrílico (0,028 g, 0,315 mmol) en DCM (1 ml) se agregaron DIPEA (0,13 ml, 0,788 mmol), HATU (0,09 g, 0,236 mmol) y **104** (0,09 g, 0,157 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((5-etil-2-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 78**; 15,5 mg, 15,22 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 79

[1859] Esquema 52: síntesis de metil (2-(4-etil-2-(N-(6-((4-((2-fluoroacrilamido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)fenoxi)etil)carbamato (ej. sin. 79)



[1860] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((5-etil-2-(2-((metoxicarbonil)amino)etoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (105)

[1861] A una solución agitada del compuesto **98** (0,20 g, 0,332 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron Et₃N (0,13 ml, 0,998 mmol) y metil cloroformiato (0,06 g, 0,665 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se trituroó con Et₂O para obtener el compuesto del título **105** (0,20 g, 75,30 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₃₀H₃₈N₆O₉S: 658,24; encontrada: 657,30 (M-1).

[1862] Síntesis de metil (2-(2-(N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)-4-etilfenoxi)etil)carbamato (106)

[1863] A una solución agitada del compuesto **105** (0,19 g, 0,288 mmol) en DCM (5 ml) se agregó BF₃·Et₂O (0,12 g, 0,432 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituroó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **106** (0,15 g, 80,81 %) como un sólido gomoso blancuzco. LCMS calculada para C₂₅H₃₀N₆O₇S: 558,19; encontrada: 559,30 (M+1).

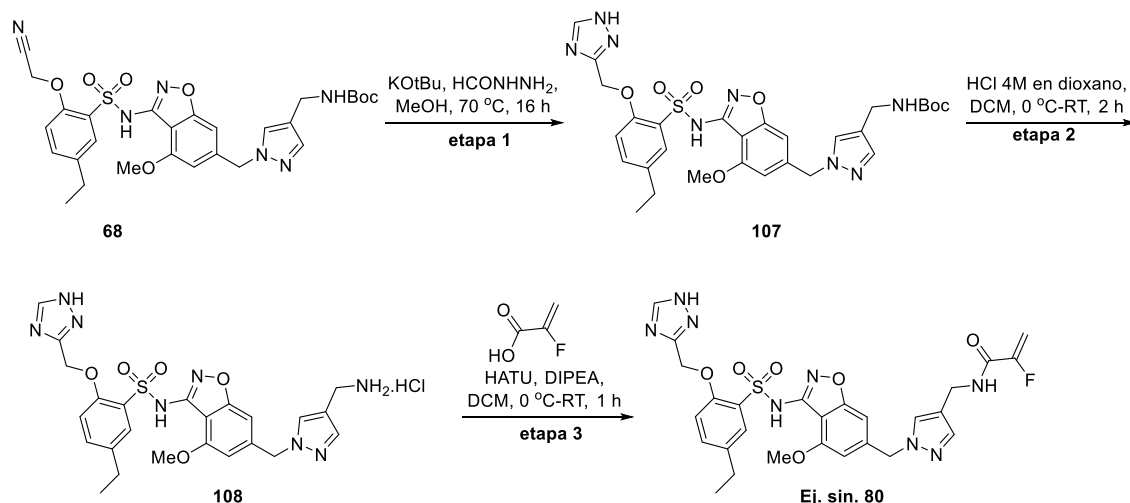
[1864] Síntesis de metil (2-(4-etil-2-(N-(6-((4-((2-fluoroacrilamido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)fenoxi)etil)carbamato (ej. sin. 79)

[1865] A una solución agitada de ácido 2-fluoroacrílico (0,04 g, 0,465 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron DIPEA (0,20 ml, 1,163 mmol), HATU (0,13 g, 0,349 mmol) y el compuesto **106** (0,13 g, 0,232 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil (2-(4-etil-2-(N-(6-((4-((2-fluoroacrilamido)metil)-1H-

pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)fenoxi)etil)carbamato (ej. sin. 79; 8 mg, 5,38 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 80

[1866] Esquema 53: síntesis de N-((1-((3-((2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 80)



[1867] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (106)

[1868] A una solución agitada del compuesto **68** (0,20 g, 0,335 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó KOtBu (0,04 g, 0,402 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de HCONHNH₂ (0,10 g, 1,675 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 7-11 % de MeOH/DCM para obtener el compuesto del título **107** (0,135 g, 59,26 %) como un semisólido marrón. LCMS calculada para C₂₉H₃₄N₈O₇S: 638,23; encontrada: 639,20 (M+1).

[1869] Síntesis de clorhidrato de 2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etilbencensulfonamida (108)

[1870] A una solución agitada del compuesto **107** (0,13 g, 0,203 mmol) en DCM (3 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (0,50 ml, 2,035 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituroó con Et₂O para obtener el

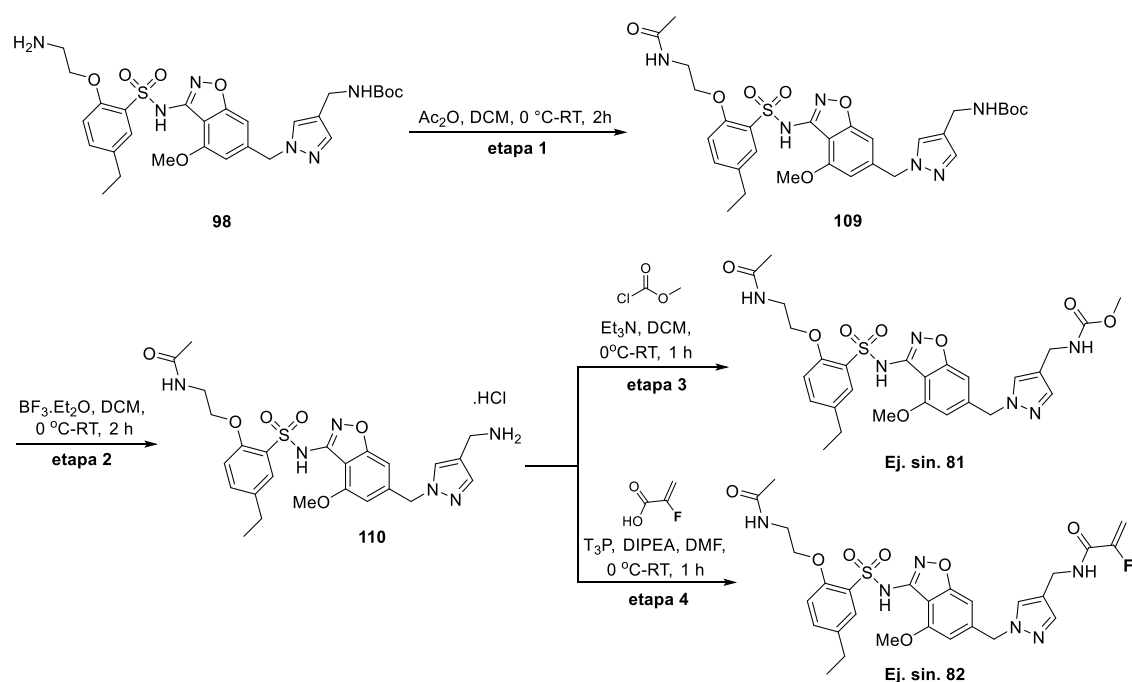
compuesto del título **108** (0,11 g, 93,06 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₄H₂₆N₈O₅S: 538,17; encontrada: 539,20 (M+1).

[1871] Síntesis de N-((1-((3-((2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 80)

[1872] A una solución agitada del compuesto **108** (0,10 g, 0,1739 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron DIPEA (0,09 ml, 0,521 mmol), HATU (0,10 g, 0,260 mmol) y ácido 2-fluoroacrílico (0,01 g, 0,208 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 80**; 26 mg, 23,89 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 81-82

[1873] Esquema 54: síntesis de metil ((1-((3-((2-(2-acetamidoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 81) y N-((1-((3-((2-(2-acetamidoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 82)



[1874] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((2-(2-acetamidoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (109)

[1875] A una solución agitada del compuesto **98** (0,22 g, 0,366 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron trietilamina (0,14 ml, 1,098 mmol) y Ac₂O (0,07 ml, 0,732 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH/DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O para obtener el compuesto del título **109** (0,18 g, 70,94 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₃₀H₃₈N₆O₈S: 642,25; encontrada: 643,40 (M+1).

[1876] Síntesis de N-(2-(2-(N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)sulfamoil)-4-etilfenoxi)etil)acetamida (110)

[1877] A una solución agitada del compuesto **109** (0,18 g, 0,280 mmol) en DCM (2 ml) se agregó BF₃·Et₂O (0,11 g, 0,420 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **110** (0,17 g, 99,58 %) como un sólido amarillo claro. LCMS calculada para C₂₅H₃₀N₆O₆S: 542,19; encontrada: 543,30 (M+1).

[1878] Síntesis de metil ((1-((3-((2-(2-acetamidoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 81)

[1879] A una solución agitada del compuesto **110** (0,08 g, 0,138 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron NEt₃ (0,057 ml, 0,414 mmol) y metil cloroformiato (0,026 g, 0,276 mmol) en DCM (0,50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((2-(2-acetamidoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 81**; 18 mg, 21,60 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

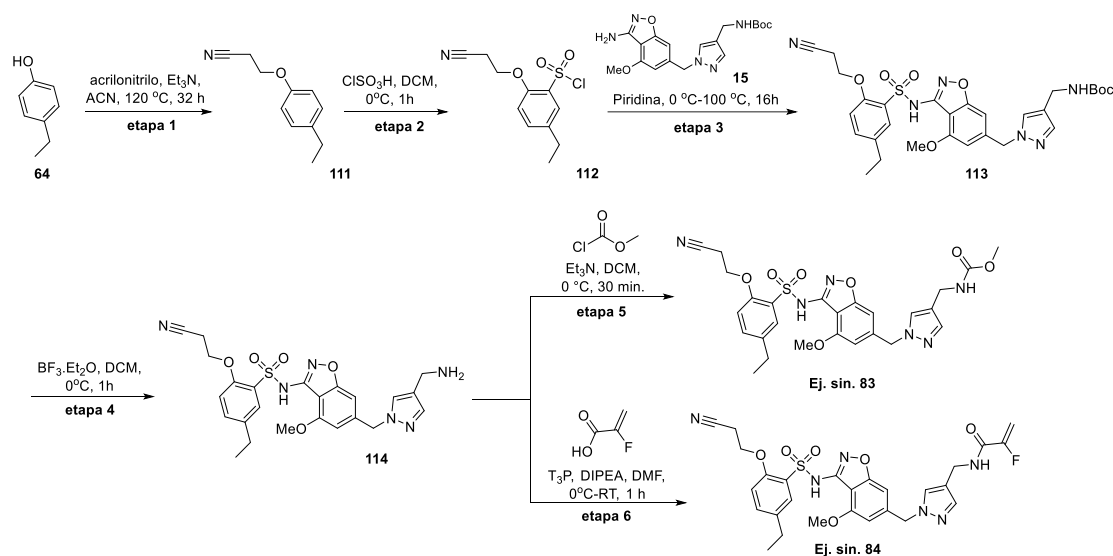
[1880] Síntesis de N-((1-((3-((2-(2-acetamidoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 82)

[1881] A una solución agitada del compuesto **110** (0,10 g, 0,172 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron DIPEA (0,09 ml, 0,518 mmol), ácido 2-fluoroacrílico **2** (0,03 g, 0,345 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,32 ml, 0,518 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la

mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((2-(2-acetamidoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 82; 18 mg, 16,85 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 83-84

[1882] Esquema 55: síntesis de metil ((1-((3-((2-(2-cianoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 83) y N-((1-((3-((2-(2-cianoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 84)



[1883] Síntesis de 3-(4-etilfenoxi)propanonitrilo (111)

[1884] A una solución agitada del compuesto **64** (2 g, 16,370 mmol) en ACN (10 ml) se agregó Et₃N (27,40 ml, 196,447 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, seguido de la adición de acrilonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 32 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1M. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **111** (1,54 g, 21,49 %) como un líquido marrón. LCMS calculada para C₁₁H₁₃NO: 175,10; encontrada: 176,20 (M+1).

[1885] Síntesis de cloruro de 2-(2-cianoetoxi)-5-etilbencensulfonilo (112)

[1886] A una solución agitada del compuesto **111** (1,30 g, 7,418 mmol) en DCM (10 ml) se agregó ClSO₃H (1,49 ml, 22,256 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C

durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 20-25 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **112** (0,80 g) como un líquido de color amarillo pálido.

[1887] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((2-(2-cianoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (113)

[1888] A una solución agitada del compuesto **15** (0,50 g, 1,339 mmol) en piridina (5 ml) se agregó el compuesto **112** (0,54 ml, 2,008 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida, se codestiló con tolueno y se secó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 80-90 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **113** (0,35 g, 38,91 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₉H₃₄N₆O₇S: 610,22; encontrada: 611,30 (M+1).

[1889] Síntesis de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-(2-cianoetoxi)-5-etilbencensulfonamida (114)

[1890] A una solución agitada del compuesto **113** (0,20 g, 0,327 mmol) en DCM (10 ml) se agregó BF₃.Et₂O (0,069 g, 0,491 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituroó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **114** (0,15 g, 69,28 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₄H₂₆N₆O₅S: 510,17; encontrada: 511,30 (M+1).

[1891] Síntesis de metil ((1-((3-((2-(2-cianoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 83)

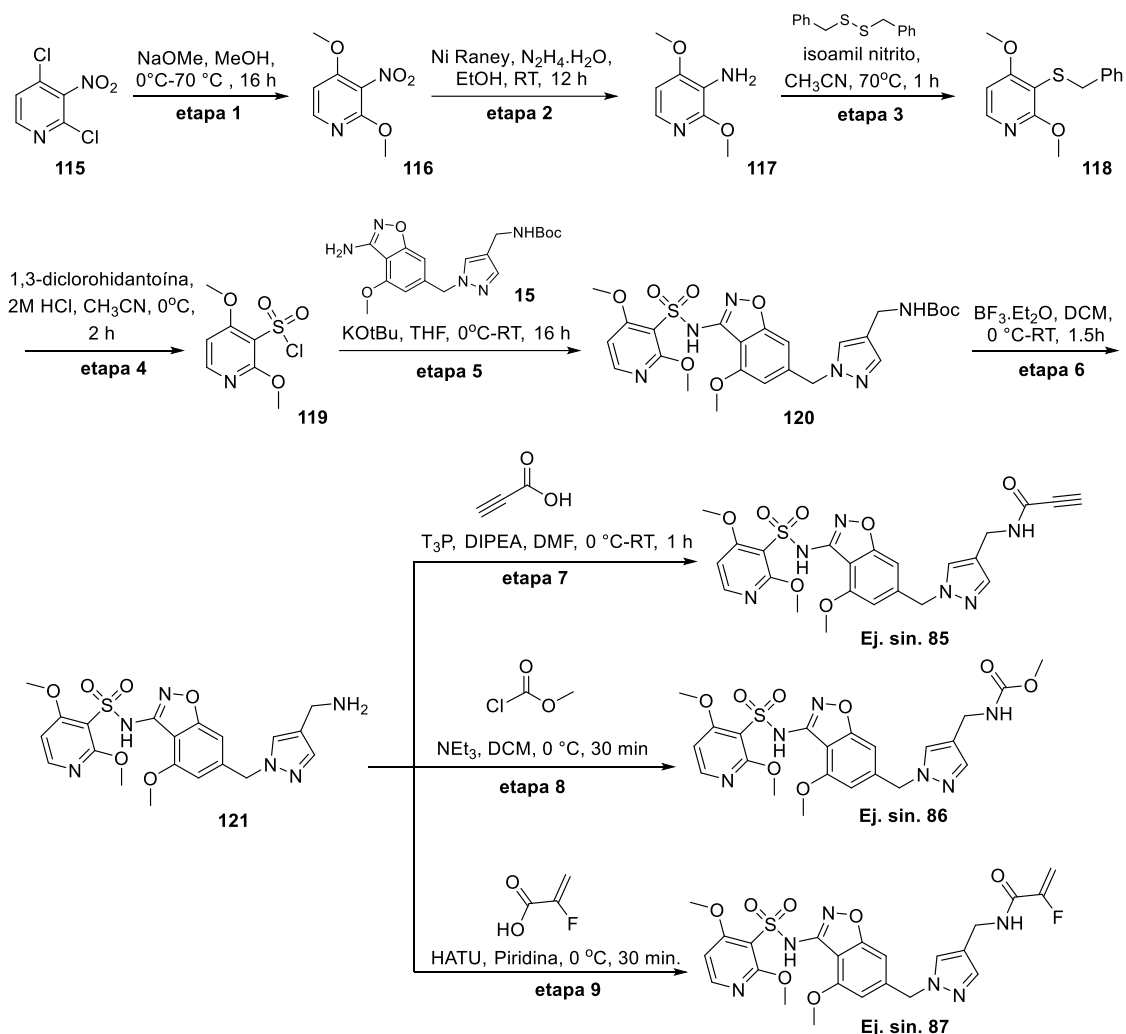
[1892] A una solución agitada del compuesto **114** (0,15 g, 0,293 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron Et₃N (0,12 ml, 0,881 mmol) y metil cloroformiato (0,033 g, 0,352 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((2-(2-cianoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 83**; 70 mg, 41,24 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1893] Síntesis de N-((1-((3-((2-(2-cianoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 84)

[1894] A una solución agitada del compuesto **114** (0,08 g, 0,156 mmol) en DMF (4 ml) se agregaron DIPEA (0,08 g, 0,470 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (0,029 g, 0,313 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,29 g, 0,470 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((2-(2-cianoetoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. **84**; 70 mg, 69,86 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 85-87

[1895] Esquema 56: síntesis de N-((1-((3-((2,4-dimetoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. **85**), síntesis de metil ((1-((3-((2,4-dimetoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. **86**) y N-((1-((3-((2,4-dimetoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. **87**)



[1896] Síntesis de 2,4-dimetoxi-3-nitropiridina (**116**)

[1897] A una solución agitada del compuesto **115** (5 g, 25,909 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó NaOMe (7,14 g, 129,547 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida, se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **116** (4,70 g, 64,03 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₇H₈N₂O₄: 184,05; encontrada: 185,10 (M+1).

[1898] Síntesis de 2,4-dimetoxipiridin-3-amina (**117**)

[1899] A una solución agitada del compuesto **116** (4,80 g, 26,065 mmol) en EtOH (40 ml) se agregaron níquel Raney (0,78 g, 9,122 mmol) y una solución de hidrazina 1M en THF (5,99 ml, 5,99 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **117** (3,90 g, 96,08 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para

C₇H₁₀N₂O₂: 154,07; encontrada: 155,10 (M+1).

[1900] Síntesis de 3-(benciltio)-2,4-dimetoxipiridina (118)

[1901] A una solución agitada del compuesto **117** (3 g, 19,459 mmol) en ACN (30 ml) se agregó 1,2-dibencildisulfano (5,60 g, 22,76 mmol), seguido de la adición de nitrito de isoamilo (6,30 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 30 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **118** (1,40 g, 26,70 %) como un líquido marrón claro. LCMS calculada para C₁₄H₁₅NO₂S: 261,08; encontrada: 262,10 (M+1).

[1902] Síntesis de cloruro de 2,4-dimetoxipiridin-3-sulfonilo (119)

[1903] A una solución agitada del compuesto **118** (1,30 g, 4,974 mmol) en ACN (52 ml), H₂O (1,30 ml) y AcOH (2,60 ml) se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (2 g, 9,948 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **119** (1 g, 84,59 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₇H₈ClNO₄S: 236,99; encontrada: 238,0 (M+1).

[1904] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((2,4-dimetoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (120)

[1905] A una solución agitada del compuesto **15** (0,40 g, 1,071 mmol) en THF seco (10 ml) se agregó KO^tBu 1M en THF (3,21 g, 3,213 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición del compuesto **119** (0,38 g, 1,606 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N para ajustar el pH ~ 6 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **120** (0,30 g, 46,30 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₅H₃₀N₆O₈S: 574,18, encontrada: 519,10 [(M-tBu)+1].

[1906] Síntesis de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxipiridin-3-sulfonamida (121)

[1907] A una solución agitada del compuesto **120** (0,25 g, 0,435 mmol) en DCM (10 ml) se agregó BF₃.Et₂O (0,24 g, 0,870 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 1,5 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **121** (0,20 g, 93,02 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₀H₂₂N₆O₆S: 474,13, encontrada: 473,20 (M-1).

[1908] Síntesis de N-((1-((3-((2,4-dimetoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (ej. sin. 85)

[1909] A una solución agitada del compuesto **121** (0,10 g, 0,210 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron DIPEA (0,11 ml, 0,632 mmol), ácido propiónico (0,029 g, 0,421 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,40 ml, 0,632 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((2,4-dimetoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)propiolamida (**ej. sin. 85**; 4,00 mg, 3,46 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1910] Síntesis de metil ((1-((3-((2,4-dimetoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 86)

[1911] A una solución agitada del compuesto **121** (0,10 g, 0,210 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron metil cloroformiato (0,019 g, 0,210 mmol) y NEt₃ (0,058 ml, 0,421 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((2,4-dimetoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 86**; 18 mg, 16,04 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

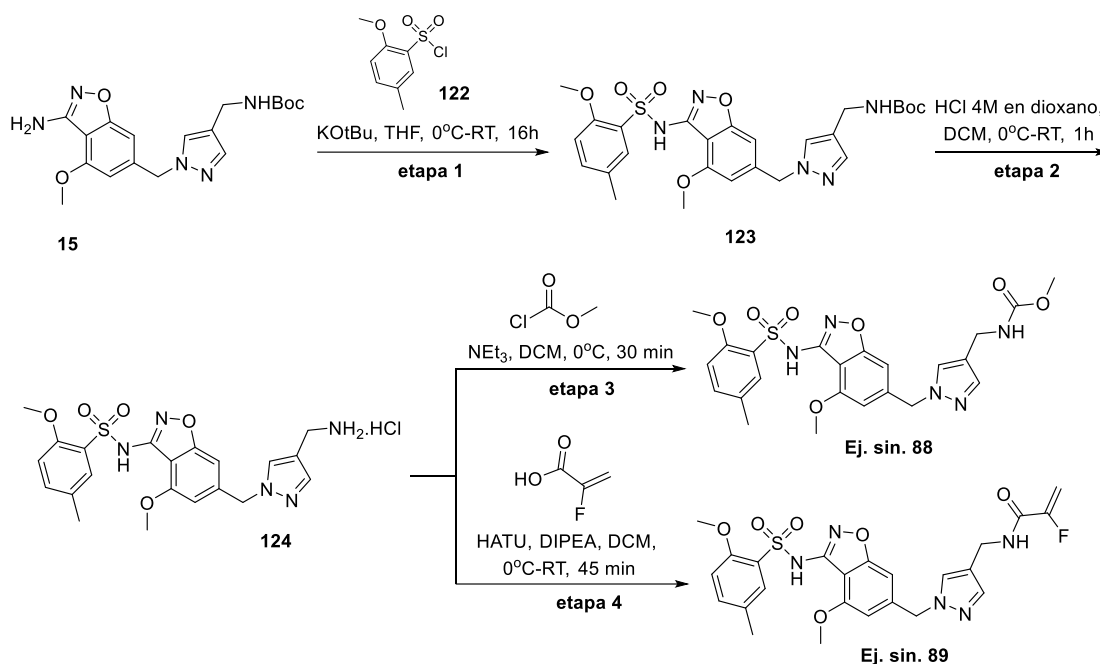
[1912] Síntesis de N-((1-((3-((2,4-dimetoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 87)

[1913] A una solución agitada del compuesto **121** (0,10 g, 0,210 mmol) en piridina (5 ml) se agregaron ácido 2-fluoroacrílico (0,02 g, 0,252 mmol) y HATU (0,16 g, 0,421 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((2,4-dimetoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-

2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 87**; 9 mg, 7,78 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 88-89

[1914] Esquema 57: síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 88**) y 2-fluoro-N-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acrilamida (**ej. sin. 89**)**



[1915] Síntesis de ter-butil ((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (123**)**

A una solución agitada del compuesto **15** (0,50 g, 1,339 mmol) en THF (15 ml) se agregó KOtBu 1M en THF (1 ml, 4,017 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición del compuesto **122** (0,44 g, 2,008 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 90-92 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **123** (0,30 g, 34,55 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₆H₃₁N₅O₇S: 557,19; encontrada: 556,30 (M-1).

[1916] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxi-5-metilbencensulfonamida (124**)**

[1917] A una solución agitada del compuesto **123** (0,30 g, 0,538 mmol) en DCM (3 ml) se

agregó HCl 4M en dioxano (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituro con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **124** (0,25 g, 69,61 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₁H₂₃N₅O₅S: 457,14; encontrada: 456,10 (M-1).

[1918] Síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 88)

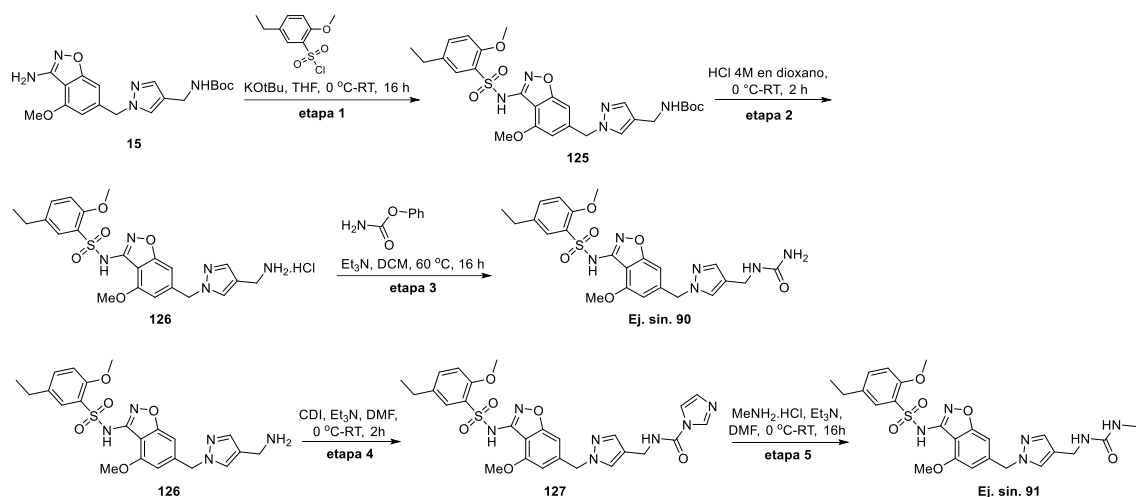
[1919] A una solución agitada del compuesto **124** (0,12 g, 0,243 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron NEt₃ (0,16 ml, 1,216 mmol) y metil cloroformiato (0,027 g, 0,292 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 88**; 24 mg, 18,79 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1920] Síntesis de 2-fluoro-N-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acrilamida (ej. sin. 89)

[1921] A una solución agitada del compuesto **124** (0,10 g, 0,202 mmol) en DCM (2 ml) se agregaron DIPEA (0,17 ml, 1,012 mmol), ácido 2-fluoroacrilico (0,036 g, 0,404 mmol) y HATU (0,12 g, 0,303 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 2-fluoro-N-((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acrilamida (**ej. sin. 89**; 33 mg, 30,49 %) como un sólido amarillo. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 90-91

[1922] Esquema 58: síntesis de 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(ureidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 90) y 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-((3-metilureido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 91)



[1923] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (125)

[1924] A una solución agitada del compuesto **15** (2 g, 5,356 mmol) en THF (40 ml) se agregó KOtBu 1M en THF (16,06 ml, 16,068 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 5-etil-2-metoxibencensulfonilo (1,88 g, 8,034 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 70-72 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **125** (1,20 g, 31,35 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₇H₃₃N₅O₇S: 571,21; encontrada: 572,68 (M+1).

[1925] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (126)

[1926] A una solución agitada del compuesto **125** (0,35 g, 0,528 mmol) en DCM (6 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (1,53 ml, 6,122 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **126** (0,29 g, 82,99 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₂H₂₅N₅O₅S: 471,16; encontrada: 470,20 (M-1).

[1927] Síntesis de 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(ureidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 90)

[1928] A una solución agitada del compuesto **126** (0,10 g, 0,196 mmol) en THF (3 ml) se agregaron fenil carbamato (32 mg, 0,236 mmol) y NEt₃ (0,08 ml, 0,590 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se acidificó con ácido

cítrico saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-(ureidometil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (**ej. sin. 90**; 21 mg, 19,92 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1929] Síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-imidazol-1-carboxamida (127)

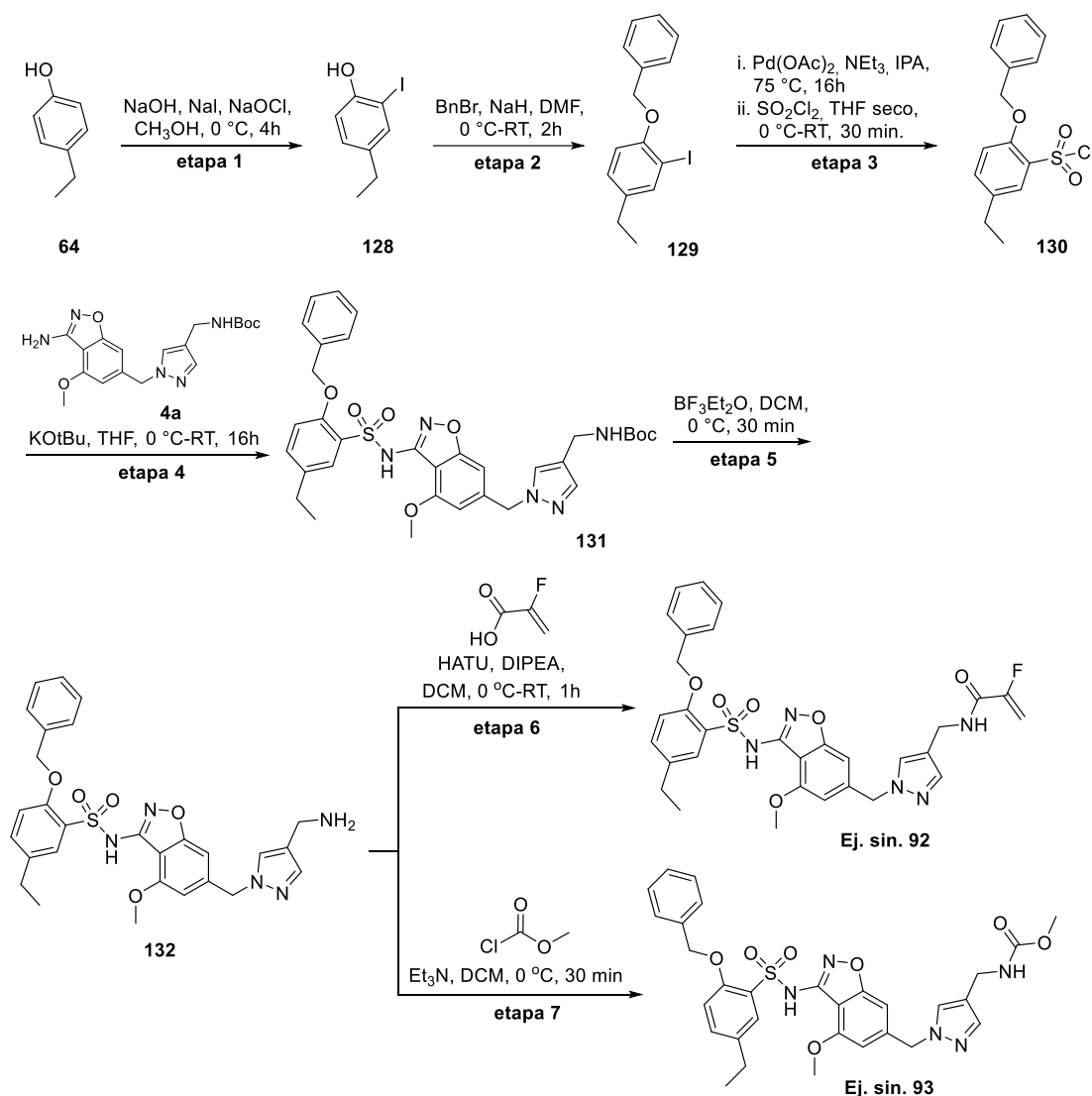
[1930] A una solución agitada del compuesto **126** (0,13 g, 0,255 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron Et₃N (0,07 ml, 0,511 mmol) y CDI (0,06 g, 0,383 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se acidificó con ácido cítrico saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 7-12 % de MeOH/DCM para obtener el compuesto del título **127** (0,11 g, 69,84 %) como un sólido gomoso marrón. LCMS calculada para C₂₆H₂₇N₇O₆S: 565,17; encontrada: 566,30 (M+1).

[1931] Síntesis de 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-((3-metilureido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (ej. sin. 91)

[1932] A una solución agitada del compuesto **127** (0,10 g, 0,176 mmol) en DMF (2 ml) se agregó Et₃N (0,07 ml, 0,530 mmol), seguido de la adición de MeNH₂.HCl (0,01 g, 0,212 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se acidificó con ácido cítrico saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((4-((3-metilureido)metil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (**ej. sin. 91**; 5,00 mg, 5,29 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 92-93

[1933] Esquema 59: síntesis de N-((1-((3-((2-(benciloxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 92) y metil ((1-((3-((2-(benciloxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 93)



[1934] Síntesis de 4-etil-2-yodofenol (128)

[1935] A una solución del compuesto **64** (5 g, 40,926 mmol) en MeOH (50 ml) se agregaron NaI (18,58 g, 122,779 mmol) y NaOH (3,91 g, 94,949 mmol), seguidos de NaOCl (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con 10 % de Na₂S₂O₃, se acidificó con HCl 2N hasta pH ~ 6-5 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 0-5 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **128** (8,90 g, 71 %) como un líquido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₈H₉IO: 247,97; encontrada: 247 (M-1).

[1936] Síntesis de 1-(benciloxi)-4-etil-2-yodobenceno (129)

[1937] A una solución agitada del compuesto **128** (4 g, 16,125 mmol) en DMF (35 ml) se agregaron 60 % de NaH en aceite (1,28 g, 32,250 mmol) y bromuro de bencilo (3,30 g, 19,350 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 4 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **129** (3,0 g, 37,40 %) como un aceite marrón. LCMS calculada para C₁₅H₁₅IO: 338,02; encontrada: 339,30 (M+1).

[1938] Síntesis de cloruro de 2-(benciloxi)-5-etilbencensulfonilo (130)

[1939] A una solución agitada de 1-(benciloxi)-4-etil-2-yodobenceno **129** (0,32 g, 0,946 mmol) en IPA (6 ml) se agregaron NEt₃ (0,39 ml, 2,838 mmol), di(1-adamantil)-n-butilfosfina (0,02 g, 0,075 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1,4-dio-1,4-disulfonato (0,13 g, 0,567 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min, seguido de la adición de Pd(OAc)₂ (0,01 g, 0,047 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el crudo se disolvió en THF seco (6 ml) y se agregó SO₂Cl₂ (0,23 ml, 2,839 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NH₄Cl, se extrajo con DCM y se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 2-(benciloxi)-5-etilbencensulfonilo **130** (0,28 g, 95,23 %). El crudo se utilizó en la siguiente reacción.

[1940] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((2-(benciloxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (131)

[1941] A una solución agitada del compuesto **15** (0,45 g, 1,205 mmol) en THF (6 ml) se agregó KOtBu 1M en THF (3,61 ml, 3,615 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 10 min, seguido de la adición del compuesto **130** (0,44 g, 1,446 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 68-78 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **131** (0,40 g, 48,88 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₃₃H₃₇N₅O₇S: 647,24; encontrada: 646,30 (M-1).

[1942] Síntesis de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-(benciloxi)-5-etilbencensulfonamida (132)

[1943] A una solución agitada del compuesto **131** (0,30 g, 0,463 mmol) en DCM (6 ml) se agregó BF₃.Et₂O (0,17 ml, 0,694 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró

a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **132** (0,22 g, 79,10 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₈H₂₉N₅O₅S: 547,19; encontrada: 546,30 (M-1).

[1944] Síntesis de N-((1-((3-((2-(benciloxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 92)

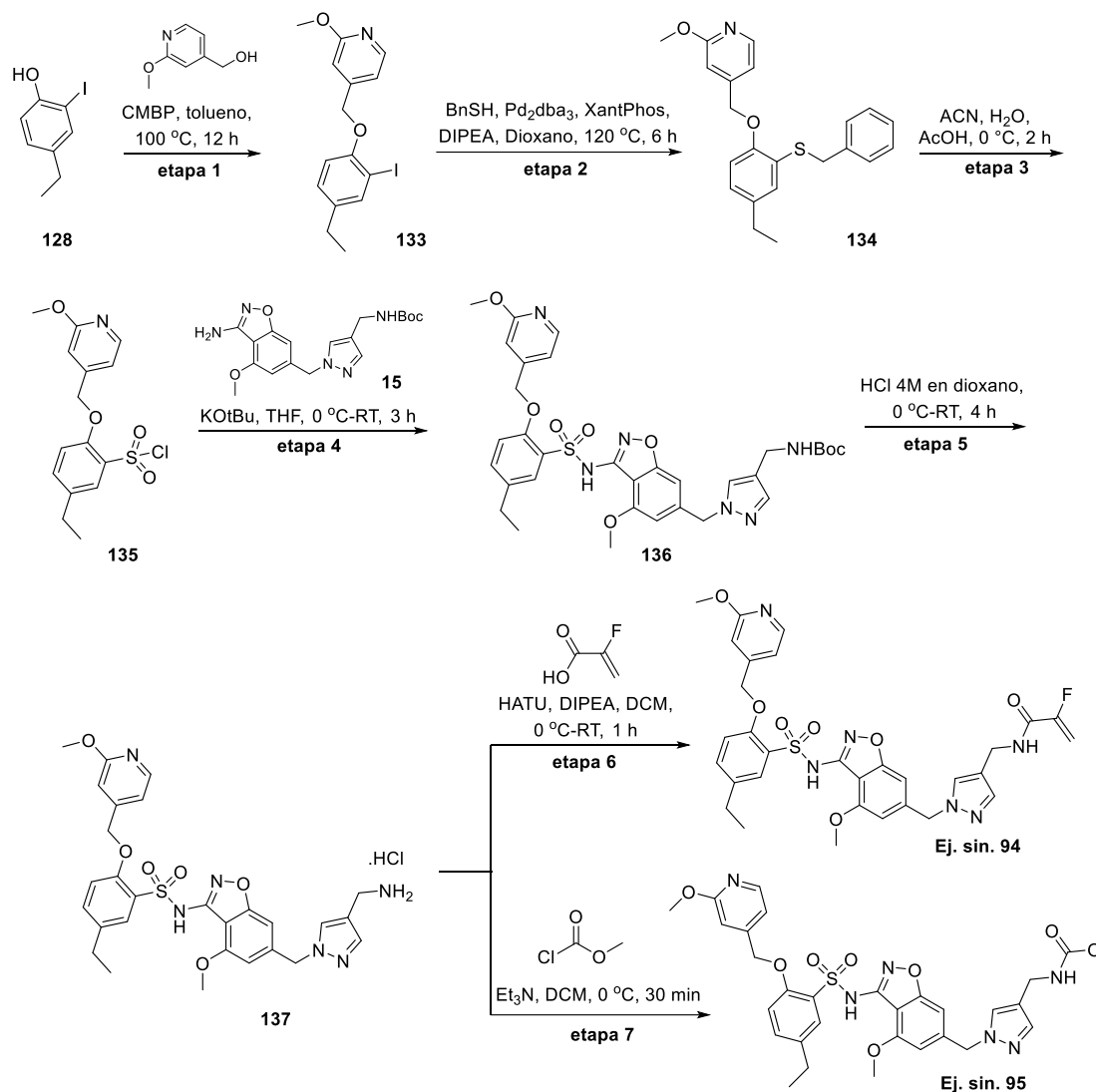
[1945] A una solución agitada del compuesto **132** (0,11 g, 0,20 mmol) en DCM (4 ml) se agregaron ácido 2-fluoroacrílico (0,02 g, 0,241 mmol), DIPEA (0,10 ml, 0,602 mmol) y HATU (0,11 g, 0,301 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((2-(benciloxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 92**; 16 mg, 12,81 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1946] Síntesis de metil ((1-((3-((2-(benciloxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 93)

[1947] A una solución agitada del compuesto **132** (0,10 g, 0,182 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron NEt₃ (0,07 ml, 0,547 mmol) y metil cloroformiato (0,02 g, 0,219 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((2-(benciloxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 93**; 48 mg, 42,32 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 94-95

[1948] Esquema 60: síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 94) y metil ((1-((3-((5-etil-2-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 95)



[1949] Síntesis de 4-((4-etil-2-yodofenoxi)metil)-2-metoxipiridina (**133**)

[1950] A una solución agitada del compuesto **128** (10 g, 40,312 mmol) en tolueno (100 ml) se agregaron (2-metoxipiridin-4-il)metanol (6,73 g, 48,375 mmol) y (cianometilen)tributilfosforano (12,03 g, 48,375 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se extrajo con DCM y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 10-15 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **133** (4,50 g, 27,48 %) como un líquido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₁₅H₁₆INO₂: 369,02; encontrada: 370 (M+1).

[1951] Síntesis de 4-((2-(benciltio)-4-etilfenoxi)metil)-2-metoxipiridina (**134**)

[1952] A una solución agitada del compuesto **133** (4,50 g, 12,18 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se agregaron DIPEA (4,76 ml, 26,81 mmol), bencil mercaptano (1,51 g, 12,18 mmol) y XantPhos (0,56 g, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10

min, seguido de la adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,57 g, 0,609 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 6 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 10-15 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **134** (4,0 g, 80,63 %) como un aceite de color amarillo pálido. LCMS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$: 365,14; encontrada: 366,20 (M+1).

[1953] Síntesis de cloruro de 5-etil-2-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)bencensulfonilo (135)

[1954] A una solución agitada del compuesto **134** (1,0 g, 2,73 mmol) en ACN (10 ml), AcOH (0,50 ml) y H_2O (0,30 ml) se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (1,08 g, 5,52 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **135** (0,60 g, 19,43 %) como un sólido marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{S}$: 341,05; encontrada: 342 (M+1).

[1955] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((5-etil-2-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (136)

[1956] A una solución agitada del compuesto **15** (0,06 g, 0,175 mmol) en THF (10 ml) se agregó KOtBu 1M en THF (0,17 ml, 1,170 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 10 min, seguido de la adición del compuesto **135** (0,20 g, 0,585 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **136** (0,15 g, 20,05 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$: 678,25; encontrada: 679,30 (M+1).

[1957] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)bencensulfonamida (137)

[1958] A una solución agitada del compuesto **136** (0,15 g, 0,220 mmol) en DCM (3 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituroó con Et_2O y se secó para obtener el

compuesto del título **137** (0,12 g, 56,52 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₈H₃₀N₆O₆S: 578,19; encontrada: 577,30 (M-1)

[1959] Síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 94)

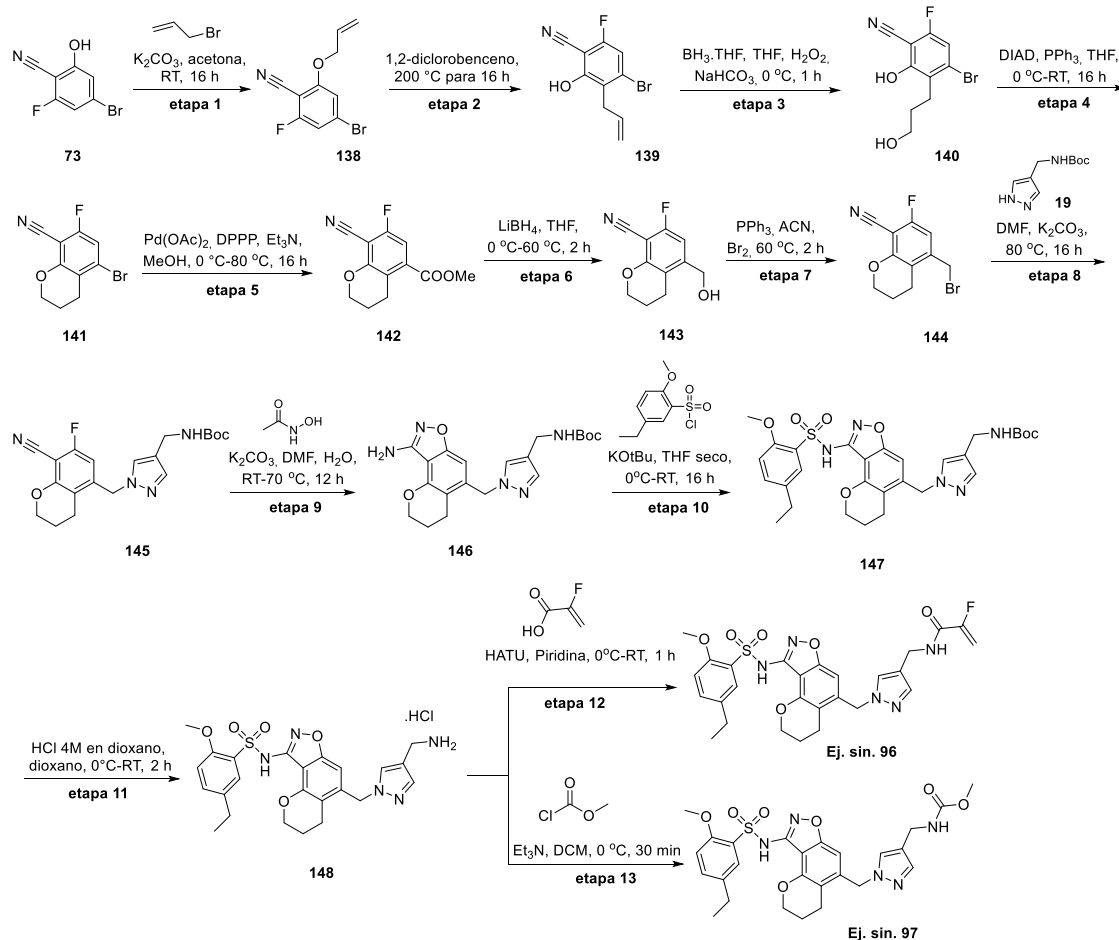
[1960] A una solución agitada del compuesto **137** (0,10 g, 0,162 mmol) en DCM (4 ml) se agregaron ácido 2-fluoroacrílico (0,02 g, 0,256 mmol), DIPEA (0,11 ml, 0,663 mmol) y HATU (0,12 g, 0,335 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((5-etil-2-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 94**; 31,30 mg, 29,33 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[1961] Síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 95)

[1962] A una solución agitada del compuesto **137** (0,20 g, 0,325 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron NEt₃ (0,13 ml, 0,975 mmol) y metil cloroformiato (0,03 g, 0,390 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil((1-((3-((5-etil-2-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 95**; 0,015 g, 7,06 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 96-97

[1963] Esquema 61: síntesis de N-((1-((9-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 96) y metil ((1-((9-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 97)



[1964] Síntesis de 2-(aliloxi)-4-bromo-6-fluorobenzonitrilo (138)

[1965] A una solución agitada del compuesto **73** (27 g, 124,994 mmol) en acetona (400 ml) se agregaron K_2CO_3 (34,54 g, 249,988 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (18 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **138** (25 g, 78,10 %) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,48 (br d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,10 - 5,99 (m, 1H), 5,45 (br d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 5,34 (br d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,82 (br d, $J = 5,0$ Hz, 2H).

[1966] Síntesis de 3-alil-4-bromo-6-fluoro-2-hidroxibenzonitrilo (139)

[1967] Una solución del compuesto **138** (25 g, 97,629 mmol) en 1,2-diclorobenceno (200 ml) se agitó a 200 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada, se extrajo con EtOAc y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 25 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **139** (22 g, 66 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,44 (br s, 1H), 7,37 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,93 - 5,71 (m, 1H), 5,03 (br d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,90 (br d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,52 (br d, J

= 5,4 Hz, 2H).

[1968] Síntesis de 4-bromo-6-fluoro-2-hidroxi-3-(3-hidroxipropil)benzonitrilo (140)

[1969] A una solución agitada del compuesto **139** (20 g, 78,103 mmol) en THF (200 ml) se agregó un complejo de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (78 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, seguido de la adición de H_2O_2 (6,25 g, 156,207 mmol) y NaHCO_3 (14,58 g, 156,207 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **140** (15 g, 31,53 %) como un líquido incoloro. LCMS calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrFNO}_2$: 272,98; encontrada: 274,10 (M+1).

[1970] Síntesis de 5-bromo-7-fluorocroman-8-carbonitrilo (141)

[1971] A una solución agitada del compuesto **140** (7,50 g, 27,363 mmol) en THF (80 ml) se agregaron PPh_3 (10,76 g, 41,044 mmol) y DIAD (8,29 g, 41,044 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 20 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **141** (4,50 g, 63,58 %) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,27 (m, 2H), 2,72 (br t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H).

[1972] Síntesis de metil 8-ciano-7-fluorocroman-5-carboxilato (142)

[1973] A una solución agitada del compuesto **141** (4,50 g, 17,573 mmol) en MeOH (100 ml) se agregaron NEt_3 (5 ml, 35,673 mmol) y DPPP (1,41 g, 3,338 mmol), seguido de la adición de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,39 g, 1,664 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de CO (110 psi). Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **142** (3 g, 71,85 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d) δ 7,24 (s, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H).

[1974] Síntesis de 7-fluoro-5-(hidroximetil)croman-8-carbonitrilo (143)

[1975] A una solución agitada del compuesto **142** (3,30 g, 14,030 mmol) en THF (40 ml) se agregó LiBH_4 (0,61 g, 28,060 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se extrajo con EtOAc y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **143** (2,80 g, 95,35 %) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,98 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,50 (br t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,49 (br d, J = 5,0 Hz,

2H), 4,28 (br t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,56 (br t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,00 - 1,91 (m, 2H).

[1976] Síntesis de 5-(bromometil)-7-fluorocroman-8-carbonitrilo (144)

[1977] A una solución agitada del compuesto **143** (2,80 g, 13,513 mmol) en ACN (30 ml) se agregaron PPh_3 (5,42 g, 20,683 mmol) y Br_2 (1,04 ml, 20,372 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con tiosulfato de sodio, se extrajo con EtOAc, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 15 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **144** (1,30 g, 35,26 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,15 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,33 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,77 (br t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,00 (quin, $J = 5,7$ Hz, 2H).

[1978] Síntesis de *ter*-butil ((1-((8-ciano-7-fluorocroman-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (145)

[1979] A una solución agitada del compuesto **19** (0,90 g, 4,564 mmol) en DMF (30 ml) se agregaron K_2CO_3 (1,39 g, 10,129 mmol) y el compuesto **144** (0,90 g, 3,332 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 20 % de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título **145** (0,70 g, 53,82 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3$: 386,18; encontrada: 387,20 ($M+1$).

[1980] Síntesis de *ter*-butil ((1-((9-amino-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (146)

[1981] A una solución agitada del compuesto **145** (0,60 g, 1,552 mmol) en DMF (8 ml) y agua (2 ml) se agregaron K_2CO_3 (1,28 g, 9,316 mmol) y ácido acetohidroxámico (0,71 g, 9,316 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **146** (0,25 g, 33,45 %) como un líquido incoloro. LCMS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$: 399,19; encontrada: 400,30 ($M+1$).

[1982] Síntesis de *ter*-butil ((1-((9-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (147)

[1983] A una solución agitada del compuesto **146** (0,15 g, 0,375 mmol) en THF seco (10 ml) se agregaron KOtBu 1M en THF (1,12 ml, 1,126 mmol) y cloruro de 5-etil-2-metoxibencensulfonilo (0,17 g, 0,751 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C

durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N para ajustar el pH ~ 6 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **147** (0,20 g, 80,19 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₉H₃₅N₅O₇S: 597,23; encontrada: 596,30 (M-1).

[1984] Síntesis de clorhidrato de N-(5-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (148)

[1985] A una solución agitada del compuesto **147** (0,20 g, 0,334 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (0,41 ml, 1,673 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con DCM, se codestiló con Et₂O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **148** (0,12 g, 51,72 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₄H₂₇N₅O₅S: 497,17; encontrada: 498,30 (M+1).

[1986] Síntesis de N-((1-((9-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 96)

[1987] A una solución agitada de ácido 2-fluoroacrílico (0,02 g, 0,280 mmol) en piridina (8 ml) se agregaron HATU (0,14 g, 0,394 mmol) y el compuesto **148** (0,10 g, 0,187 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((9-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 96; 47 mg, 44,09 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

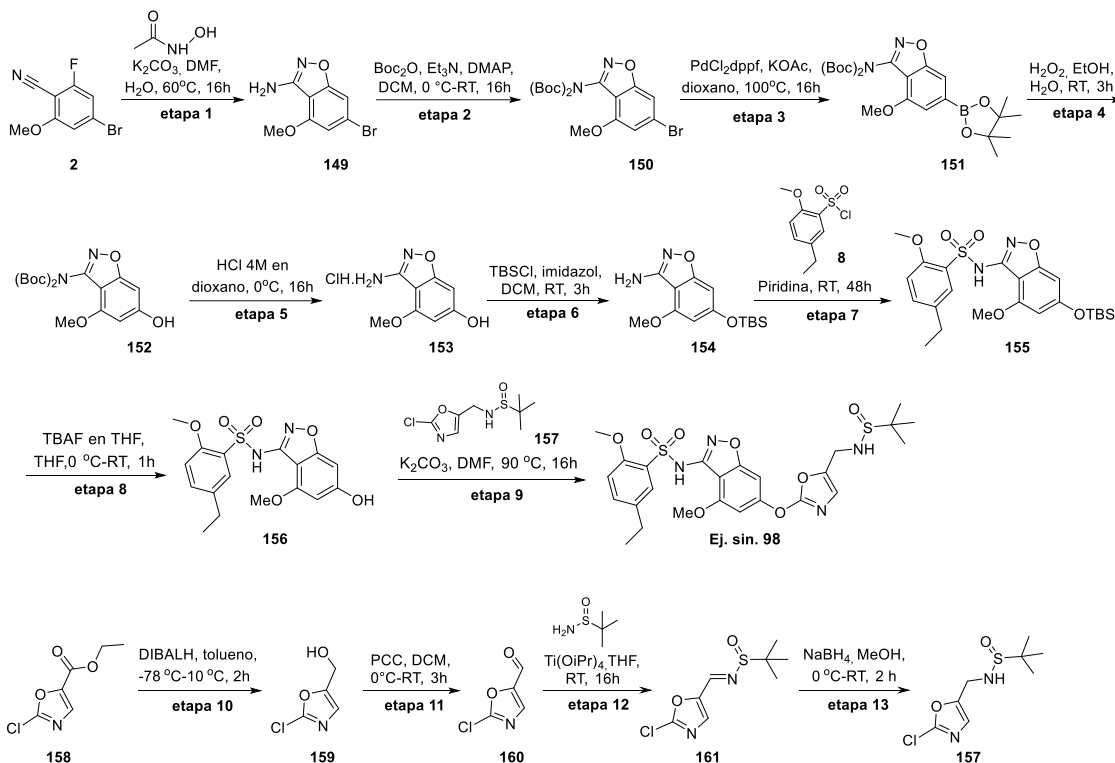
[1988] Síntesis de metil ((1-((9-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 97)

[1989] A una solución agitada del compuesto **148** (0,08 g, 0,149 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron Et₃N (0,04 ml, 0,299 mmol) y metil cloroformiato (0,01 g, 0,149 mmol) en DCM a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((9-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-

il)metil)carbamato (ej. sin. 97; 12 mg, 13,84 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 98

[1990] Esquema 62: síntesis de N-(6-((5-(((*ter*-butilsulfinil)amino)metil)oxazol-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (ej. sin. 98)



[1991] Síntesis de 6-bromo-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-amina (149)

[1992] A una solución agitada del compuesto **2** (25 g, 108,676 mmol) en DMF (550 ml) se agregaron ácido acetohidroxámico (24,97 g, 326,030 mmol) y K₂CO₃ (45,01 g, 326,030 mmol) en agua (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **149** (16 g, 38,22 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,35 (s, 1 H), 7,13 (br s, 1 H), 5,92 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H).

[1993] Síntesis de *ter*-butil (6-bromo-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)(*ter*-butoxicarbonil)carbamato (**150**)

[1994] A una solución agitada del compuesto **149** (8 g, 32,913 mmol) en DCM (120 ml) se agregaron Et₃N (13,77 ml, 98,741 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,80 g, 6,582 mmol) y di-*ter*-butil dicarbonato (21,76 g, 98,741 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en

Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **150** (5 g, 33,58 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₁₈H₂₃BrN₂O₆: 442,07; encontrada: 286,90 [M-(Boc+tBu)+1].

[1995] Síntesis de *ter*-butil (*ter*-butoxicarbonil)(4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)carbamato (151)

[1996] A una solución agitada del compuesto **150** (10 g, 22,55 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agregaron bis(pinacolato)diboro (11,81 g, 45,11 mmol) y KOAc (4,47 g, 45,11 mmol). La reacción se desgasificó al purgar con N₂ durante 10 min, seguido de la adición de PdCl₂(dppf) (0,86 g, 1,187 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 15-18 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **151** (6,0 g, 33,52 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₄H₃₅BN₂O₈: 490,25; encontrada: 335,20 [M-(Boc+tBu+1)].

[1997] Síntesis de *ter*-butil (*ter*-butoxicarbonil)(6-hidroxi-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)carbamato (152)

[1998] A una solución agitada del compuesto **151** (6,0 g, 14,698 mmol) en EtOH (66 ml) y H₂O (30 ml) se agregó 30 % de H₂O₂ (40,53 ml, 396,85 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 40 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **152** (4,0 g, 70,82 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₁₈H₂₄N₂O₇: 380,16; encontrada: 379,0 (M-1).

[1999] Síntesis de clorhidrato de 3-amino-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-ol (153)

[2000] A una solución agitada del compuesto **152** (0,50 g, 1,31 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (1,64 ml, 6,57 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituroó con Et₂O para obtener el compuesto del título **153** (0,22 g, 76,42 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₈H₈N₂O₃: 180,05; encontrada: 181,0 (M+1).

[2001] Síntesis de 6-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-amina (154)

[2002] A una solución agitada del compuesto **153** (0,22 g, 1,01 mmol) en THF (5 ml) se

agregaron imidazol (0,20 g, 3,04 mmol) y *ter*-butildimetilclorosilano (0,18 g, 1,21 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 22-27 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **154** (0,32 g) como un sólido blanco. LCMS calculada para C₁₄H₂₂N₂O₃Si: 294,14; encontrada: 295,20 (M+1).

[2003] Síntesis de N-(6-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (155)

[2004] A una solución agitada del compuesto **154** (0,15 g, 0,509 mmol) en piridina (3 ml) se agregó cloruro de 5-etil-2-metoxibencensulfonilo (0,17 g, 0,764 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 28-32 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **155** (0,14 g, 55,77 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₃H₃₂N₂O₆SSi: 492,18; encontrada: 493,20 (M+1).

[2005] Síntesis de 5-etil-N-(6-hidroxi-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibencensulfonamida (156)

[2006] A una solución agitada del compuesto **155** (0,50 g, 1,014 mmol) en THF (6 ml) se agregó TBAF 1M en THF (1,11 ml, 1,116 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **156** (0,38 g, 91,14 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₁₇H₁₈N₂O₆S: 378,09; encontrada: 379,10 (M+1).

[2007] Síntesis de (2-clorooxazol-5-il)metanol (158)

[2008] A una solución agitada del compuesto **158** (5 g, 28,47 mmol) en THF (60 ml) se agregó DIBAL-H 1M en tolueno (56,95 ml, 56,95 mmol) a -78 °C. La mezcla se enfrió hasta -10 °C y se agitó durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un lecho de Celite y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **159** (2,45 g, 60,31 %) como un aceite marrón. LCMS calculada para

C₄H₄CINO₂: 132,99; encontrada: 134,0 (M+1).

[2009] Síntesis de 2-clorooxazol-5-carbaldehído (160)

[2010] A una solución agitada del compuesto **159** (2,50 g, 18,72 mmol) en DCM (30 ml) se agregó PCC (6,17 g, 28,083 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con DCM. El filtrado se lavó con agua, y la capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **160** (1,20 g, 40,93 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₄H₂CINO₂: 130,98; encontrada: 129,20 (M-2).

[2011] Síntesis de (E)-N-((2-clorooxazol-5-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (161)

[2012] A una solución agitada del compuesto **160** (1,20 g, 9,12 mmol) en THF (15 ml) se agregaron 2-metilpropan-2-sulfinamida (2,21 g, 18,24 mmol) y Ti(OiPr)₄ (5,34 g, 18,24 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un lecho de Celite y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 13-16 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **161** (1,20 g, 55,28 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para C₈H₁₁CIN₂O₂S: 234,02; encontrada: 235,0 (M+1)

[2013] Síntesis de N-((2-clorooxazol-5-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (157)

[2014] A una solución agitada del compuesto **161** (1,20 g, 5,112 mmol) en MeOH (15 ml) se agregó NaBH₄ (0,38 g, 10,225 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado, se concentró a presión reducida y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **157** (1,10 g, 90,16 %) como un aceite marrón. LCMS calculada para C₈H₁₃CIN₂O₂S: 236,04; encontrada: 237,10 (M+1).

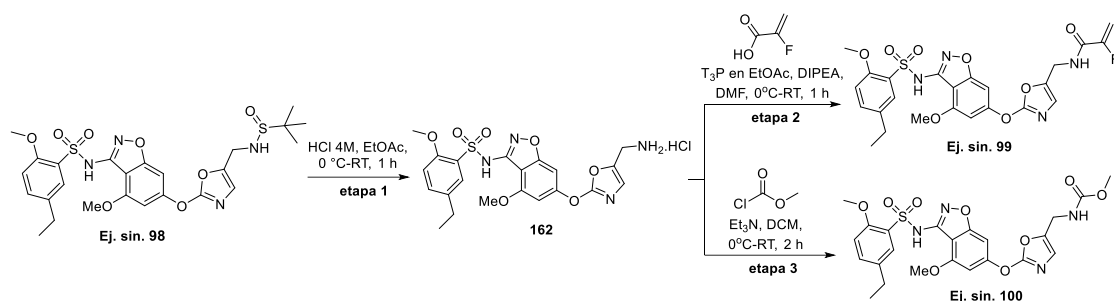
[2015] Síntesis de N-(6-(((5-(((ter-butilsulfinil)amino)metil)oxazol-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (ej. sin. 98)

[2016] A una solución agitada del compuesto **156** (0,20 g, 0,528 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron K₂CO₃ (0,21 g, 1,585 mmol) y el compuesto **157** (0,18 g, 0,792 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se acidificó con HCl 1N hasta pH ~ 5 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera,

se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 26-30 % de EtOAc/heptano para obtener 0,17 g del producto deseado como un sólido marrón que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener N-(6-(((5-((ter-butilsulfinil)amino)metil)oxazol-2-il)oxi)-4-metoxi benzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (**ej. sin. 98**; 5,50 mg, 18,15 %) como un sólido marrón. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 99-100

[2017] Esquema 63: síntesis de N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)oxazol-5-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 99**) y metil ((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)oxazol-5-il)metil)carbamato (**ej. sin. 100**)**



[2018] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((5-(aminometil)oxazol-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (162)

[2019] A una solución agitada del **ej. sin. 98** (0,10 g, 0,172 mmol) en EtOAc (3 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (0,043 ml, 0,172 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida, se trituroó con EtOAc, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título **162** (50 mg, 49,30 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₁H₂₂N₄O₇S: 474,12; encontrada: 473,20 (M-1).

[2020] Síntesis de N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)oxazol-5-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 99**)**

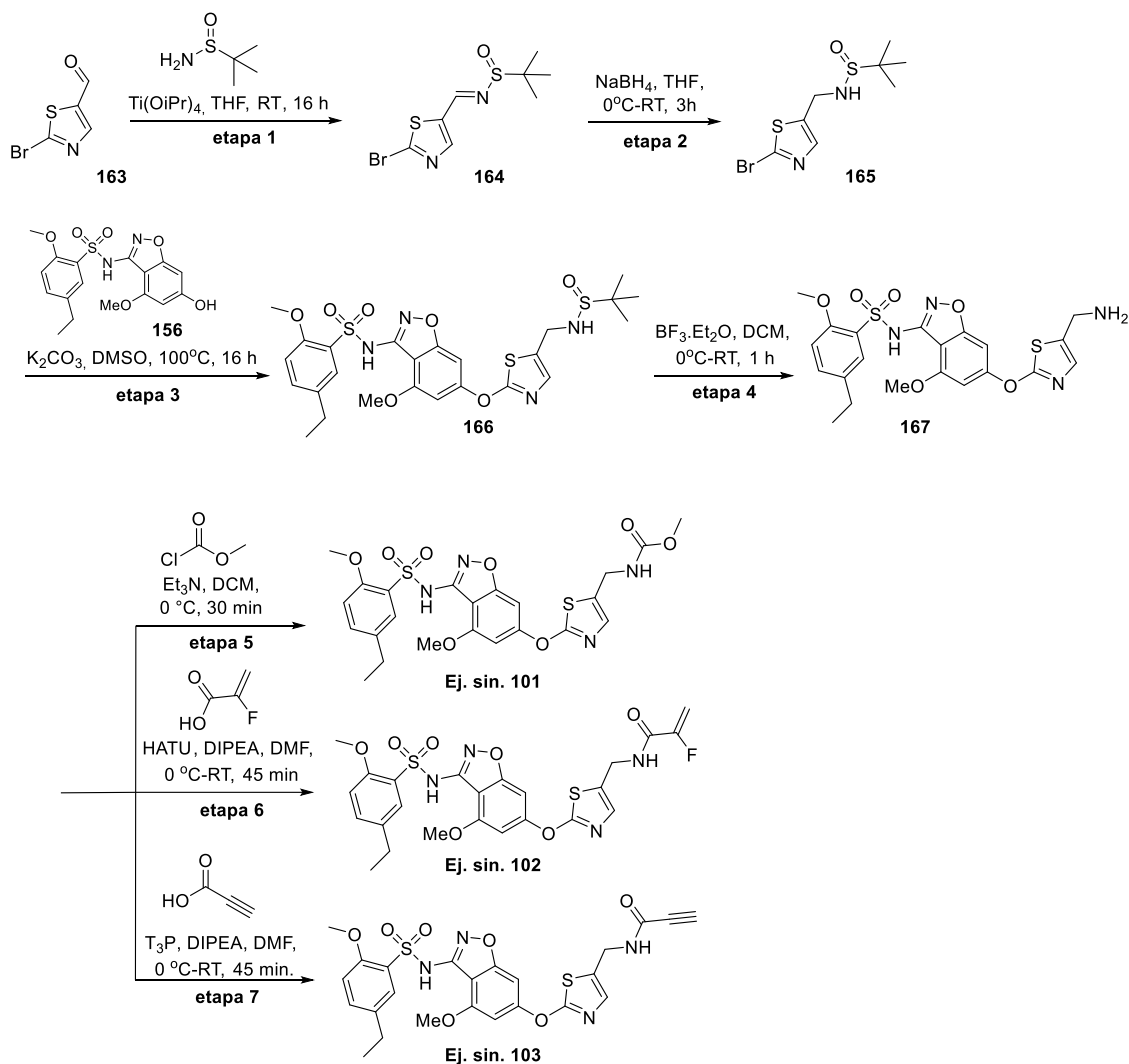
[2021] A una solución agitada del compuesto **162** (0,025 g, 0,052 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron DIPEA (0,027 ml, 0,158 mmol), ácido 2-fluoroacrílico **2** (0,0056 g, 0,063 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,10 g, 0,158 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se sometió a HPLC preparativa para obtener N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)oxazol-5-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 99**; 3 mg, 10,12 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[2022] Síntesis de metil ((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)oxazol-5-il)metil)carbamato (ej. sin. 100)

[2023] A una solución agitada del compuesto **162** (0,05 g, 0,097 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron NEt₃ (0,04 ml, 0,293 mmol) y metil cloroformiato (0,01 g, 0,107 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)oxazol-5-il)metil)carbamato (**ej. sin. 100**; 6 mg, 11,45 %) como un sólido marrón claro. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 101-103

[2024] Esquema 64: síntesis de metil ((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-5-il)metil)carbamato (ej. sin. 101), N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-5-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 102) y N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-5-il)metil)propiolamida (ej. sin. 103)



[2025] Síntesis de (E)-N-((2-bromotiazol-5-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**164**)

[2026] A una solución agitada del compuesto **163** (5 g, 26,037 mmol) en THF (50 ml) se agregaron 2-metilpropan-2-sulfinamida (6,31 g, 52,075 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (15,25 g, 52,075 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se filtró y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 35-45 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **164** (6,50 g, 83,71 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{OS}_2$: 293,95; encontrada: 294,90 (M+1)

[2027] Síntesis de N-((2-bromotiazol-5-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (165**)** A una solución agitada del compuesto **164** (6 g, 20,324 mmol) en THF (60 ml) se agregó NaBH_4 (1,60 g, 40,649 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua

helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **165** (4 g, 60,25 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para C₈H₁₃BrN₂OS₂: 295,97; encontrada: 298,90 (M+3).

[2028] Síntesis de N-(6-((5-((ter-butilsulfinil)amino)metil)tiazol-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (166)

[2029] A una solución agitada del compuesto **156** (0,15 g, 0,396 mmol) en DMSO (2 ml) se agregaron el compuesto **165** (0,16 g, 0,554 mmol) y K₂CO₃ (0,16 g, 1,189 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 10-15 % de MeOH/DCM para obtener el compuesto del título **166** (0,17 g, 34,61 %) como un semisólido marrón. LCMS calculada para C₂₅H₃₀N₄O₇S₃: 594,13; encontrada: 595,10 (M+1).

[2030] Síntesis de N-(6-((5-(aminometil)tiazol-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (167)

[2031] A una solución agitada del compuesto **166** (0,02 g, 0,033 mmol) en DCM (1 ml) se agregó BF₃.Et₂O (0,014 g, 0,050 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O para obtener el compuesto del título **167** (0,01 g, 43,04 %) como un semisólido marrón. LCMS calculada para C₂₁H₂₂N₄O₆S₂: 490,10; encontrada: 489,10 (M-1).

[2032] Síntesis de metil ((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-5-il)metil)carbamato (ej. sin. 101)

[2033] A una solución agitada del compuesto **167** (0,13 g, 0,265 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron Et₃N (1,09 ml, 0,795 mmol) y metil cloroformiato (0,03 g, 0,318 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil) sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-5-il)metil)carbamato (**ej. sin. 101**; 5 mg, 3,33 %) como un sólido blancuzco.

[2034] Síntesis de N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-5-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 102)

[2035] A una solución agitada de N-(6-((5-(aminometil)tiazol-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida **167** (0,13 g, 0,265 mmol)

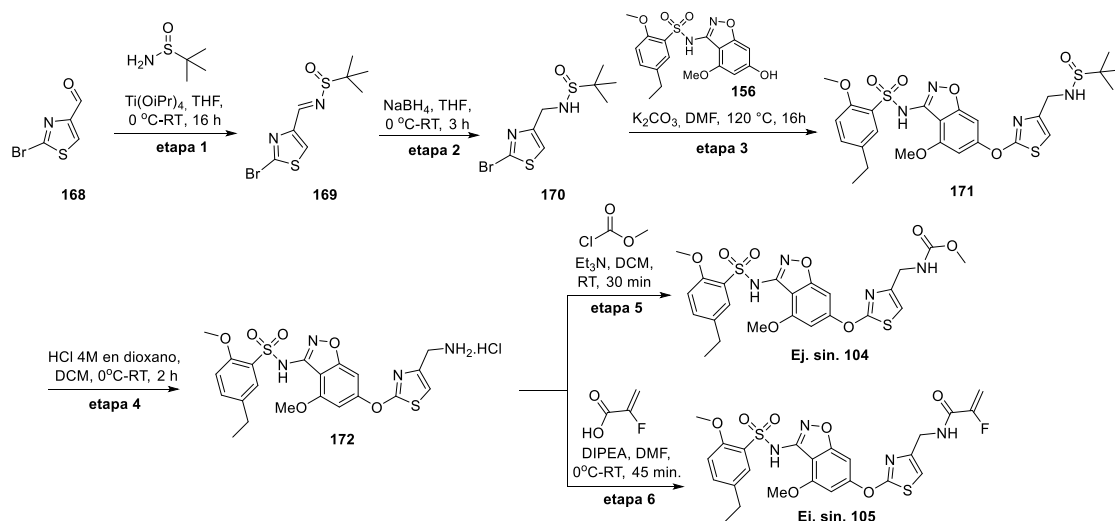
en DMF (3 ml) se agregaron DIPEA (0,13 ml, 0,795 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (0,047 g, 0,530 mmol) y HATU (0,15 g, 0,397 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil) sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-5-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 102**; 7 mg, 4,60 %) como un sólido blancuzco.

[2036] Síntesis de N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-5-il)metil)propiolamida (ej. sin. 103**)**

[2037] A una solución agitada del compuesto **167** (0,13 g, 0,265 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron DIPEA (0,13 ml, 0,795 mmol) y ácido propiólico (0,037 g, 0,530 mmol), seguido de la adición de 50 % de T₃P en EtOAc (0,84 ml, 1,325 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-5-il)metil)propiolamida (**ej. sin. 103**; 6 mg, 4,17 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 104-105

[2038] Esquema 65: síntesis de metil ((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 104**) y N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 105**)**



[2039] Síntesis de (Z)-N-((2-bromotiazol-4-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (169)

[2040] A una solución agitada del compuesto **168** (5 g, 26,037 mmol) en THF (50 ml) se agregaron 2-metilpropan-2-sulfinamida (6,31 g, 52,075 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (15,25 g, 52,075 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 35-45 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **169** (6,50 g, 83,71 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{OS}_2$: 293,95; encontrada: 294,90 (M+1)

[2041] Síntesis de N-((2-bromotiazol-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (170)

[2042] A una solución agitada del compuesto **169** (6 g, 20,324 mmol) en THF (60 ml) se agregó NaBH_4 (1,60 g, 40,649 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **170** (4 g, 60,26 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{OS}_2$: 295,97; encontrada: 298,90 (M+3).

[2043] Síntesis de N-(6-((4-(((ter-butilsulfinil)amino)metil)tiazol-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (171)

[2044] A una solución agitada del compuesto **156** (0,15 g, 0,396 mmol) en DMF (2 ml) se agregó el compuesto **170** (0,21 g, 0,713 mmol), seguido de la adición de K_2CO_3 (0,16 g, 1,189 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 90 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **171** (0,10 g, 27,57 %) como un sólido amarillo. LCMS calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3$: 594,13; encontrada: 595,20 (M+1)

[2045] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)tiazol-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (172)

[2046] A una solución agitada del compuesto **171** (0,10 g, 0,168 mmol) en DCM (1 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (1 ml, 4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se lavó con DCM, se codestiló con Et_2O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **172** (0,08 g, 63,64 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$: 490,10; encontrada:

491,10 (M+1)

[2047] Síntesis de metil ((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 104)

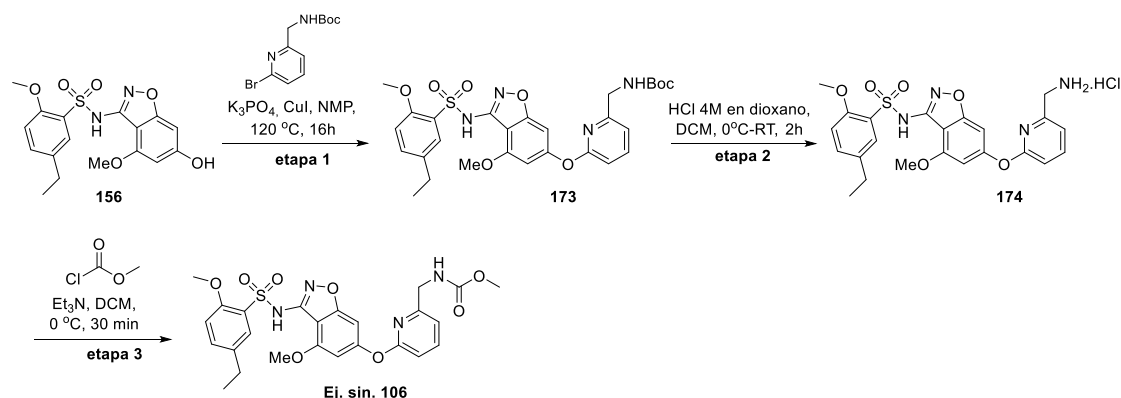
[2048] A una solución agitada del compuesto **172** (0,17 g, 0,322 mmol) en DCM (1,80 ml) se agregó NEt₃ (0,0089 ml, 0,064 mmol), seguido de la adición de metil cloroformiato (0,016 g, 0,161 mmol) en DCM a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 104; 9 mg, 5,07 %) como un sólido blanco.

[2049] Síntesis de N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 105)

[2050] A una solución agitada del compuesto **172** (0,15 g, 0,284 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron ácido 2-fluoroacrílico (0,03 g, 0,341 mmol), DIPEA (0,10 ml, 0,569 mmol) y HATU (0,22 g, 0,569 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (3 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 105; 40 mg, 24,98 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 106

[2051] Esquema 66: síntesis de metil ((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-2-il)metil)carbamato (ej. sin. 106)



[2052] Síntesis de *ter*-butil ((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-2-il)metil)carbamato (173)

[2053] A una solución agitada del compuesto **156** (0,20 g, 0,528 mmol) en NMP (4 ml) se agregaron *ter*-butil ((6-bromopiridin-2-il)metil)carbamato (0,22 g, 0,792 mmol) y K₃PO₄

(0,35 g, 1,585 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min con argón, seguido de la adición de ácido picolínico (0,013 g, 0,105 mmol) y CuI (0,003 g, 0,015 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada saturada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 54-65 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **173** (0,11 g, 17,94 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₈H₃₂N₄O₈S: 584,19; encontrada: 583,20 (M-1)

[2054] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((6-(aminometil)piridin-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (174)

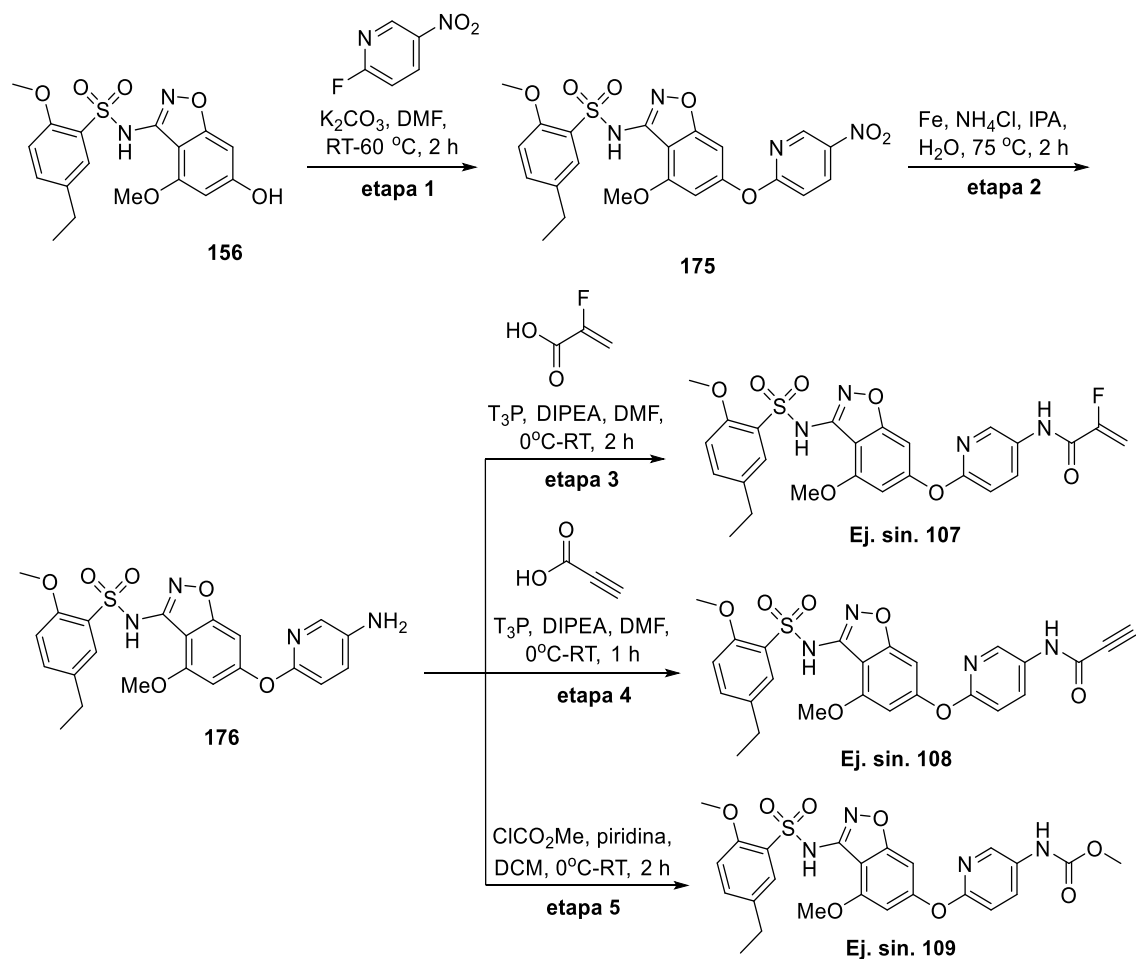
[2055] A una solución agitada del compuesto **173** (0,11 g, 0,188 mmol) en DCM (4 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (0,47 ml, 1,881 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituroó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **174** (0,08 g, 69,74 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₃H₂₄N₄O₆S: 484,14; encontrada: 485,0 (M+1).

[2056] Síntesis de metil ((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-2-il)metil)carbamato (ej. sin. 106)

[2057] A una solución agitada del compuesto **174** (0,08 g, 0,153 mmol) en DCM (4 ml) se agregaron NEt₃ (0,064 ml, 0,460 mmol) y metil cloroformiato (0,017 g, 0,184 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-2-il)metil)carbamato (ej. sin. **106**; 20 mg, 23,98 %) como un sólido gomoso. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 107-109

[2058] Esquema 67: síntesis de N-(6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 107), síntesis de N-(6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)propiolamida (ej. sin. 108) y síntesis de N-(6-((5-aminopiridin-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (ej. sin. 109)



[2059] Síntesis de 5-etil-2-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-nitropiridin-2-il)oxi)benzo[d]isoxazol-3-il)bencensulfonamida (175)

[2060] A una solución agitada del compuesto **156** (0,20 g, 0,528 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron K_2CO_3 (0,14 g, 1,057 mmol) y 2-fluoro-5-nitropiridina (0,09 g, 0,634 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se acidificó con HCl 1N para ajustar el pH a 6-7 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se trituroó con Et_2O para obtener el compuesto **175** (0,20 g, 67,29 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 500,10; encontrada: 501,10 (M+1)

[2061] Síntesis de N-(6-((5-aminopiridin-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (176)

[2062] A una solución agitada del compuesto **175** (0,15 g, 0,299 mmol) en IPA (6 ml) y H_2O (3 ml) se agregaron Fe (0,098 g, 1,498 mmol) y NH_4Cl (0,089 g, 1,498 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado

se diluyó con agua helada. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **176** (0,12 g, 62,40 %) como un sólido gomoso marrón. LCMS calculada para C₂₂H₂₂N₄O₆S: 470,13; encontrada: 471,10 (M+1).

[2063] Síntesis de N-(6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 107)

[2064] A una solución agitada del compuesto **176** (0,08 g, 0,170 mmol) en DMF (8 ml) se agregaron DIPEA (0,093 ml, 0,510 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,32 g, 0,510 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, seguido de la adición de ácido 2-fluoroacrílico (0,018 g, 0,204 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-(6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 107**; 7,7 mg, 8,31 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[2065] Síntesis de N-(6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)propiolamida (ej. sin. 108)

[2066] A una solución agitada del compuesto **176** (0,08 g, 0,170 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron DIPEA (0,088 ml, 0,510 mmol), ácido propiólico (0,01 g, 0,204 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,32 ml, 0,510 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-(6-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)propiolamida (**ej. sin. 108**; 3 mg, 3,34 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

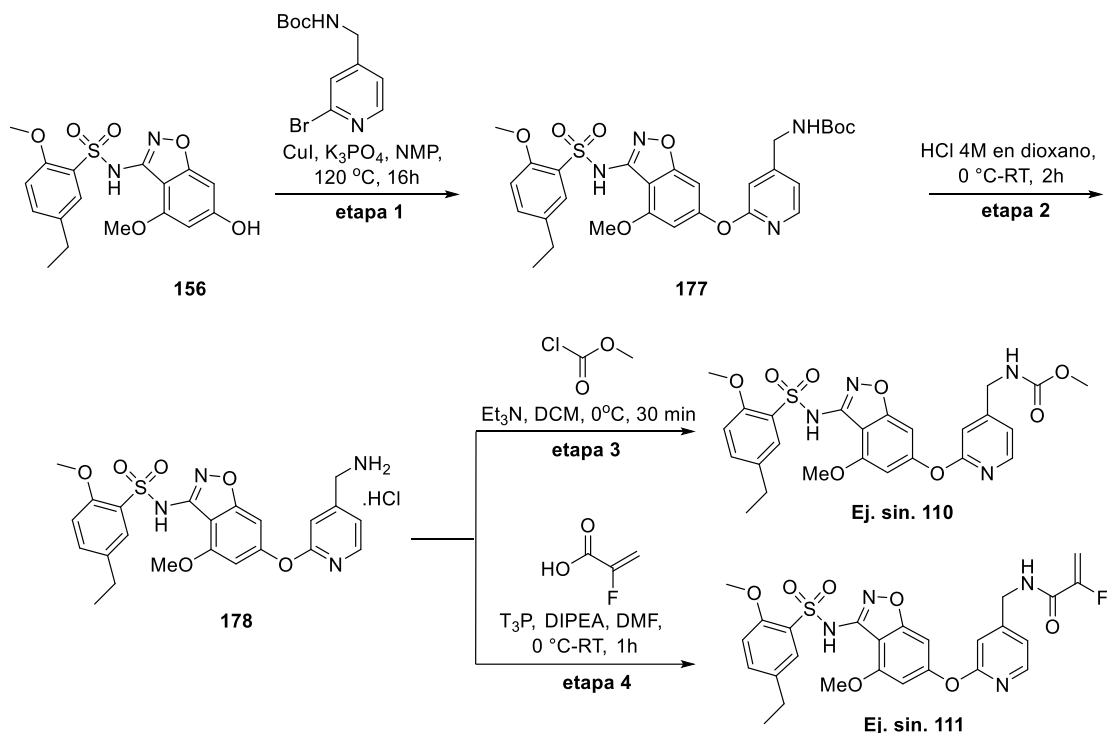
[2067] Síntesis de N-(6-((5-aminopiridin-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (ej. sin. 109)

[2068] A una solución agitada del compuesto **176** (0,07 g, 0,148 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron piridina (0,035 g, 0,446 mmol) y metil cloroformiato (0,017 g, 0,178 mmol) a °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se acidificó con HCl 1N (5 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-(6-((5-aminopiridin-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-

etil-2-metoxibencensulfonamida (**ej. sin. 109**; 8 mg, 10,07 %). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 110-111

[2069] Esquema 68: síntesis de metil ((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 110**) y síntesis de N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 111**)**



[2070] Síntesis de *ter*-butil ((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-4-il)metil)carbamato (177)

[2071] A una solución agitada del compuesto **156** (0,20 g, 0,528 mmol) en NMP (3 ml) se agregaron *ter*-butil ((2-bromopiridin-4-il)metil)carbamato (0,18 g, 0,634 mmol) y K₃PO₄ (0,35 g, 1,585 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min, seguido de la adición de ácido picolínico (0,013 g, 0,105 mmol) y CuI (0,003 g, 0,015 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 54-65 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **177** (0,21 g, 65,37 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₈H₃₂N₄O₈S: 584,19; encontrada: 585,30 (M+1)

[2072] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)piridin-2-il)oxi)-4-

metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (178)

[2073] A una solución agitada del compuesto **177** (0,21 g, 0,359 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (0,89 ml, 3,591 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O para obtener el compuesto del título **178** (0,16 g, 79,44 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₃H₂₄N₄O₆S: 484,14; encontrada: 485,20 (M+1)

[2074] Síntesis de metil ((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 110)

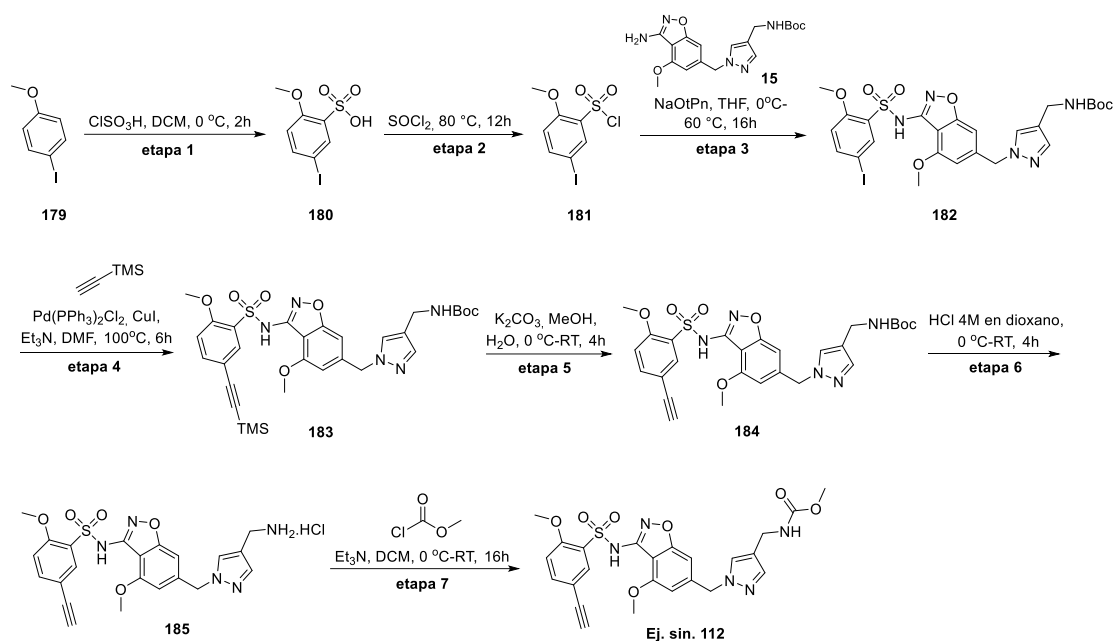
[2075] A una solución agitada del compuesto **178** (0,08 g, 0,153 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron NEt₃ (0,067 ml, 0,484 mmol) y metil cloroformiato (0,017 g, 0,184 mmol) a 0 °C, mientras se mantenía el pH a 7-8. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 110**; 24 mg, 28,53 %) como un sólido gomoso. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[2076] Síntesis de N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 111)

[2077] A una solución agitada del compuesto **178** (0,07 g, 0,134 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron DIPEA (0,07 ml, 0,411 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (0,014 g, 0,161 mmol) y 50 % de T₃P en EtOAc (0,25 ml, 0,403 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 111**; 18 mg, 23,72 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 112

[2078] Esquema 69: síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 112)



[2079] Síntesis de ácido 5-yodo-2-metoxibencensulfónico (180)

[2080] A una solución agitada del compuesto **179** (20 g, 85,455 mmol) en DCM (200 ml) se agregó ClSO_3H (18,26 ml, 256,366 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **180** (5,80 g, 9,29 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para $\text{C}_7\text{H}_7\text{IO}_4\text{S}$: 313,91; encontrada: 312,90 (M-1).

[2081] Síntesis de cloruro de 5-yodo-2-metoxibencensulfonilo (181)

[2082] A una solución agitada del compuesto **180** (4,10 g, 13,053 mmol) se agregó SOCl_2 (2,86 ml, 39,160 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 12 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 15-17 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **181**. El crudo se utilizó en la siguiente reacción.

[2083] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((5-yodo-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (182)

[2084] A una solución agitada del compuesto **15** (0,50 g, 1,353 mmol) en THF (15 ml) se agregó el compuesto **181** (1,50 g, 4,510 mmol), seguido de *ter*-pentóxido de sodio (1,56 g, 13,532 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **182**.

(0,60 g, 10,72 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₅H₂₈N₅O₇S: 669,08; encontrada: 670,10 (M+1)

[2085] Síntesis de *ter*-butil ((1-((4-metoxi-3-((2-metoxi-5-((trimetilsilil)etinil)fenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (183)

[2086] A una solución agitada del compuesto **182** (1 g, 1,493 mmol) en THF (20 ml) se agregó DIPEA (0,82 ml, 4,481 mmol). La reacción se desgasificó al purgar con argón durante 10 min, seguido de la adición de CuI (0,023 g, 0,119 mmol), etiniltrimetilsilano (0,44 g, 4,481 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,055 g, 0,074 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa con el uso de 20-30 % de ACN/H₂O para obtener el compuesto del título **183** (0,20 g, 8,18 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₃₀H₃₇N₅O₇SSi: 639,22; encontrada: 638,30 (M-1)

[2087] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((5-etinil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (184)

[2088] A una solución agitada del compuesto **183** (0,03 g, 0,046 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó K₂CO₃ (0,013 g, 0,056 mmol), seguido de la adición de H₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se inactivó con agua, se extrajo con DCM y se secó en Na₂SO₄. La capa de DCM se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **184** (0,01 g, 31,74 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₇H₂₉N₅O₇S: 567,18; encontrada: 568,20 (M+1).

[2089] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etinil-2-metoxibencensulfonamida (185)

[2090] A una solución agitada del compuesto **184** (10 mg, 0,017 mmol) en DCM (3 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituyó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **185** (6 mg, 28,73 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₂H₂₁N₅O₅S: 467,13; encontrada: 468,30 (M+1)

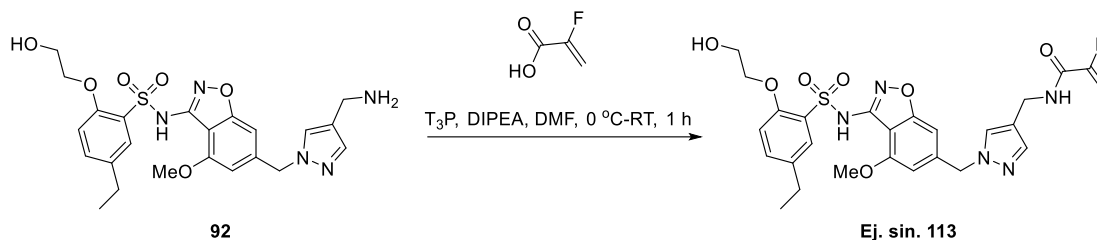
[2091] Síntesis de metil ((1-((3-((5-etinil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 112)

[2092] A una solución agitada del compuesto **185** (6 mg, 0,011 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron Et₃N (0,0052 ml, 0,035 mmol) y metil cloroformiato (1,3 mg, 0,014 mmol) a 0 °C.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil((1-((3-((5-etinil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 112**; 2 mg, 31,25 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 113

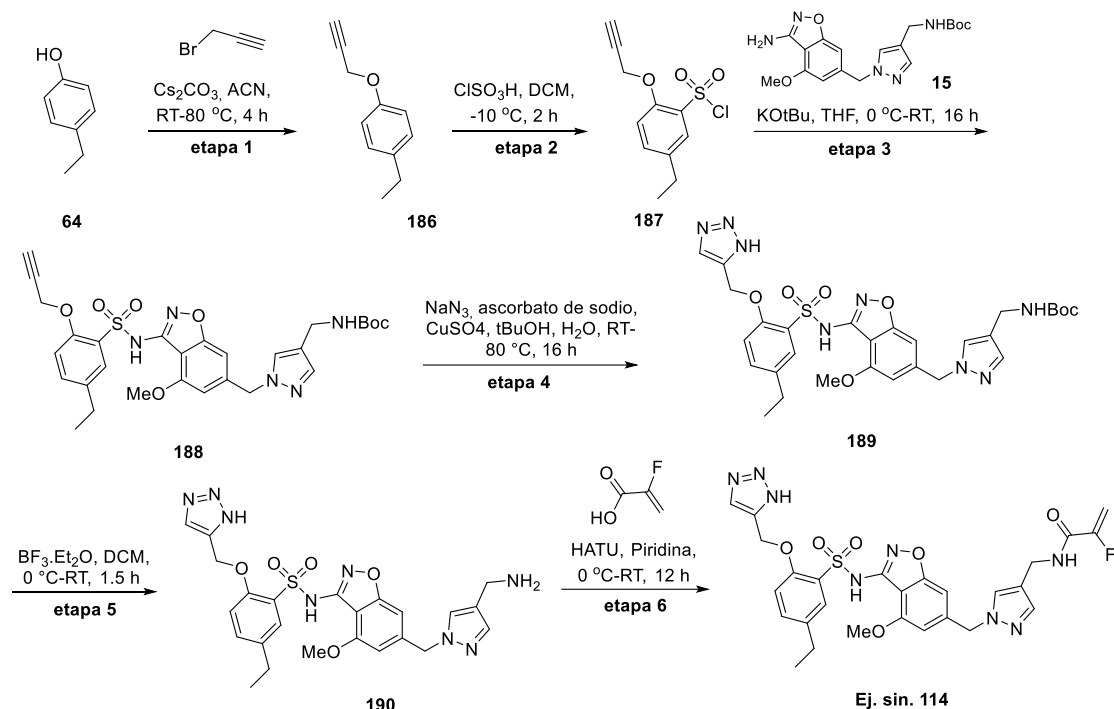
[2093] Esquema 70: síntesis de *N*-((1-((3-((5-etil-2-(2-hidroxietoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 113**)**



[2094] A una solución agitada del compuesto **92** (80 mg, 0,159 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron DIPEA (0,083 ml, 0,477 mmol), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (28 mg, 0,318 mmol) y T₃P (50 %) en EtOAc (0,30 ml, 0,477 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-((1-((3-((5-etil-2-(2-hidroxietoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 113**; 10 mg, 10,98 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 114

[2095] Esquema 71: síntesis de *N*-((1-((3-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 114**)**



[2096] Síntesis de 1-etil-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (186)

[2097] A una solución agitada de 4-etilfenol **64** (6 g, 49,111 mmol) en ACN (80 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (32 g, 98,213 mmol) y 3-bromoprop-1-ina (5,54 g, 73,667 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 25 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **186** (8 g, 86,41 %) como un líquido de color amarillo pálido. LCMS calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$: 160,09; encontrada: 161,20 ($\text{M}+1$)

[2098] Síntesis de cloruro de 5-etil-2-(prop-2-in-1-iloxi)bencensulfonilo (187)

[2099] A una solución de 1-etil-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno **186** (6 g, 37,448 mmol) en DCM (60 ml) se agregó ClSO_3H (5,03 ml, 75,653 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 5-10 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **187** (0,80 g, 4,95 %) como un sólido pegajoso de color amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,55 (br s, 1 H), 7,13 (br d, $J=8,29$ Hz, 1 H), 6,96 (br d, $J=7,46$ Hz, 1 H), 4,74 (br s, 2 H), 2,44 - 2,58 (m, 3 H), 1,14 (br t, $J=7,05$ Hz, 3 H).

[2100] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((5-etil-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (188)

[2101] A una solución agitada del compuesto **15** (0,40 g, 1,071 mmol) en THF (20 ml) se

agregaron KOtBu 1M en THF (1,60 ml, 1,606 mmol) y el compuesto 187 (0,41 g, 1,606 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con ácido cítrico saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 90 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **188** (0,30 g, 21,62 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₉H₃₃N₅O₇S: 595,21; encontrada: 594,30 (M-1)

[2102] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((2-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (189)

[2103] A una solución agitada del compuesto **188** (0,30 g, 0,503 mmol) en tBuOH (10 ml) y agua (5 ml) se agregaron NaN₃ (0,032 g, 0,503 mmol) y L-ascorbato de sodio (+) (0,0099 g, 0,050 mmol) en agua (1 ml), seguido de la adición de CuSO₄ (0,7 mg, 0,005 mmol) en agua (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con 10 % de MeOH en DCM y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **189** (0,25 g, 55,65 %) como un sólido amarillo. LCMS calculada para C₂₉H₃₄N₈O₇S: 638,23; encontrada: 639,20 (M+1)

[2104] Síntesis de 2-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etilbencensulfonamida (190)

[2105] A una solución agitada del compuesto **189** (0,20 g, 0,313 mmol) en DCM (10 ml) se agregó BF₃.Et₂O (0,50 ml, 1,982 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O (10 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **190** (0,18 g, 90,09 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₂₄H₂₆N₈O₅S: 538,17; encontrada: 539,20 (M+1)

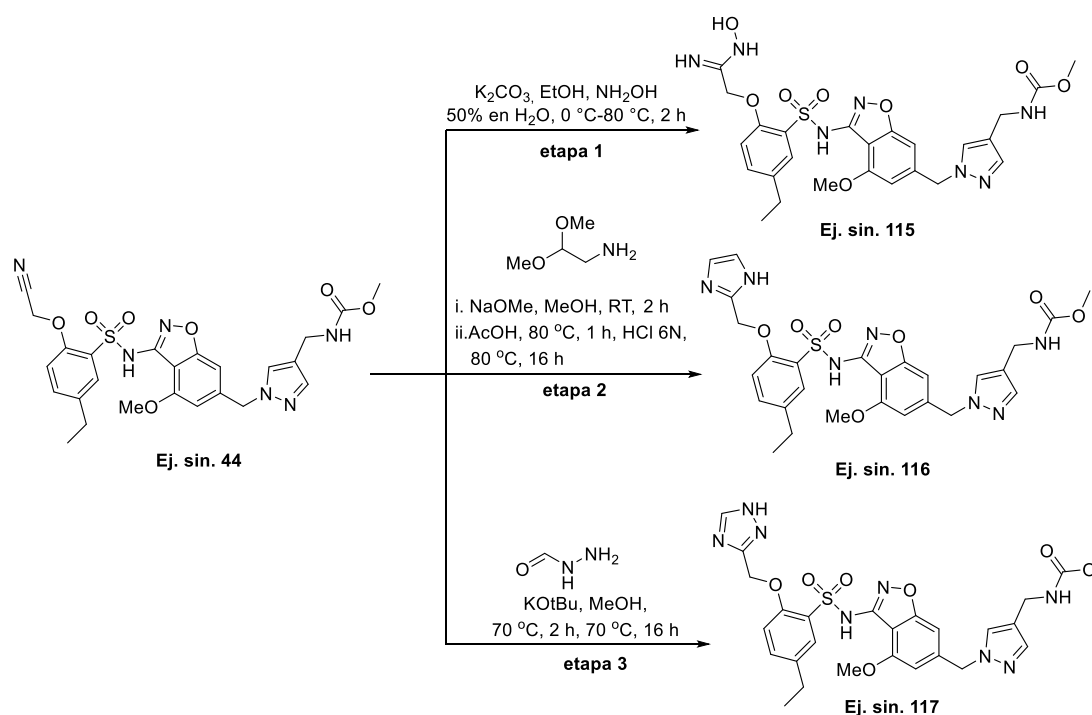
[2106] Síntesis de N-((1-((3-((2-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 114)

[2107] A una solución agitada del compuesto **190** (0,15 g, 0,278 mmol) en piridina (5 ml) se agregaron ácido 2-fluoroacrílico (0,03 g, 0,417 mmol) y HATU (0,31 g, 0,835 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a

presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((2-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 114; 6 mg, 3,43 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLOS 115-117

[2108] Esquema 72: síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-(2-(hidroxiamino)-2-iminoetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 115), síntesis de metil ((1-((3-((2-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 116) y metil ((1-((3-((2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 117)



[2109] Síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-(2-(hidroxiamino)-2-iminoetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 115)

[2110] A una solución agitada del ej. sin. 44 (0,12 g, 0,216 mmol) en EtOH (5 ml) se agregaron K_2CO_3 (0,04 g, 0,324 mmol) y 50 % de NH_2OH en H_2O (0,02 ml, 0,432 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((5-etil-2-(2-(hidroxiamino)-2-iminoetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 115; 15 mg, 11,44 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos

analíticos en la tabla 1).

[2111] Síntesis de metil ((1-((3-((2-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 116)

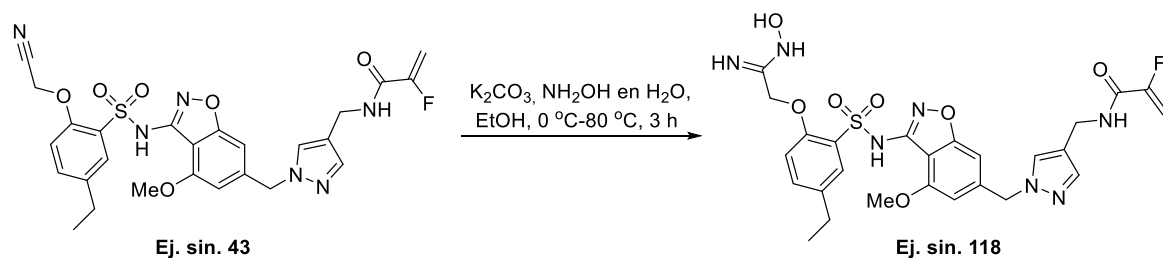
[2112] A una solución agitada del **ej. sin. 44** (0,16 g, 0,288 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó NaOMe (0,04 g, 0,865 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h, seguido de la adición de 2,2-dietoxietan-1-amina (0,04 g, 0,346 mmol) y AcOH (0,03 ml, 0,577 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de la adición de HCl 6N (0,10 ml), y se agitó a 80 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((2-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 116**; 22,5 mg, 12,84 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[2113] Síntesis de metil ((1-((3-((2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 117)

[2114] A una solución agitada del **ej. sin. 44** (0,06 g, 0,108 mmol) en MeOH (2 ml) se agregó KOtBu (0,01 g, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de la adición de formil hidrazida (0,03 g, 0,540 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil((1-((3-((2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 117**; 13 mg, 19,51 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 118

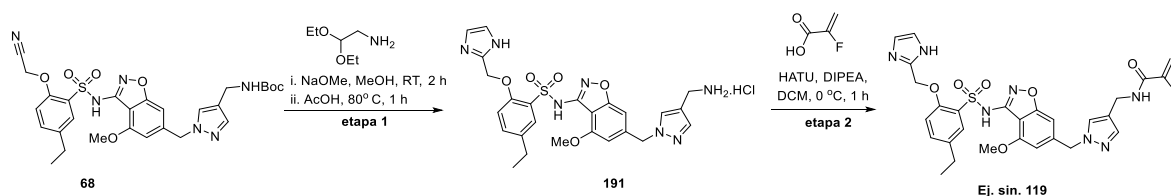
[2115] Esquema 73: síntesis de N-((1-((3-((5-etil-2-(2-(hidroxiamino)-2-iminoetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 118)



[2116] A una solución agitada del **ej. sin. 43** (0,16 g, 0,281 mmol) en EtOH (5 ml) se agregaron K_2CO_3 (0,05 g, 0,421 mmol) y 50 % de NH_2OH en H_2O (0,03 g, 0,562 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((5-etil-2-(2-(hidroxiamino)-2-iminoetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 118**; 11 mg, 6,34 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 119

[2117] Esquema 74: síntesis de N-((1-((3-((2-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 119**)**



[2118] Síntesis de clorhidrato de 2-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etilbencensulfonamida (191**)**

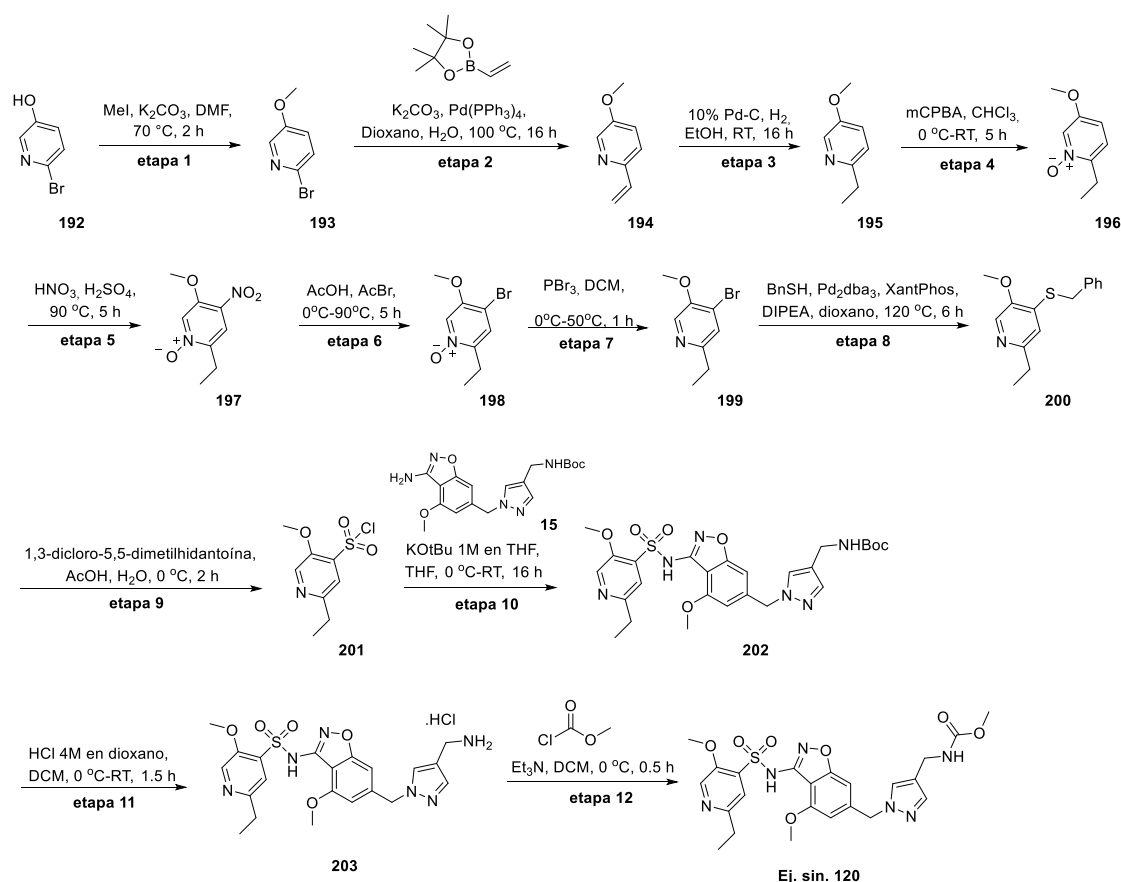
[2119] A una solución agitada del compuesto **68** (0,25 g, 0,418 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó NaOMe (0,08 ml, 1,257 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h, seguido de la adición de 2,2-dietoxietan-1-amina (0,09 ml, 0,628 mmol) y AcOH (0,04 ml, 0,838 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h y se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de la adición de HCl 6N. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida, se lavó con Et_2O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **191** (0,22 g, 76,57 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para $C_{25}H_{27}N_7O_5S$: 537,18; encontrada: 536,20 (M-1).

[2120] Síntesis de N-((1-((3-((2-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (ej. sin. 119)

[2121] A una solución agitada de ácido 2-fluoroacrílico (0,04 g, 0,522 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron DIPEA (0,22 ml, 1,306 mmol) y HATU (0,15 g, 0,391 mmol), seguido de la adición del compuesto **191** (0,15 g, 0,261 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1-((3-((2-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-fluoroacrilamida (**ej. sin. 119**; 8 mg, 4,96 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 120

[2122] Esquema 75: síntesis de metil ((1-((3-((2-etil-5-metoxipiridin)-4-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 120)



[2123] Síntesis de 2-bromo-5-metoxipiridina (193)

[2124] A una solución agitada del compuesto **192** (15 g, 86,206 mmol) en DMF (150 ml) se

agregaron K_2CO_3 (35,74 g, 258,620 mmol) y MeI (6,44 ml, 103,448 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con Et_2O . La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **193** (10 g, 56,75 %) como un aceite de color amarillo pálido. LCMS calculada para $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}$: 186,96; encontrada: 188 (M+2).

[2125] Síntesis de 5-metoxi-2-vinilpiridina (194)

[2126] A una solución agitada del compuesto **193** (10 g, 53,185 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agregaron K_2CO_3 (22,05 g, 159,557 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (9,82 g, 63,822 mmol) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 3 min, seguido de la adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,16 g, 2,659 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 30 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **194** (8 g, 85,90 %) como un líquido de color amarillo pálido. LCMS calculada para $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$: 135,07; encontrada; 136,20 (M+1)

[2127] Síntesis de 2-etil-5-metoxipiridina (195)

[2128] A una solución agitada del compuesto **194** (8 g, 59,184 mmol) en EtOH (100 ml) se agregó 10 % de Pd-C (75,58 g, 71,021 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de H_2 . Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **195** (10 g, 83,13 %) como un aceite marrón. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,22 (br s, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,77 (q, J=7,46 Hz, 2 H), 1,28 (br t, J=7,46 Hz, 3 H).

[2129] Síntesis de 1-óxido de 2-etil-5-metoxipiridina (196)

[2130] A una solución agitada del compuesto **195** (8 g, 58,317 mmol) en CHCl_3 (200 ml) se agregó mCPBA (15,88 g, 87,476 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **196** (7 g, 51,71 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 153,08; encontrada: 154 (M+1)

[2131] Síntesis de 1-óxido de 2-etil-5-metoxi-4-nitropiridina (197)

[2132] A una solución agitada del compuesto **196** (7 g, 45,697 mmol) en H_2SO_4 (20 ml) se agregó HNO_3 (16 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 5 h en una atmósfera

de N₂. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (100 ml), se basificó con NaOH 1N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto del título **197** (3 g, 32,39 %) como un aceite amarillo. LCMS calculada para C₈H₁₀N₂O₄: 198,06; encontrada: 198,80 (M+1)

[2133] Síntesis de 1-óxido de 4-bromo-2-etil-5-metoxipiridina (198)

[2134] A una solución agitada de una mezcla del compuesto **197** (4,50 g, 22,706 mmol) en AcOH (30 ml) se agregó AcBr (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 5 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (60 ml), se basificó con NaOH 2N y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **198** (4 g, 74,15 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₈H₁₀BrNO₂: 230,99; encontrada: 232 (M+2)

[2135] Síntesis de 4-bromo-2-etil-5-metoxipiridina (199)

[2136] A una solución agitada del compuesto **198** (4 g, 17,235 mmol) en DCM (50 ml) se agregó PBr₃ (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se basificó con NaOH 2N y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **199** (3,50 g, 87,87 %) como un aceite de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₈H₁₀BrNO: 214,99; encontrada: 216 (M+2).

[2137] Síntesis de 4-(benciltio)-2-etil-5-metoxipiridina (200)

[2138] A una solución agitada del compuesto **199** (3,50 g, 16,197 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agregaron BnSH (2,01 g, 16,197 mmol) y DIPEA (8,63 ml, 48,593 mmol), seguidos de XantPhos (0,77 g, 1,295 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min, seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (0,76 g, 0,809 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 6 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 10-15 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **200** (3 g, 71,19 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₁₅H₁₇NOS: 259,10; encontrada: 260,10 (M+1).

[2139] Síntesis de cloruro de 2-etil-5-metoxipiridin-4-sulfonilo (201)

[2140] A una solución agitada del compuesto **200** (0,50 g, 1,927 mmol) en AcOH (5 ml) y H₂O (1 ml) se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (0,77 g, 3,855 mmol) a 0 °C. La

mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 10 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **201** (0,37 g, 44,79 %) como un sólido pegajoso incoloro. LCMS calculada para C₈H₁₀CINO₃S: 235,01; encontrada: 236 (M+1).

[2141] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((2-etil-5-metoxipiridin)-4-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (202)

[2142] A una solución agitada del compuesto **15** (0,30 g, 0,803 mmol) en THF (20 ml) se agregaron KOtBu 1M en THF (2,41 ml, 2,410 mmol) y el compuesto **201** (0,28 g, 1,205 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con ácido cítrico saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se lavó con Et₂O para obtener el compuesto del título **202** (0,27 g, 27,58 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₂₆H₃₂N₆O₇S: 572,21; encontrada: 571,20 (M-1).

[2143] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-etil-5-metoxipiridin-4-sulfonamida (203)

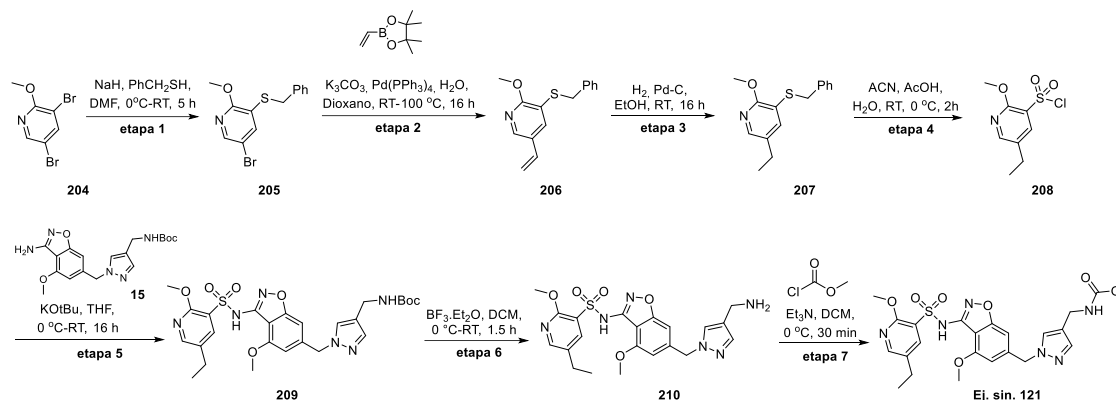
[2144] A una solución agitada del compuesto **202** (0,26 g, 0,454 mmol) en DCM (ml) se agregó HCl 4M en dioxano (9,90 ml, 39,628 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se lavó con Et₂O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **203** (0,23 g, 43,20 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₂₁H₂₄N₆O₅S: 472,15; encontrada: 471,10 (M-1).

[2145] Síntesis de metil ((1-((3-((2-etil-5-metoxipiridin)-4-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 120)

[2146] A una solución del compuesto **203** (0,20 g, 0,392 mmol) en DCM (20 ml) se agregaron Et₃N (0,16 ml, 1,179 mmol) y metil cloroformiato (0,04 g, 0,471 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((2-etil-5-metoxipiridin)-4-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 120**; 20 mg, 9,20 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 121

[2147] Esquema 76: síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-metoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 121)



[2148] Síntesis de 3-(benciltio)-5-bromo-2-metoxipiridina (205)

[2149] A una solución agitada del compuesto **204** (13 g, 48,703 mmol) en DMF (60 ml) se agregaron 60 % de NaH en aceite (2,33 g, 58,444 mmol) y PhCH₂SH (6,27 ml, 53,574 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se agitó a 0 °C durante 10 min. El precipitado sólido se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **205** (10 g, 64,20 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₁₃H₁₂BrNOS: 308,98; encontrada: 310 (M+2).

[2150] Síntesis de 3-(benciltio)-2-metoxi-5-vinilpiridina (206)

[2151] A una solución agitada del compuesto **205** (5 g, 16,118 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml) se agregaron K₂CO₃ (4,45 g, 32,236 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (3,72 g, 24,177 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 10 min, seguido de la adición de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,56 g, mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **206** (3,50 g, 69,19 %) como un líquido incoloro. LCMS calculada para C₁₅H₁₅NOS: 257,09; encontrada; 258,10 (M+1).

[2152] Síntesis de 3-(benciltio)-5-etil-2-metoxipiridina (207)

[2153] A una solución agitada del compuesto **206** (3,80 g, 14,765 mmol) en EtOH (40 ml) se agregó 10 % de Pd-C (0,37 g, 3,543 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de H₂. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **207** (3 g, 74,41 %) como un semisólido rojizo. LCMS calculada para C₁₅H₁₇NOS:

259,10; encontrada: 260,10 (M+1).

[2154] Síntesis de cloruro de 5-etil-2-metoxipiridin-3-sulfonilo (208)

[2155] A una solución agitada del compuesto **207** (0,50 g, 1,927 mmol) en ACN (10 ml) se agregaron agua (1,50 ml) y AcOH (2,50 ml), seguido de la adición de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (0,75 g, 3,855 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 20 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **208** (0,25 g, 36,86 %) como un sólido pegajoso blancuzco. LCMS calculada para C₈H₁₀ClNO₃S: 235,01; encontrada: 236,10 (M+1)

[2156] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((5-etil-2-metoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (209)

[2157] A una solución agitada del compuesto **15** (0,25 g, 0,669 mmol) en THF (10 ml) se agregó KOtBu 1M en THF (2 ml, 2,008 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 5-etil-2-metoxipiridin-3-sulfonilo (0,31 g, 1,339 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 70 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto **209** (0,20 g, 42,93 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₆H₃₂N₆O₇S: 572,21; encontrada: 571,30 (M-1)

[2158] Síntesis de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (210)

[2159] A una solución agitada del compuesto **209** (0,18 g, 0,314 mmol) en DCM (10 ml) se agregó BF₃.Et₂O (0,50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo sólido se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **210** (0,15 g, 88,07 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₂₁H₂₄N₆O₅S: 472,15; encontrada: 471,20 (M-1)

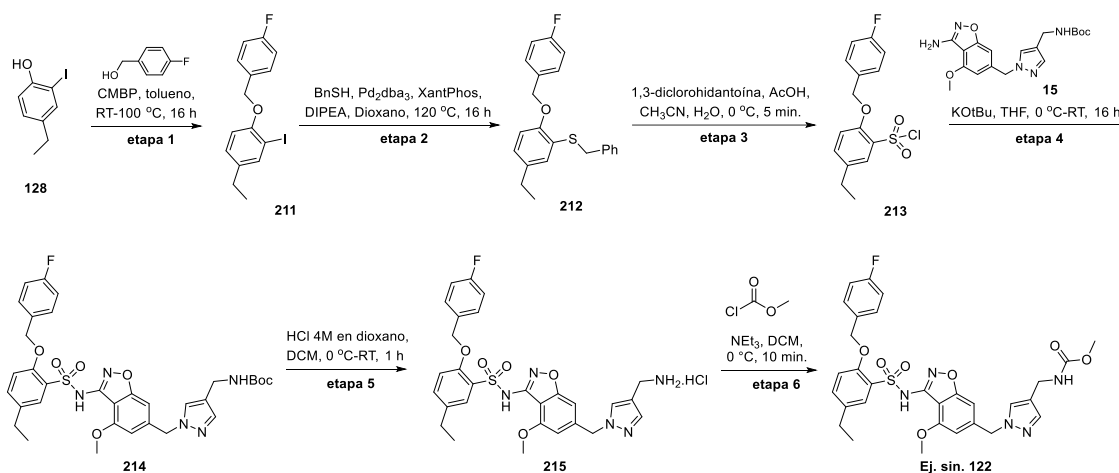
[2160] Síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-metoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 121)

[2161] A una solución agitada del compuesto **210** (0,10 g, 0,211 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron Et₃N (0,08 ml, 0,634 mmol) y metil cloroformiato (0,02 g, 0,253 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada

mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil((1-((3-((5-etil-2-metoxipiridin)-3-sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 121**; 20 mg, 17,65 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 122

[2162] Esquema 77: síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-((4-fluorobencil)oxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 122**)**



[2163] Síntesis de 4-etil-1-((4-fluorobencil)oxi)-2-yodobenceno (211)

[2164] A una solución agitada del compuesto **128** (5 g, 20,156 mmol) en tolueno (50 ml) se agregaron (4-fluorofenil)metanol (3,81 g, 30,235 mmol) y cianometiltributylfosforano (CMPB, 7,44 g, 30,235 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida y mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 5 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **211** (3 g, 41,78 %) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,62 (br s, 1 H), 7,53 (br t, J=6,26 Hz, 2 H), 7,14 - 7,28 (m, 3 H), 6,99 (br d, J=8,22 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 1,13 (br t, J=7,43 Hz, 3 H).

[2165] Síntesis de bencil(5-etil-2-((4-fluorobencil)oxi)fenil)sulfano (212)

[2166] A una solución agitada del compuesto **211** (3 g, 8,422 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agregaron DIPEA (3,24 ml, 18,529 mmol), XantPhos (0,40 g, 0,673 mmol) y BnSH (1,04 g, 8,422 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 10 min, seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (0,38 g, 0,421 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con

agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 5 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **212** (2,70 g, 47,29 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FOS}$: 352,13; encontrada: 353,26 (M+1).

[2167] Síntesis de cloruro de 5-etil-2-((4-fluorobencil)oxi)bencensulfonilo (213)

[2168] A una solución agitada del compuesto **212** (1 g, 2,837 mmol) en ACN (30 ml), AcOH (1 ml) y agua (1 ml) se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (0,84 g, 4,255 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 5 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **213** (0,65 g, 21,11 %) como un sólido blanco. El crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

[2169] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((5-etil-2-((4-fluorobencil)oxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (214)

[2170] A una solución agitada del compuesto **15** (0,20 g, 0,535 mmol) en THF (15 ml) se agregaron K_{OT}Bu 1M en THF (1,60 ml, 1,606 mmol) y el compuesto **213** (0,35 g, 1,071 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con ácido cítrico acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 5 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **214** (0,19 g, 47,96 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_7\text{S}$: 665,23; encontrada: 664,30 (M-1)

[2171] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-((4-fluorobencil)oxi)bencensulfonamida (215)

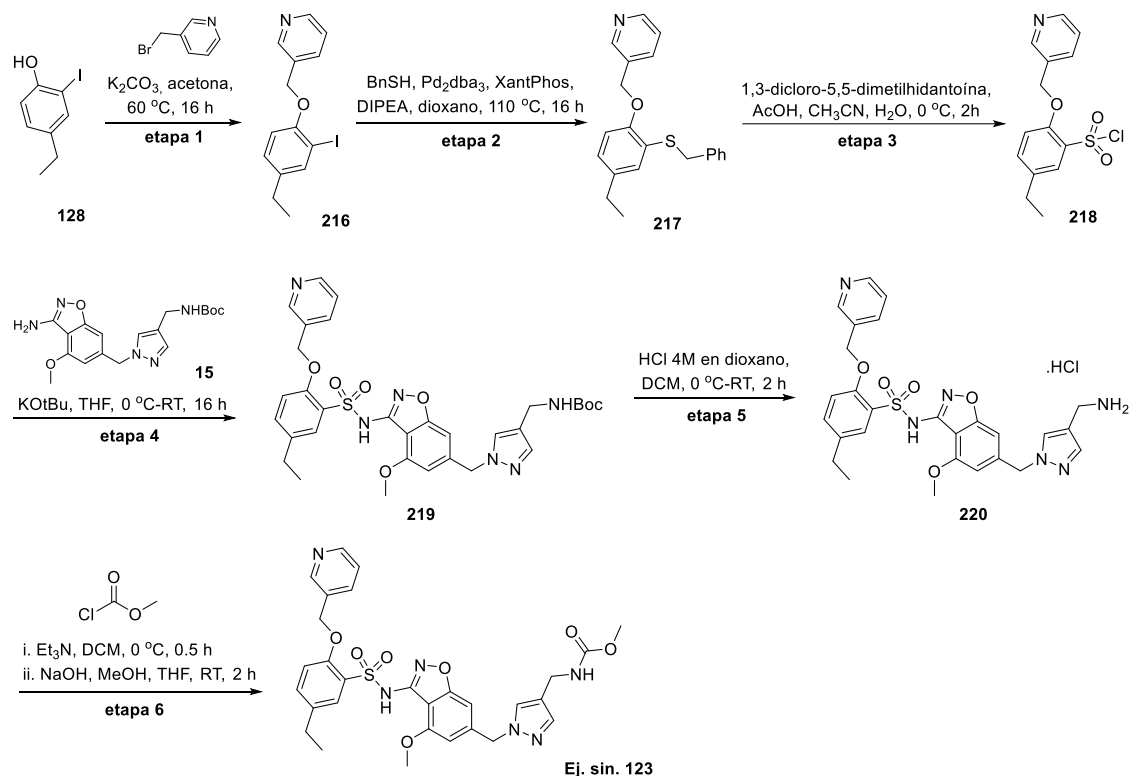
[2172] A una solución agitada del compuesto **214** (0,03 g, 0,045 mmol) en DCM (2 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (0,30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo sólido se lavó con Et_2O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **215** (0,02 g, 68,72 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$: 565,18; encontrada: 564,20 (M-1)

[2173] Síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-((4-fluorobencil)oxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 122)

[2174] A una solución agitada de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-((4-fluorobencil)oxi)bencensulfonamida (**215**) (0,15 g, 0,216 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron Et₃N (0,09 ml, 0,650 mmol) y metil carbonocloridato (0,02 g, 0,260 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((5-etil-2-((4-fluorobencil)oxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 122**; 8 mg, 5,82 %) como un sólido blanco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 123

[2175] Esquema 78: síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 123**)**



[2176] Síntesis de 3-((4-etil-2-yodofenoxi)metil)piridina (216**)**

[2177] A una solución agitada del compuesto **128** (2 g, 8,062 mmol) en acetona (25 ml) se agregaron K₂CO₃ (2,78 g, 20,156 mmol) y 3-(bromometil)piridina (1,52 g, 8,868 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica

se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 20-25 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **216** (1,60 g, 57,86 %) como un aceite marrón. LCMS calculada para C₁₄H₁₄INO: 339,01; encontrada: 340 (M+1).

[2178] Síntesis de 3-((2-(benciltio)-4-etilfenoxi)metil)piridina (217)

[2179] A una solución agitada del compuesto **216** (1,60 g, 4,717 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agregaron DIPEA (1,80 ml, 10,377 mmol), BnSH (0,58 g, 4,717 mmol) y XantPhos (0,22 g, 0,377 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó al purgar con argón durante 10 min, seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (0,22 g, 0,235 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 35-40 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **217** (1,50 g, 93,75 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₂₁H₂₁NOS: 335,13; encontrada: 336,10 (M+1).

[2180] Síntesis de cloruro de 5-etil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencensulfonilo (218)

[2181] A una solución agitada del compuesto **217** (0,80 g, 2,384 mmol) en ACN (32 ml), AcOH (1,60 ml) y H₂O (0,80 ml) se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (0,94 g, 4,769 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **218** (0,83 g, 31,20 %) como un sólido gomoso marrón. El crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

[2182] Síntesis de ter-butil ((1-((3-((5-etil-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (219)

[2183] A una solución agitada del compuesto **15** (0,30 g, 0,80 mmol) en THF (4 ml) se agregaron el compuesto **218** (0,37 g, 1,20 mmol) y KOtBu 1M en THF (2,41 ml, 2,41 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con ácido cítrico saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 2-5 % de MeOH/DCM para obtener el compuesto del título **219** (0,11 g, 15,32 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₃₂H₃₆N₆O₇S: 648,24; encontrada: 649,30 (M+1).

[2184] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencensulfonamida (220)

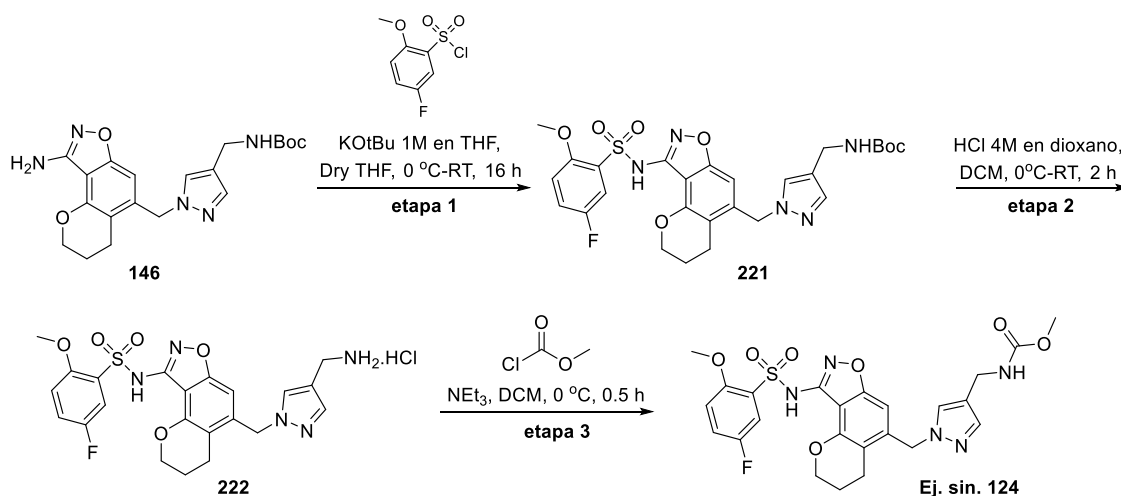
[2185] A una solución agitada del compuesto **219** (0,08 g, 0,123 mmol) en DCM (4 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (0,15 ml, 0,616 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida y se trituró con Et₂O para obtener el compuesto del título **220** (0,075 g, 74,47 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₇H₂₈N₆O₅S: 548,18; encontrada: 547,20 (M-1).

[2186] Síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 123)

[2187] A una solución agitada del compuesto **220** (0,075 g, 0,128 mmol) en DCM (4 ml) se agregaron Et₃N (0,05 ml, 0,384 mmol) y metil carbonocloridato (0,01 g, 0,153 mmol) a 0 °C, mientras se mantenía el pH a 7-8. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida para obtener un crudo. El crudo se disolvió en una solución de MeOH:THF (6 ml; 2:1), seguido de la adición de NaOH (10 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((5-etil-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 123**; 19,5 mg, 25,16 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 124

[2188] Esquema 79: síntesis de metil ((1-((9-((5-fluoro-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 124)



[2189] Síntesis de ter-butil ((1-((9-((5-fluoro-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-

2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (221)

[2190] A una solución agitada del compuesto **146** (1 g, 2,503 mmol) en THF seco (10 ml) se agregaron KOtBu 1M en THF (7,51 ml, 7,510 mmol) y cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencensulfonilo (1,12 g, 5,006 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N para ajustar el pH ~ 6 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **221** (1 g, 37,38 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₇H₃₀FN₅O₇S: 587,18; encontrada: 586,20 (M-1).

[2191] Síntesis de clorhidrato de N-(5-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)-5-fluoro-2-metoxibencensulfonamida (222)

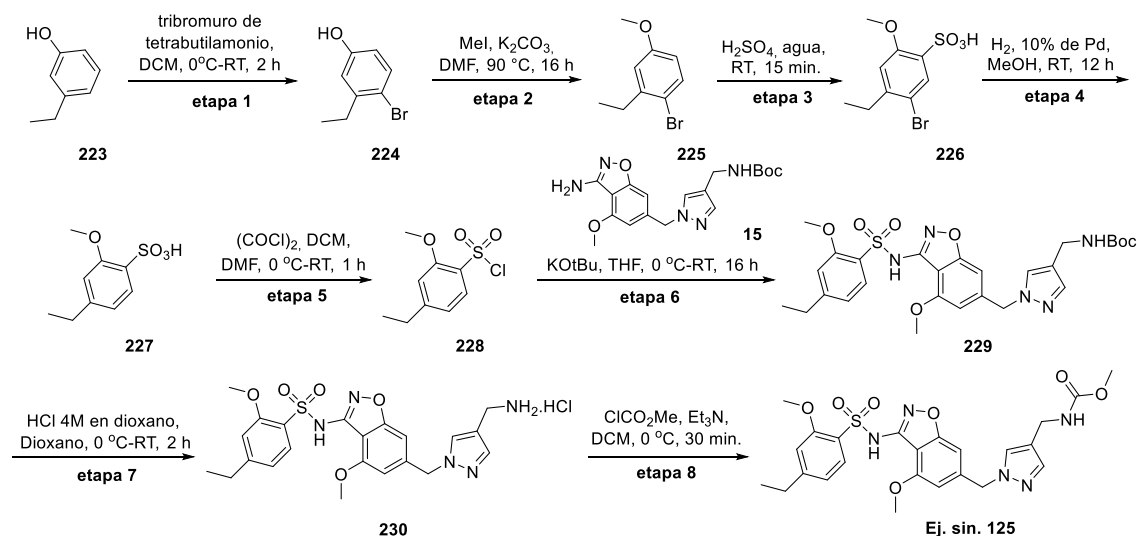
[2192] A una solución agitada del compuesto **221** (1 g, 1,701 mmol) en DCM (10 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (2,12 ml, 8,508 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo sólido se lavó con DCM, se codestiló con Et₂O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **222** (0,50 g, 46,54 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₂H₂₂FN₅O₅S: 487,13; encontrada: 486,10 (M-1).

[2193] Síntesis de metil ((1-((9-((5-fluoro-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 124)

[2194] A una solución agitada del compuesto **222** (0,20 g, 0,381 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron NEt₃ (0,10 ml, 0,763 mmol) y metil cloroformiato (0,05 g, 0,572 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((9-((5-fluoro-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 124**; 7 mg, 3,26 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 125

[2195] Esquema 80: metil ((1-((3-((4-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato



[2196] Síntesis de 4-bromo-3-etilfenol (224)

[2197] A una solución agitada de 3-etilfenol **223** (10 g, 81,853 mmol) en DCM (100 ml) se agregó tribromuro de tetrabutilamonio (39,46 g, 81,853 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con DCM, se codestiló con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **224** (10 g, 43,14 %) como un líquido. LCMS calculada para C₈H₉BrO: 199,98; encontrada: 201,10 (M+1).

[2198] Síntesis de 1-bromo-2-etil-4-metoxibenceno (225)

[2199] A una solución agitada del compuesto **224** (10 g, 49,736 mmol) en DMF (100 ml) se agregaron K₂CO₃ (13,74 g, 99,472 mmol) y MeI (6,19 ml, 99,472 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **225** (10 g, 93,47 %) como un líquido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,44 (br d, *J*=8,77 Hz, 1 H), 6,92 (br d, *J*=1,75 Hz, 1 H), 6,74 (br dd, *J*=8,55, 2,41 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,65 (q, *J*=7,45 Hz, 2 H), 1,15 (br t, *J*=7,23 Hz, 3 H).

[2200] Síntesis de ácido 5-bromo-4-etil-2-metoxibencensulfónico (226)

[2201] Se disolvió el compuesto **225** (2 g, 9,298 mmol) en H₂SO₄ (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (50 ml), se filtró y se lavó con heptano. El precipitado sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **226** (2,50 g, 91,09 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para C₉H₁₁BrO₄S: 293,96; encontrada: 295 (M+1).

[2202] Síntesis de ácido 4-etil-2-metoxibencensulfónico (227)

[2203] A una solución agitada de ácido 5-bromo-4-etil-2-metoxibencensulfónico **226** (5 g, 16,940 mmol) en MeOH (60 ml) se agregó 10 % de Pd (0,54 g, 0,508 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en una atmósfera de H₂ (50 psi). Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido 4-etil-2-metoxibencensulfónico **227** (2 g, 51,31 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₉H₁₂O₄S: 216,05; encontrada: 215,10 (M-1).

[2204] Síntesis de cloruro de 4-etil-2-metoxibencensulfonilo (228)

[2205] A una solución de ácido 4-etil-2-metoxibencensulfónico **227** (0,60 g, 2,774 mmol) en DCM (10 ml) y DMF (0,02 ml, 0,277 mmol) se agregó (COCl)₂ (2,42 ml, 27,745 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **228** (0,45 g, 45,61 %) como un líquido marrón. ¹H NMR (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,56 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,70 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,58 (q, *J*=7,58 Hz, 2 H), 1,17 (t, *J*=7,58 Hz, 3 H).

[2206] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((4-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (229)

[2207] A una solución agitada del compuesto **15** (0,30 g, 0,803 mmol) en THF (10 ml) se agregó KO^tBu 1M en THF (2,41 ml, 2,410 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min, seguido de la adición del compuesto **228** (0,37 g, 1,606 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **229** (0,15 g, 23,51 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₇H₃₃N₅O₇S: 571,21; encontrada: 570,20 (M-1).

[2208] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-4-etil-2-metoxibencensulfonamida (230)

[2209] A una solución agitada del compuesto **229** (0,15 g, 0,262 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (0,32 ml, 1,311 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se lavó con DCM, se codestiló con Et₂O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **230** (0,12

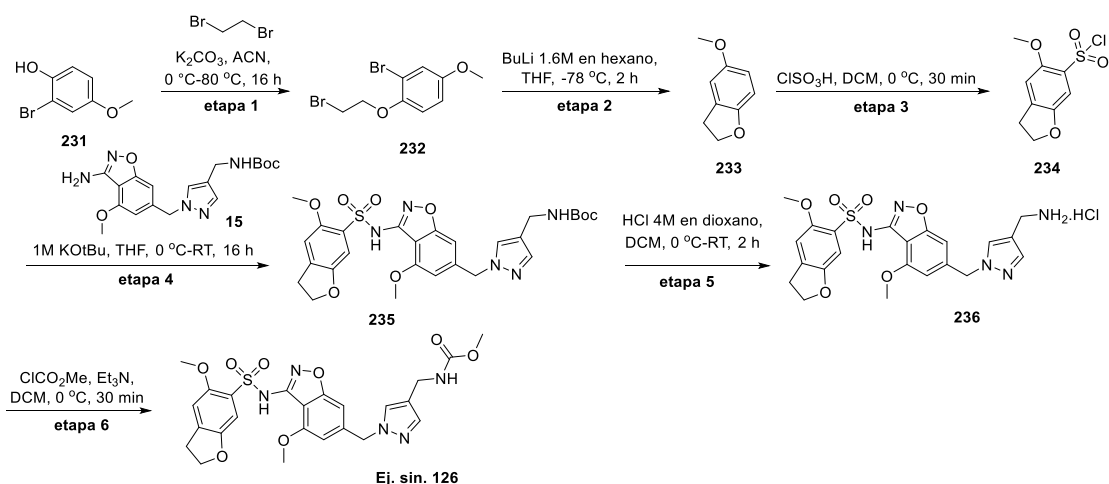
g, 69,32 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₂H₂₅N₅O₅S: 471,16; encontrada: 470,20 (M-1).

[2210] Síntesis de metil ((1-((3-((4-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 125)

[2211] A una solución agitada del compuesto **230** (0,12 g, 0,236 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron Et₃N (0,06 ml, 0,472 mmol) y metil cloroformiato (0,02 g, 0,283 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((4-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 125**; 8,00 mg, 6,33 %) como un sólido blancuzco. Ver los datos analíticos en la tabla 1.

EJEMPLO 126

[2212] Esquema 81: síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((5-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran)-6-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 126)



[2213] Síntesis de 2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-metoxibenceno (232)

[2214] A una solución agitada del compuesto **231** (10 g, 49,251 mmol) en ACN (100 ml) se agregaron K₂CO₃ (14,64 g, 147,754 mmol) a 0 °C y 1,2-dibromoetano (27,71 g, 147,754 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 10-20 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **232** (6 g, 38,51 %) como un sólido blancuzco; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,18 (d, *J*=3,07 Hz, 1 H),

7,09 (d, $J=9,21$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J=8,99$, 2,85 Hz, 1 H), 4,31 (t, $J=5,48$ Hz, 2 H), 3,78 (t, $J=5,48$ Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H).

[2215] Síntesis de 5-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano (233)

[2216] A una solución agitada del compuesto **232** (5 g, 16,130 mmol) en THF (50 ml) se agregó BuLi (1,6 mol/l) en hexano (12,09 ml, 19,356 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **233** (2,30 g, 86,40 %) como un líquido incoloro; LCMS calculada para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$: 150,07; encontrada: 151,20 (M+1).

[2217] Síntesis de cloruro de 5-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonilo (234)

[2218] A una solución agitada del compuesto **233** (0,30 g, 1,997 mmol) en DCM (3 ml) se agregó ClSO_3H (0,41 ml, 5,992 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 25-35 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **234** (0,12 g, 23,43 %) como un semisólido blancuzco; LCMS calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_4\text{S}$: 247,99; encontrada: 248,74 (M+1).

[2219] Síntesis de *ter*-butil ((1-((4-metoxi-3-((5-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran)-6-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (235)

[2220] A una solución agitada del compuesto **15** (0,30 g, 0,803 mmol) en THF (5 ml) se agregó KO t Bu 1M en THF (2,41 ml, 2,410 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, seguido de la adición del compuesto **234** (0,29 g, 1,205 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con ácido cítrico saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 80-100 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **235** (0,18 g, 24,10 %) como un sólido de color marrón pálido; LCMS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$: 585,19; encontrada: 584,40 (M-1).

[2221] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-sulfonamida (236)

[2222] A una solución agitada del compuesto **235** (0,15 g, 0,256 mmol) en DCM (2 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (0,64 ml, 2,561 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la

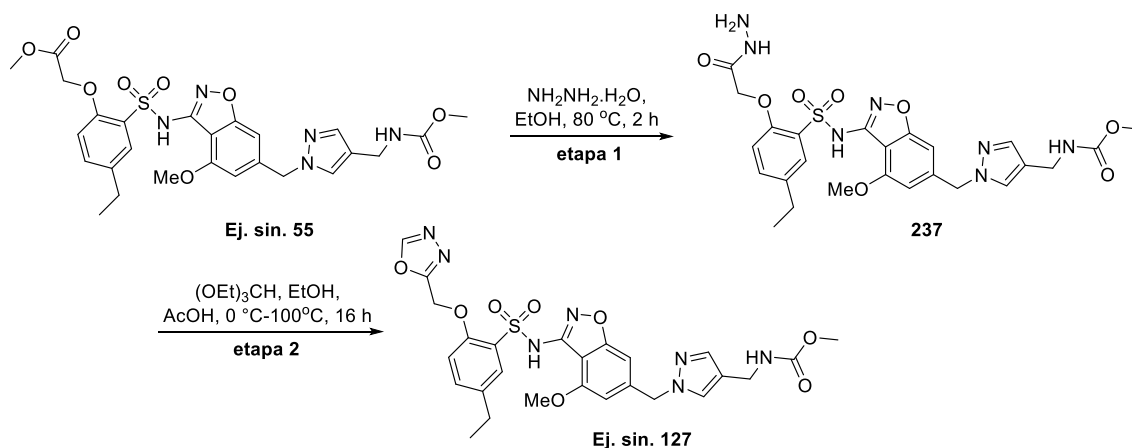
mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituro con Et₂O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **236** (0,16 g, 75,40 %) como un sólido blancuzco; LCMS calculada para C₂₂H₂₃N₅O₆S: 485,14; encontrada: 486,22 (M+2).

[2223] Síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((5-metoxi-2,3-dihidrobencofuran)-6-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 126)

[2224] A una solución agitada del compuesto **236** (0,15 g, 0,287 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron Et₃N (0,08 ml, 0,574 mmol) y ClCO₂Me (0,02 g, 0,287 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título metil ((1-((4-metoxi-3-((5-metoxi-2,3-dihidrobencofuran)-6-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 126**; 0,009 g, 5,70 %) como un sólido blancuzco. Ver los datos analíticos en la tabla 1.

EJEMPLO 127

[2225] Esquema 82: síntesis de metil ((1-((3-((1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 127)



[2226] Síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-(2-hidrazinil-2-oxoetoxi)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (237)

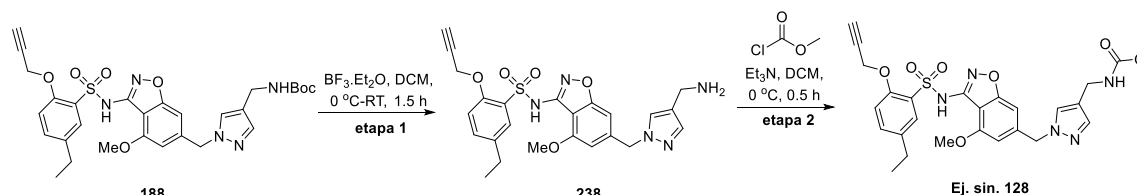
[2227] A una solución del **ej. sin. 55** (0,12 g, 0,204 mmol) en EtOH (5 ml) se agregó NH₂NH₂.H₂O (0,01 g, 0,245 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida y se lavó con Et₂O para obtener el compuesto del título **237** (0,10 g, 69,20 %) como un sólido pegajoso. LCMS calculada para C₂₅H₂₉N₇O₈S: 587,18; encontrada: 588,51 (M+1).

[2228] Síntesis de metil ((1-((3-((2-((1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 127)

[2229] A una solución agitada del compuesto **237** (0,20 g, 0,183 mmol) en una mezcla de EtOH (2 ml) se agregaron AcOH (0,99 ml, 17,293 mmol) y (OEt)₃CH (2 ml, 11,904 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título metil ((1-((3-((2-((1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-etilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 127**; 5 mg, 4,41 %) como un sólido blancuzco. Ver los datos analíticos en la tabla 1.

EJEMPLO 128

[2230] Esquema 83: síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-(prop-2-in-1-ilo)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 128)



[2231] Síntesis de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-(prop-2-in-1-ilo)benzensulfonamida (238)

[2232] A una solución agitada del compuesto **188** (50 mg, 0,083 mmol) en DCM (10 ml) se agregó BF₃·Et₂O (0,02 g, 0,083 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **238** (30 mg, 32,25 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₂₄H₂₅N₅O₅S: 495,16; encontrada: 496,20 (M+1)

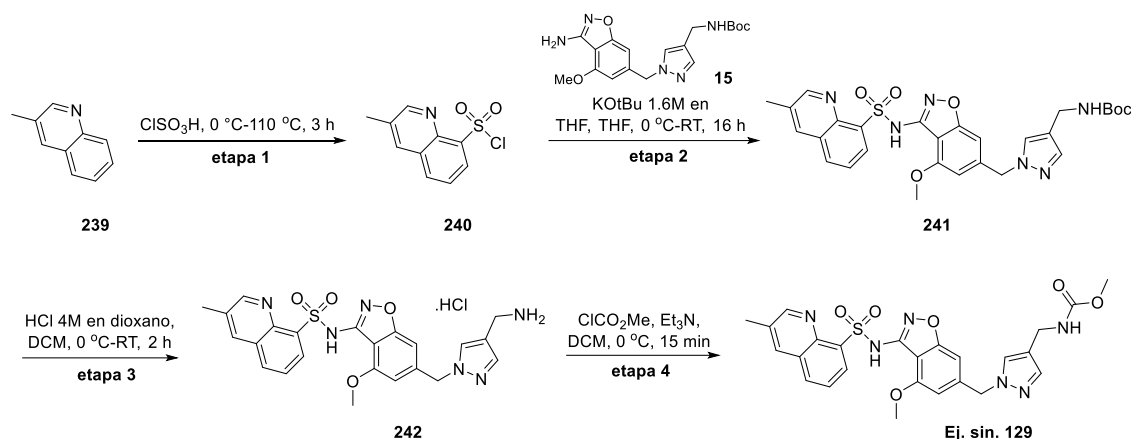
[2233] Síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-(prop-2-in-1-ilo)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 128)

[2234] A una solución agitada del compuesto **238** (0,15 g, 0,302 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron Et₃N (0,12 ml, 0,908 mmol) y metil cloroformiato (0,02 ml, 0,363 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((5-etil-2-(prop-2-in-1-ilo)fenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato

il)metil)carbamato (ej. sin. 128; 5 mg, 2,98 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 129

[2235] Esquema 84: síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((3-metilquinolin)-8-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 129)



[2236] Síntesis de cloruro de 3-metilquinolin-8-sulfonilo (240)

[2237] Una solución del compuesto **239** (2 g, 13,967 mmol) en ClSO_3H (20 ml) se agitó a 110 °C durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **240** (2,20 g, 59,44 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$: 241,00; encontrada: 242,10 (M+1)

[2238] Síntesis de ter-butil ((1-((4-metoxi-3-((3-metilquinolin)-8-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (241)

[2239] A una solución agitada del compuesto **15** (0,30 g, 0,803 mmol) en THF (20 ml) se agregó KOtBu 1,6 M en THF (1,50 ml, 2,410 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, seguido de la adición del compuesto **240** (0,33 g, 1,365 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 70-72 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **241** (0,11 g, 18,45 %) como un sólido blancuzco. TLC: 80 % de EtOAc/heptano (R_f : 0,4). LCMS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 578,19; encontrada: 577,20 (M-1)

[2240] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metilquinolin-8-sulfonamida (242)

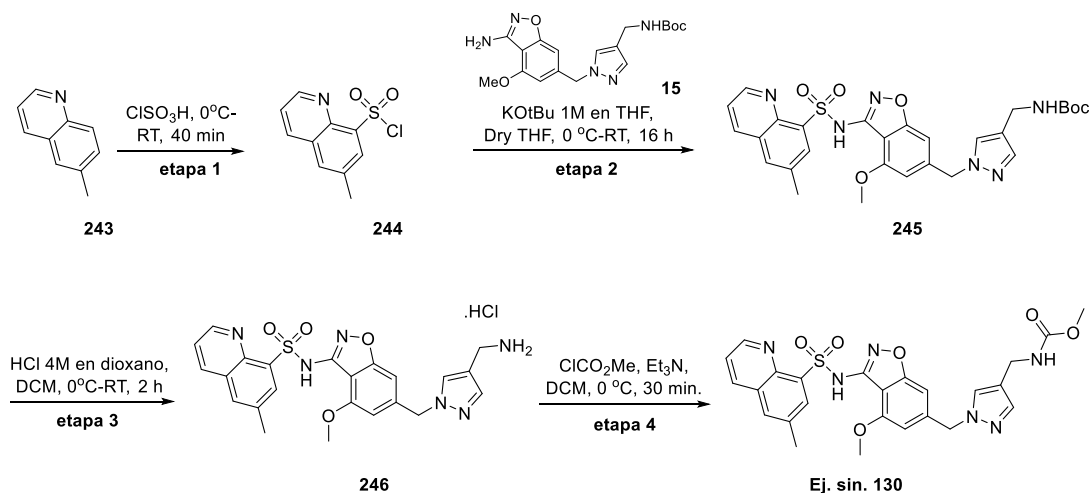
[2241] A una solución del compuesto **241** (0,11 g, 0,190 mmol) en DCM (2 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (1,09 ml, 4,398 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida, se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **242** (0,09 g, 69,87 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₃H₂₂N₆O₄S: 478,14; encontrada: 479,20 (M+1)

[2242] Síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((3-metilquinolin)-8-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 129)

[2243] A una solución agitada del compuesto **242** (90 mg, 0,174 mmol) en DCM (2 ml) se agregaron trietilamina (0,07 ml, 0,524 mmol) y metil cloroformiato (0,01 g, 0,209 mmol) en DCM a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((4-metoxi-3-((3-metilquinolin)-8-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 129**) (8 mg, 8,44 %) como un sólido blanco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 130

[2244] Esquema 85: síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((6-metilquinolin)-8-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 130)



[2245] Síntesis de cloruro de 6-metilquinolin-8-sulfonilo (244)

[2246] Una solución del compuesto **243** (2 g, 13,967 mmol) en ClSO_3H (2,80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto **244** (1,50 g, 36,88 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₁₀H₈ClNO₂S: 241,00; encontrada: 242,10 (M+1)

[2247] Síntesis de ter-butil ((1-((4-metoxi-3-((6-metilquinolin)-8-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (245)

[2248] A una solución agitada del compuesto **15** (0,50 g, 1,339 mmol) en THF (20 ml) se agregó KOtBu 1M en THF (4,01 ml, 4,017 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, seguido de la adición del compuesto **244** (0,48 g, 2,008 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N a ~ pH 6 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **245** (0,70 g, 52,40 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₈H₃₀N₆O₆S: 578,19; encontrada: 579,40 (M+1)

[2249] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-6-metilquinolin-8-sulfonamida (246)

[2250] A una solución del compuesto **245** (0,70 g, 1,209 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y DCM (4 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (1,512 ml, 6,048 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida, se lavó con DCM, se codestiló con Et₂O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **246** (0,20 g, 22,15 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₃H₂₂N₆O₄S: 478,14; encontrada: 479,20 (M+1)

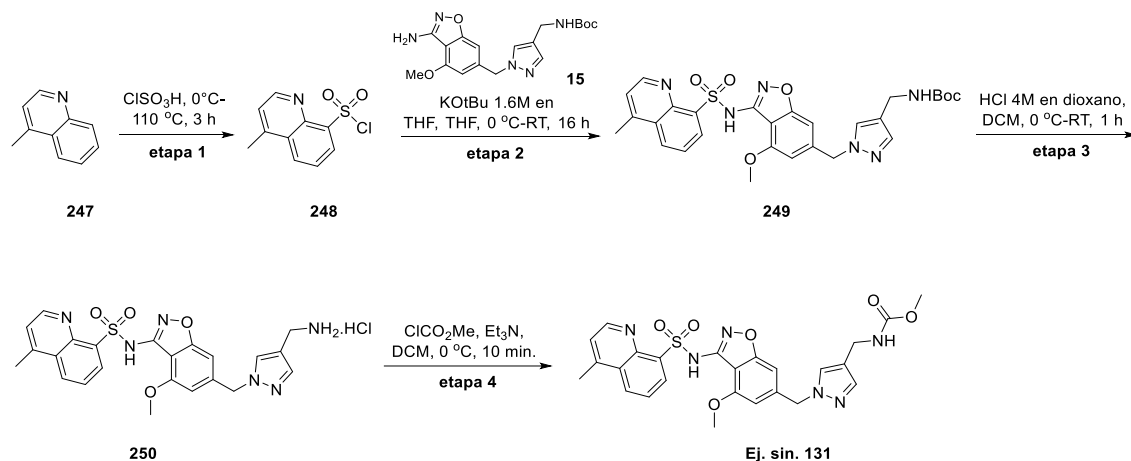
[2251] Síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((6-metilquinolin)-8-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 130)

[2252] A una solución agitada del compuesto **246** (0,30 g, 0,582 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron NEt₃ (0,16 ml, 1,165 mmol) y metil cloroformiato (0,05 ml, 0,699 mmol) en DCM a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((4-metoxi-3-((6-metilquinolin)-8-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 130**; 20 mg, 6,33 %) como un sólido blanco. (Ver los datos

analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 131

[2253] Esquema 86: síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((4-metilquinolin)-8-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 131)



[2254] Síntesis de cloruro de 4-metilquinolin-8-sulfonilo (248)

[2255] Una solución del compuesto **247** (2 g, 13,967 mmol) en ClSO_3H (20 ml) se agitó a 110 °C durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **248** (2 g, 32,96 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$: 241; encontrada: 242,10 (M+1)

[2256] Síntesis de ter-butil ((1-((4-metoxi-3-((4-metilquinolin)-8-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (249)

[2257] A una solución agitada del compuesto **15** (0,20 g, 0,535 mmol) en THF (20 ml) se agregó KOtBu 1,6 M en THF (1 ml, 1,607 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, seguido de la adición del compuesto **248** (0,23 g, 0,964 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con ácido cítrico acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **249** (0,35 g, 51,52 %) como un sólido amarillo. LCMS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 578,19; encontrada: 579,36 (M+1)

[2258] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-4-metilquinolin-8-sulfonamida (250)

[2259] A una solución agitada del compuesto **249** (0,25 g, 0,432 mmol) en DCM (3 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura

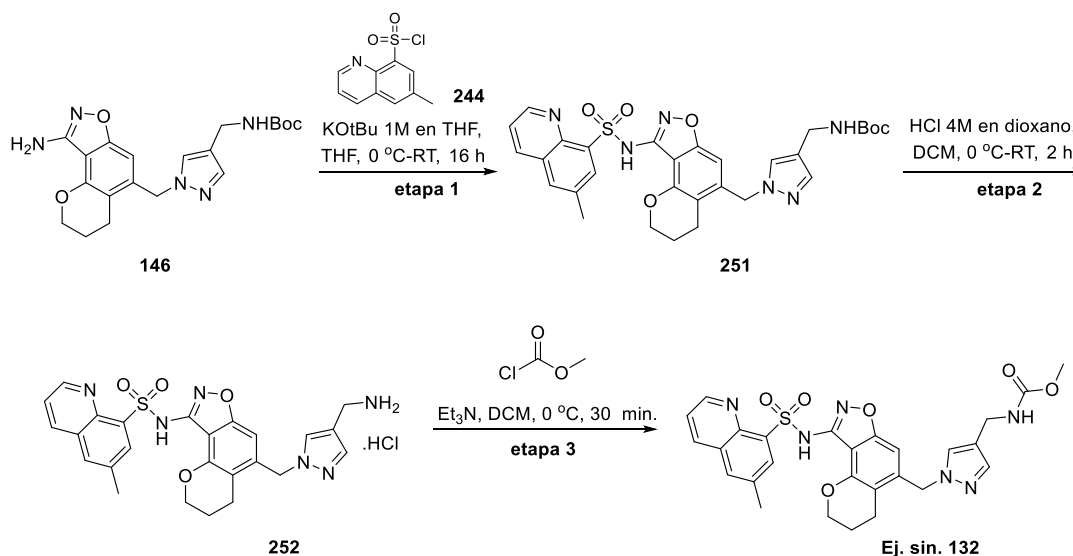
ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida, se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **250** (0,15 g, 40,14 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₃H₂₂N₆O₄S: 478,14; encontrada: 479,20 (M+1)

[2260] Síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((4-metilquinolin)-8-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 131)

[2261] A una solución agitada del compuesto **250** (0,10 g, 0,194 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron NEt₃ (0,08 ml, 0,582 mmol) y metil cloroformiato (0,02 g, 0,233 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((4-metoxi-3-((4-metilquinolin)-8-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 131**; 10 mg, 9,51 %) como un sólido blanco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 132

[2262] Esquema 87: síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((4-metilquinolin)-8-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 132)



[2263] Síntesis de *ter*-butil ((1-((9-((6-metilquinolin)-8-sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (251)

[2264] A una solución agitada del compuesto **146** (0,30 g, 0,751 mmol) en THF (10 ml) se agregó KOtBu 1M en THF (2,25 ml, 2,253 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición del compuesto **244** (0,36 g, 1,502 mmol). La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N para ajustar el pH ~6 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **251** (0,50 g, 44,03 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₃₀H₃₂N₆O₆S: 604,21; encontrada: 605,30 (M+1)

[2265] Síntesis de clorhidrato de N-(5-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)-6-metilquinolin-8-sulfonamida (252)

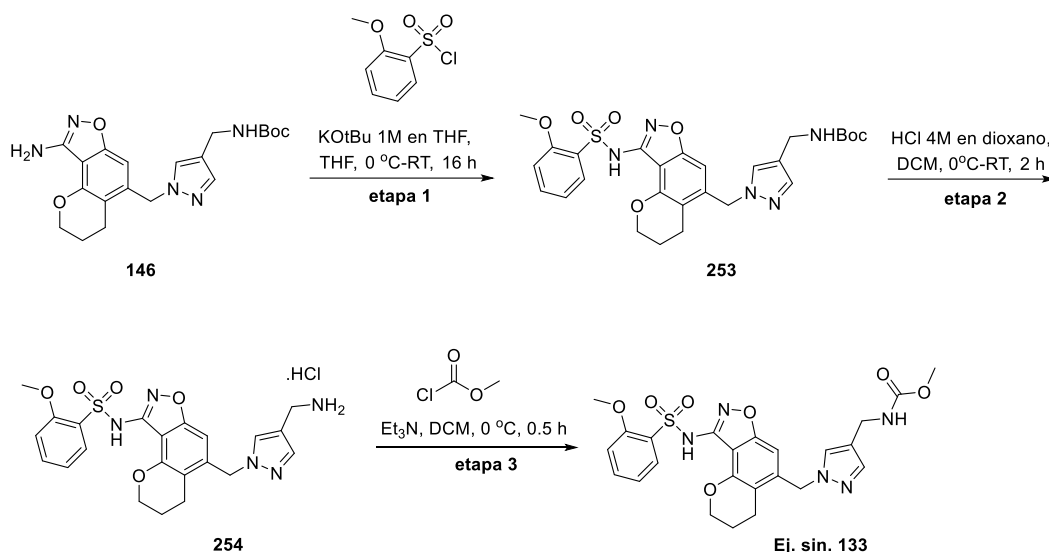
[2266] A una solución agitada del compuesto **251** (0,50 g, 0,826 mmol) en DCM (ml) se agregó HCl 4M en dioxano (1,03 ml, 4,134 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se lavó con DCM, se codestiló con Et₂O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto **252** (0,30 g, 46,27 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₅H₂₄N₆O₄S: 504,16; encontrada: 505,20 (M+1)

[2267] Síntesis de metil ((1-((9-((6-metilquinolin)-8-sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 132)

[2268] A una solución agitada del compuesto **252** (0,40 g, 0,739 mmol) en DCM (6 ml) se agregaron Et₃N (0,20 ml, 1,478 mmol) y metil cloroformiato (0,06 ml, 0,887 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((9-((6-metilquinolin)-8-sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 132**; 10 mg, 2,35 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 133

[2269] Esquema 88: síntesis de metil ((1-((9-((2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 133)



[2270] Síntesis de *ter*-butil ((1-((9-((2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (253)

[2271] A una solución del compuesto **146** (0,15 g, 0,375 mmol) en THF (10 ml) se agregó KOtBu 1M en THF (1,12 ml, 1,126 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 2-metoxibencensulfonilo (0,11 g, 0,563 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N para ajustar el pH 6 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **253** (0,20 g, 93,50 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₇H₃₁N₅O₇S: 569,19; encontrada: 568,20 (M-1)

[2272] Síntesis de clorhidrato de N-(5-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)-2-metoxibencensulfonamida (254)

[2273] A una solución agitada del compuesto **253** (0,20 g, 0,351 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y DCM (5 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (0,43 ml, 1,755 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida, se lavó con DCM, se codestiló con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **254** (0,15 g, 48,98 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₂H₂₃N₅O₅S: 469,14; encontrada: 468,20 (M-1)

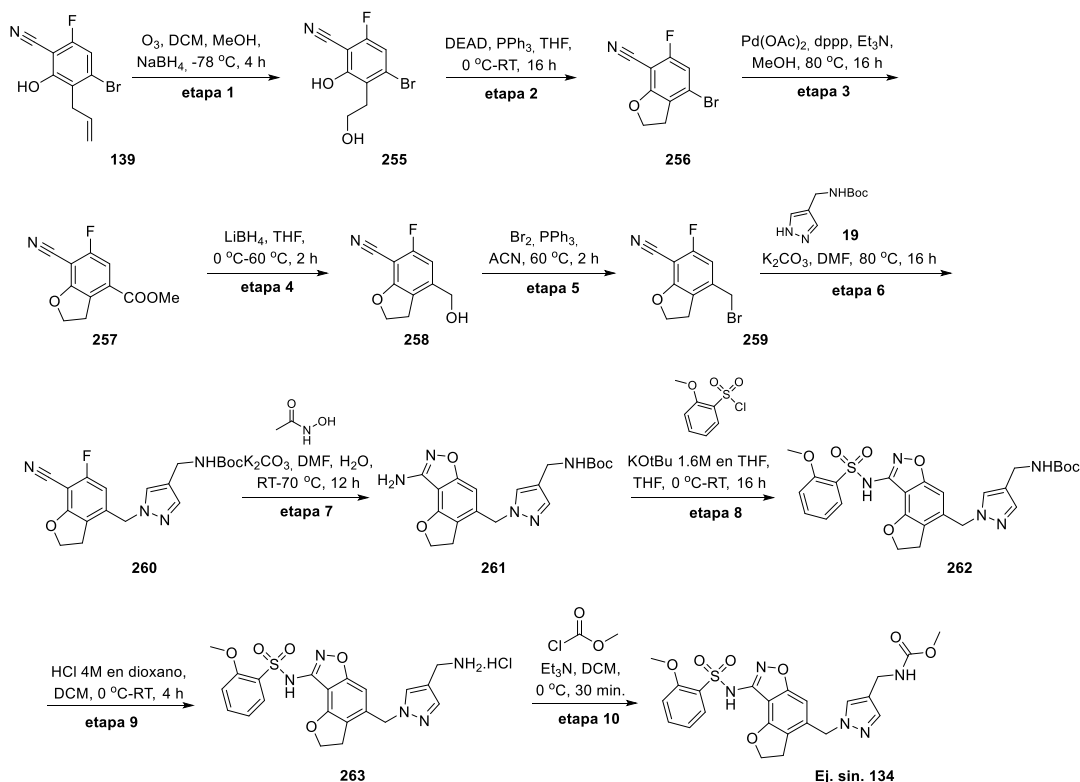
[2274] Síntesis de metil ((1-((9-((2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 133)

[2275] A una solución agitada del compuesto **254** (0,20 g, 0,395 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron trietilamina (0,11 ml, 0,790 mmol) y metil cloroformiato (0,04 g, 0,474 mmol) en

DCM a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((9-((2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 133**; 10 mg, 4,65 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 134

[2276] Esquema 89: síntesis de metil ((1-((8-((2-metoxifenil)sulfonamido)-2,3-dihidrobenzofuro[7,6-d]isoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 134**)**



[2277] Síntesis de 4-bromo-6-fluoro-2-hidroxi-3-(2-hidroxietil)benzonitrilo (255)

[2278] A una solución agitada del compuesto **139** (2 g, 7,810 mmol) en DCM (10 ml) y MeOH (10 ml) se purgó gas ozono durante 5 min a -78 °C, seguido de la adición de NaBH₄ (0,59 g, 15,620 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con HCl 1N, se extrajo con DCM y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 25 % de acetato de etilo/heptano para obtener el compuesto del título **255** (0,90 g, 28,53 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₉H₇BrFNO₂: 258,96; encontrada: 258 (M-1)

[2279] Síntesis de 4-bromo-6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-carbonitrilo (256)

[2280] A una solución del compuesto **255** (0,20 g, 0,769 mmol) en THF (10 ml) se agregaron PPh₃ (0,30 g, 1,153 mmol) y DEAD (1,49 g, 7,306 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se extrajo con EtOAc y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 20 % de EtOAc/heptano y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **256** (0,10 g, 53,73 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,31 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H), 4,87 (t, *J*=8,71 Hz, 2 H), 3,22 (br t, *J*=8,71 Hz, 2 H).

[2281] Síntesis de metil 7-ciano-6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-carboxilato (257)

[2282] A una solución agitada del compuesto **256** (0,30 g, 1,239 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó Pd(OAc)₂ (0,01 g, 0,061 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,05 g, 0,123 mmol) y trietilamina (0,34 ml, 2,478 mmol) y se purgó con N₂ durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h en gas monóxido de carbono (110 psi). Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 20 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **257** (0,15 g, 54,7 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,29 (d, *J*=10,27 Hz, 1 H), 4,86 (t, *J*=8,74 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,50 (td, *J*=8,74, 1,71 Hz, 2 H)

[2283] Síntesis de 6-fluoro-4-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-carbonitrilo (258)

[2284] A una solución agitada del compuesto **257** (3 g, 13,563 mmol) en THF (160 ml) se agregó LiBH₄ (0,62 g, 28,482 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 50 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **258** (1,50 g, 55,70 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₁₀H₈FNO₂: 193,05; encontrada: 194,10 (M+1).

[2285] Síntesis de 4-(bromometil)-6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-carbonitrilo (259)

[2286] A una solución agitada del compuesto **258** (0,50 g, 2,588 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agregaron trifenilfosfina (1,10 g, 4,141 mmol) y bromo (0,21 ml, 4,141 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con Na₂S₂O₃, se extrajo con EtOAc, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 15 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **259** (0,30 g, 45,26 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 7,03 (br d, *J*=10,37 Hz, 1 H), 4,86 (br t, *J*=8,71 Hz, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 3,26 (br t, *J*=8,71 Hz, 2 H).

[2287] Síntesis de *ter*-butil ((1-((7-ciano-6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (260)

[2288] A una solución agitada del compuesto **19** (1,10 g, 5,584 mmol) en DMF (30 ml) se agregaron K₂CO₃ (1,78 g, 12,887 mmol) y el compuesto **259** (1,10 g, 4,295 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 40 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **260** (0,90 g, 37,75 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₁₉H₂₁FN₄O₃: 372,16; encontrada: 373,30 (M+1)

[2289] Síntesis de *ter*-butil ((1-((8-amino-2,3-dihidrobenzofuro[7,6-d]isoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (261)

[2290] A una solución agitada del compuesto **260** (0,40 g, 1,074 mmol) en DMF (6 ml) y agua (1 ml) se agregaron K₂CO₃ (0,89 g, 6,445 mmol) y ácido acetohidroxámico (0,48 g, 6,445 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 60 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **261** (0,25 g, 48,30 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₁₉H₂₃N₅O₄: 385,18; encontrada: 386,28 (M+1)

[2291] Síntesis de *ter*-butil ((1-((8-((2-metoxifenil)sulfonamido)-2,3-dihidrobenzofuro[7,6-d]isoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (262)

[2292] A una solución agitada del compuesto **261** (0,05 g, 0,129 mmol) en THF seco (5 ml) se agregó KOtBu 1,6 M en THF (0,24 ml, 0,389 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 2-metoxibencensulfonilo (0,05 g, 0,259 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se acidificó con HCl 1N para ajustar el pH 6 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **262** (0,04 g, 22,11 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₆H₂₉N₅O₇S: 555,18; encontrada: 556,38 (M+1)

[2293] Síntesis de clorhidrato de N-(4-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2,3-

dihidrobenzofuro[7,6-d]isoxazol-8-il)-2-metoxibencensulfonamida (263)

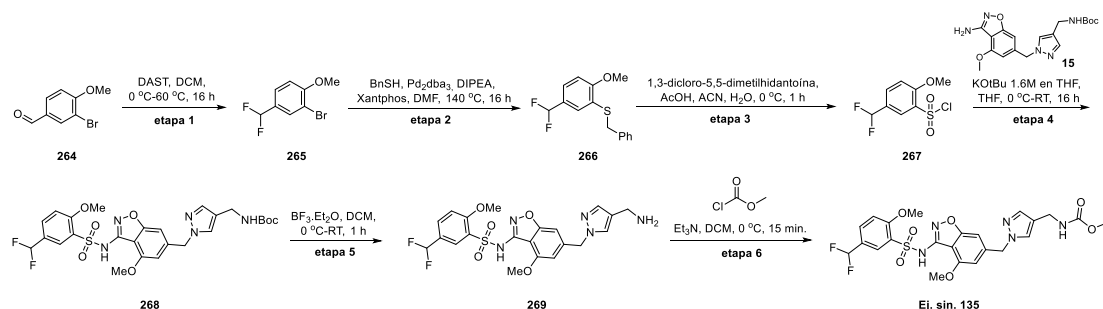
[2294] A una solución del compuesto **262** (40 mg, 0,071 mmol) en DCM (2 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida y se trituró con Et₂O para obtener el compuesto del título **263** (30 mg, 21,67 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₁H₂₁N₅O₅S: 455,13; encontrada: 457,20 (M+2)

[2295] Síntesis de metil ((1-((8-((2-metoxifenil)sulfonamido)-2,3-dihidrobenzofuro[7,6-d]isoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 134)

[2296] A una solución agitada del compuesto **263** (30 mg, 0,060 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron trietilamina (0,02 ml, 0,182 mmol) y metil cloroformiato (0,6 mg, 0,073 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((8-((2-metoxifenil)sulfonamido)-2,3-dihidrobenzofuro[7,6-d]isoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. **134**, 3 mg, 9,42 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 135

[2297] Esquema 90: síntesis de metil ((1-((3-((5-(difluorometil)-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 135)



[2298] Síntesis de 2-bromo-4-(difluorometil)-1-metoxibenceno (265)

[2299] A una solución agitada del compuesto **264** (5 g, 23,250 mmol) en DCM (50 ml) se agregó DAST (11,83 g, 69,751 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 7-9 % de EtOAc/hexano para obtener el compuesto

del título **265** (4,50 g, 79,20 %) como un líquido amarillo. TLC: 20 % de EtOAc/hexano (R_f : 0,6); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,75 - 7,80 (m, 1 H), 7,58 (dt, $J=8,60$, 0,89 Hz, 1 H), 7,24 (d, $J=8,63$ Hz, 1 H), 6,79 - 7,15 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H)

[2300] Síntesis de bencil(5-(difluorometil)-2-metoxifenil)sulfano (266)

[2301] A una solución agitada del compuesto **265** (0,50 g, 2,109 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron DIPEA (1,10 ml, 6,328 mmol) y XantPhos (0,25 g, 0,421 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 10 min, seguido de la adición de bencil mercaptano (1,04 g, 8,437 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,19 g, 0,210 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 0-2 % de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título **266** (0,30 g, 33,49 %) como un semisólido amarillo; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,44 (s, 1 H), 7,35 - 7,40 (m, 3 H), 7,21 - 7,34 (m, 3 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H)

[2302] Síntesis de cloruro de 5-(difluorometil)-2-metoxibencensulfonilo (267)

[2303] A una solución agitada del compuesto **266** (0,30 g, 1,070 mmol) en ACN (6 ml), agua (0,10 ml) y AcOH (0,20 ml) se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (0,43 g, 2,141 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **267** (0,20 g, 40,05 %) como un semilíquido amarillo; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,76 - 7,92 (m, 1 H), 7,50 (br d, $J=8,33$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,37 (m, 1 H), 6,74 - 7,13 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H).

[2304] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((5-(difluorometil)-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (268)

[2305] A una solución agitada del compuesto **15** (0,15 g, 0,401 mmol) en THF (5 ml) se agregó K O^tBu 1,6 M en THF (0,75 ml, 1,205 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición del compuesto **267** (0,20 g, 0,803 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 70-72 % de EtOAc /éter de petróleo para obtener el compuesto del título **268** (0,12 g, 26,67 %) como un sólido blancuzco. TLC: 80 % de EtOAc/hexano (R_f : 0,4). LCMS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$: 593,18; encontrada: 594,30 ($\text{M}+1$)

[2306] Síntesis de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-(difluorometil)-2-metoxibencensulfonamida (269)

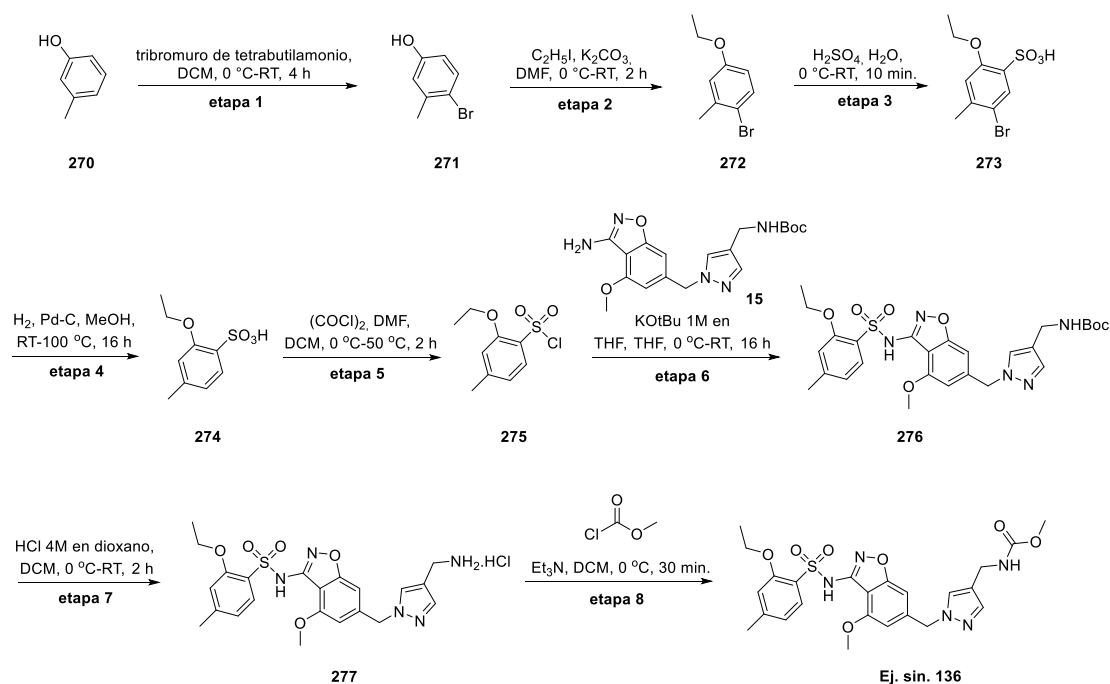
[2307] A una solución del compuesto **268** (0,12 g, 0,202 mmol) en DCM (2 ml) se agregó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,03 ml, 0,303 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et_2O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **269** (0,10 g, 53,13 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: 493,12; encontrada: 492,20 (M-1)

[2308] Síntesis de metil ((1-((3-((5-(difluorometil)-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 135)

[2309] A una solución del compuesto **269** (0,13 g, 0,263 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron NEt_3 (0,11 ml, 0,790 mmol) en DCM (0,20 ml) y metil cloroformiato (0,02 ml, 0,316 mmol) en DCM (0,20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((5-(difluorometil)-2-metoxifenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 135**; 5,00 mg, 3,34 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. TLC: 5 % de MeOH/DCM (R_f : 0,4). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 136

[2310] Esquema 91: síntesis de metil ((1-((3-((2-etoxi-4-metilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 136)



[2311] Síntesis de 4-bromo-3-metilfenol (271)

[2312] A una solución agitada de m-cresol **270** (3 g, 27,742 mmol) en DCM (30 ml) se agregó tribromuro de tetrabutilamonio (13,37 g, 27,742 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 20-30 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **271** (4,50 g, 64 %) como un semisólido blanco. TLC: 30 % de EtOAc/heptano (R_f: 0,3). LCMS calculada para C₇H₇BrO: 185,97; encontrada: 185,20 (M-1)

[2313] Síntesis de 1-bromo-4-etoxi-2-metilbenceno (272)

[2314] A una solución agitada del compuesto **271** (4,50 g, 24,059 mmol) en DMF (40 ml) se agregó K₂CO₃ (4,76 g, 48,118 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, seguido de la adición de yoduro de etilo (2,96 ml, 36,088 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **272** (3,50 g, 54,78 %) como un líquido incoloro. TLC: 20 % de EtOAc/heptano (R_f: 0,8); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,42 (d, *J*=8,71 Hz, 1 H), 6,94 (br s, 1 H), 6,71 (br dd, *J*=8,71, 2,07 Hz, 1 H), 3,99 (q, *J*=6,77 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,30 (t, *J*=7,05 Hz, 3 H)

[2315] Síntesis de ácido 5-bromo-2-etoxi-4-metilbencensulfónico (273)

[2316] Una solución del compuesto **272** (2 g, 9,298 mmol) en H₂SO₄ (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se inactivó mediante la adición de agua a 0 °C. El residuo sólido se filtró, se lavó con heptano y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **273** (2,30 g, 81,29 %) como un sólido de color marrón pálido. LCMS calculada para C₉H₁₁BrO₄S: 293,96; encontrada: 293,10 (M-1)

[2317] Síntesis de ácido 2-etoxi-4-metilbencensulfónico (274)

[2318] A una solución agitada del compuesto **273** (2,30 g, 7,792 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó 10 % de Pd-C (1,49 g, 1,402 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de H₂ (100 psi). Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con MeOH y se concentró a presión reducida. El crudo se lavó con éter y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **274** (1,60 g, 93,05 %) como un semisólido marrón. TLC: 20 % de MeOH/DCM (R_f: 0,4). LCMS calculada para

C₉H₁₂O₄S: 216,05; encontrada: 215,30 (M-1)

[2319] Síntesis de cloruro de 2-etoxi-4-metilbencensulfonilo (275)

[2320] A una solución agitada del compuesto **274** (0,40 g, 1,849 mmol) en DCM (4 ml) se agregaron cloruro de oxalilo (3,99 ml, 45,706 mmol) y DMF (0,04 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h en N₂. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **275** (0,42 g, 96,75 %) como un líquido incoloro. TLC: 50 % de EtOAc/heptano (R_f: 0,8); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,54 (br d, *J*=7,46 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,63 (br d, *J*=7,46 Hz, 1 H), 3,98 - 4,04 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,29 (br t, *J*=6,84 Hz, 3 H)

[2321] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((2-etoxi-4-metilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (276)

[2322] A una solución agitada del compuesto **15** (0,30 g, 0,803 mmol) en THF (10 ml) se agregó KO^tBu 1M en THF (2,41 ml, 2,410 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, seguido de la adición del compuesto **275** (0,37 g, 1,607 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se lavó con éter y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **276** (0,32 g, 29,26 %) como un semisólido de color amarillo pálido. TLC: EtOAc (R_f: 0,2). LCMS calculada para C₂₇H₃₃N₅O₇S: 571,21; encontrada: 570,20 (M-1)

[2323] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-etoxi-4-metilbencensulfonamida (277)

[2324] A una solución agitada del compuesto **276** (0,30 g, 0,524 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (1,31 ml, 5,248 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con éter y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **277** (0,25 g, 52,52 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₂₂H₂₅N₅O₅S: 471,16; encontrada: 470,30 (M-1).

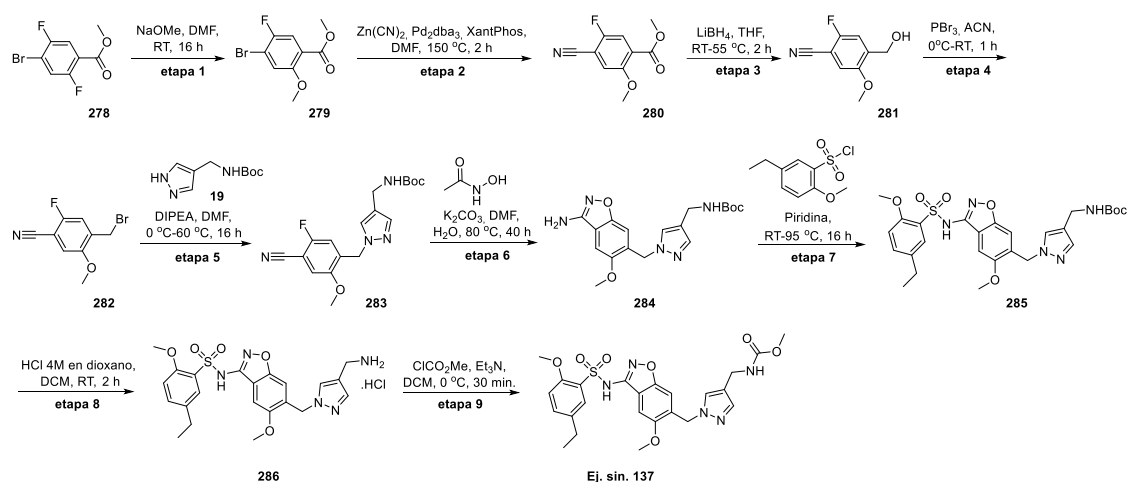
[2325] Síntesis de metil ((1-((3-((2-etoxi-4-metilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 136)

[2326] A una solución agitada del compuesto **277** (0,16 g, 0,314 mmol) en DCM (3 ml) se agregó Et₃N (0,08 ml, 0,629 mmol) y metil cloroformiato (0,03 g, 0,314 mmol) en DCM (1

ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (10 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((2-etoxi-4-metilfenil)sulfonamido)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. **136**; 5,00 mg, 2,96 %) como un sólido blancuzco. TLC: 10 % de MeOH/DCM (R_f 0,7). (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 137

[2327] Esquema 92: síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-5-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 137)



[2328] Síntesis de metil 4-bromo-5-fluoro-2-metoxibenzoato (279)

[2329] A una solución agitada del compuesto **278** (2 g, 8 mmol) en DMF (20 ml) se agregó NaOMe (0,54 g, 9,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash para obtener el compuesto del título **279** (1 g, 47 %) como un sólido blanco. TLC: 10 % de EtOAc/heptano (R_f 0,4). LCMS calculada para C₉H₈BrFO₃: 261,96; encontrada: 263 (M+1)

[2330] Síntesis de metil 4-ciano-5-fluoro-2-metoxibenzoato (280)

[2331] A una solución agitada del compuesto **279** (50 mg, 0,190 mmol) en DMF (2 ml) se agregó Zn(CN)₂ (g, 0,285 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 min, seguido de la adición de XantPhos (0,01 g, 0,019 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,0087 g, 0,009 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash para obtener el compuesto del título **280** (26 mg, 64,66 %) como un sólido marrón. TLC: 30 % de EtOAc/heptano; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,72 - 7,77 (m, 2 H) 3,84 (d, $J=13,13$ Hz, 6 H)

[2332] Síntesis de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzonitrilo (281)

[2333] A una solución agitada del compuesto **280** (100 mg, 0,478 mmol) en THF (4 ml) se agregó LiBH_4 (2 mol/l) en THF (0,72 ml, 1,434 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado helado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se trituyó con DCM/heptano (relación 9:1) para obtener el compuesto del título **281** (82 mg, 91,59 %) como un sólido blanco. TLC: 40 % de EtOAc/heptano, (Rf: 0,45); ^1H NMR (401 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,47 (d, $J=5,14$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=9,90$ Hz, 1 H) 5,50 (t, $J=5,56$ Hz, 1 H) 4,49 - 4,54 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H)

[2334] Síntesis de 4-(bromometil)-2-fluoro-5-metoxibenzonitrilo (282)

[2335] A una solución del compuesto **281** (80 mg, 0,441 mmol) en CH_3CN (3 ml) se agregó PBr_3 (0,08 ml, 0,883 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 6-10 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **282** (60 mg, 54,82 %) como un sólido blanco. TLC: 10 % de EtOAc/heptano, (Rf: 0,4); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,66 (d, $J=9,65$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J=5,26$ Hz, 1 H) 4,62 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H)

[2336] Síntesis de *ter*-butil ((1-(4-ciano-5-fluoro-2-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (283)

[2337] A una solución agitada del compuesto **19** (1,20 g, 5,90 mmol) en DMF (15 ml) se agregaron DIPEA (2,60 ml, 15 mmol) y el compuesto **282** (1,20 g, 4,90 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 40-52 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **283** (0,90 g, 46 %) como un aceite gomoso marrón. TLC: 50 % de EtOAc/heptano, (Rf: 0,4). LCMS calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$: 360,16; encontrada: 361,10 ($\text{M}+1$)

[2338] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-amino-5-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-

pirazol-4-il)metil)carbamato (284)

[2339] A una solución agitada del compuesto **283** (0,10 g, 0,277 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,60 ml) se agregaron N-hidroxiacetamida (0,062 g, 0,832 mmol) y K₂CO₃ (0,19 g, 1,387 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 40 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O y se secó para obtener el compuesto del título **284** (0,03 g, 20,61 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₁₈H₂₃N₅O₄: 373,18; encontrada: 374,20 (M+1)

[2340] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-5-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (285)

[2341] A una solución del compuesto **284** (0,25 g, 0,669 mmol) en piridina (3 ml) se agregó cloruro de 5-etil-2-metoxibencensulfonilo (0,18 g, 0,80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 50-60 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **285** (0,05 g, 12,93 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₇H₃₃N₅O₇S: 571,21; encontrada: 572,40 (M+1)

[2342] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (286)

[2343] A una solución agitada del compuesto **285** (0,095 g, 0,166 mmol) en DCM (4 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (0,20 ml, 0,831 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O para obtener el compuesto del título **286** (0,08 g, 83,07 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₂H₂₅N₅O₅S: 471,16; encontrada: 470,30 (M-1)

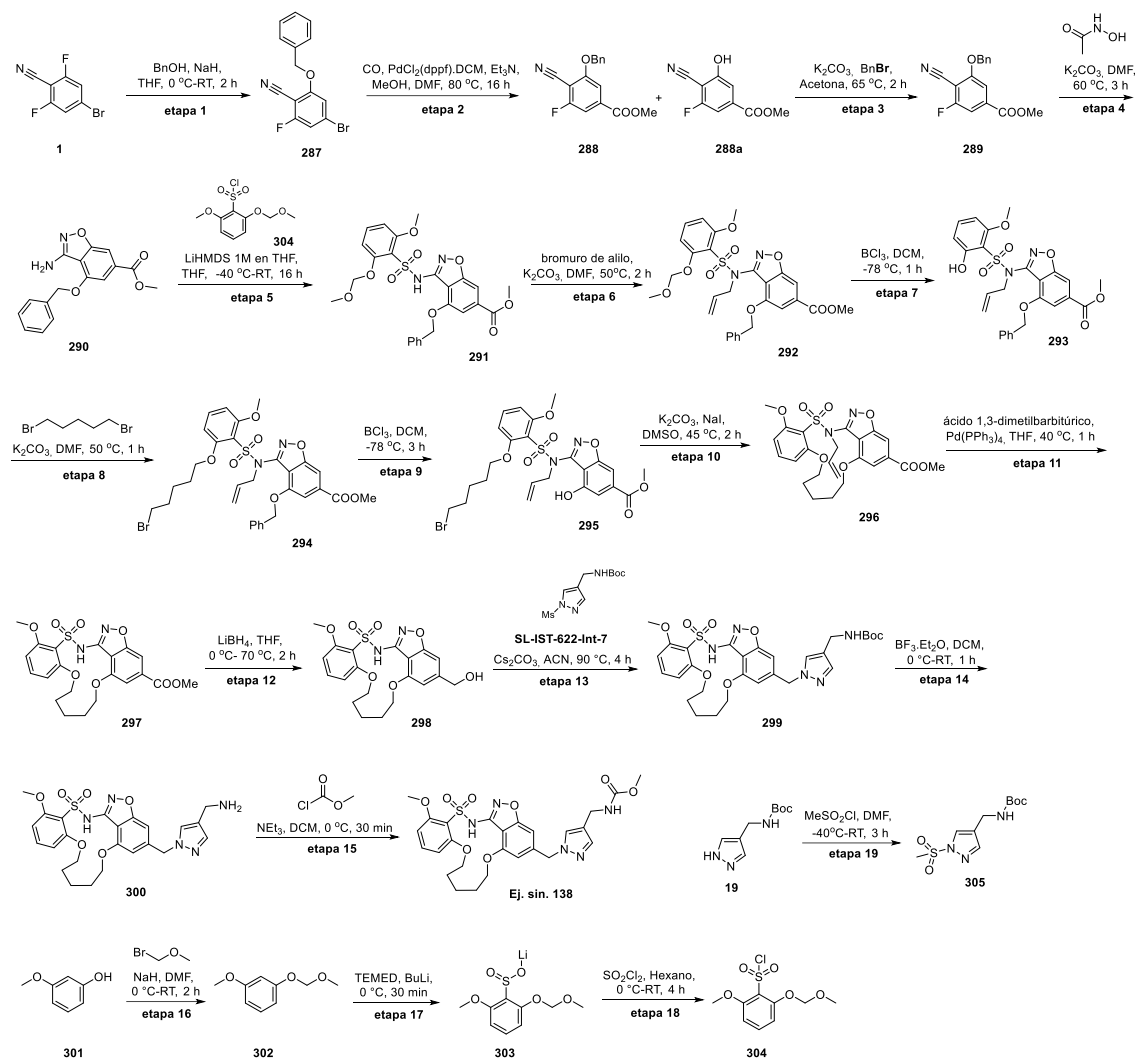
[2344] Síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-5-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 137)

A una solución agitada del compuesto **286** (0,07 g, 0,148 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron Et₃N (0,066 ml, 0,445 mmol) y metil cloroformiato (0,012 ml, 0,163 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (**ej. sin. 137**; 7,00 mg, 8,82 %) como un sólido blancuzco. (Ver los

datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 138

[2345] Esquema 93: síntesis de metil ((1-((14-metoxi-15,15-dióxido-6,7,8,9-tetrahidro-5H,16H-4,10,18-trioxa-15-tia-16,17-diazabenzotetradeca[1,2,3-cd]inden-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 138)



[2346] Síntesis de 2-(benciloxi)-4-bromo-6-fluorobenzonitrilo (287)

[2347] A una solución agitada de 60 % de NaH en aceite mineral (2,20 g, 55,05 mmol) en THF (200 ml) se agregó BnOH (4,75 ml, 45,87 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición del compuesto **1** (10 g, 45,87 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 12-23 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **287** (8 g, 57 %) como un

sólido blanco; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,30 - 7,58 (m, 7 H), 5,35 (s, 2 H)

[2348] Síntesis de metil 3-(benciloxi)-4-ciano-5-fluorobenzoato (288) y metil 4-ciano-3-fluoro-5-hidroxibenzoato (288a)

[2349] Una solución del compuesto **287** (10,50 g, 34,30 mmol) en MeOH (150 ml) y DMF (150 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min, seguido de la adición de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (2,83 g, 3,43 mmol) y Et_3N (14,40 ml, 103 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de CO (80 psi). Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener la mezcla del compuesto **288** y el compuesto **288a** (17 g, 88,70 %) como un aceite gomoso marrón.

[2350] Síntesis de metil 3-(benciloxi)-4-ciano-5-fluorobenzoato (289)

[2351] A una solución agitada de la mezcla del compuesto **288** y el compuesto **288a** (16 g, 33,30 mmol) en acetona (160 ml) se agregaron K_2CO_3 (6,90 g, 50 mmol) y BnBr (2,37 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 12-16 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **289** (10 g, 99,50 %) como un sólido marrón; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,65 (s, 1 H), 7,35 - 7,57 (m, 6 H), 5,42 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H)

[2352] Síntesis de metil 3-amino-4-(benciloxi)benzo[d]isoxazol-6-carboxilato (290)

[2353] A una solución del compuesto **289** (5 g, 18 mmol) en DMF (75 ml) se agregaron N-hidroxiacetamida (4 g, 53 mmol) y K_2CO_3 (12 g, 88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se lavó con pentano, IPA y se filtró para obtener el compuesto del título (**290**) (2,30 g, 40 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: 298,10; encontrada: 299,10 (M+1)

[2354] Síntesis de metil 4-(benciloxi)-3-((2-metoxi-6-(metoximetoxi)fenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-carboxilato (291)

[2355] A una solución agitada del compuesto **290** (2 g, 6,70 mmol) en THF (80 ml) se agregó LiHMDS 1M en THF (20 ml, 20 mmol) a -40 °C. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 1 h, seguido de la adición del compuesto **304** (3,60 g, 13 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se

extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 40-43 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **291** (0,72 g, 19 %) como un aceite gomoso marrón. LCMS calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$: 528,12; encontrada: 527,20 (M-1)

[2356] Síntesis de metil 3-((N-alil-2-metoxi-6-(metoximetoxi)fenil)sulfonamido)-4-(benciloxi)benzo[d]isoxazol-6-carboxilato (292)

[2357] A una solución agitada del compuesto **291** (1,20 g, 2,27 mmol) en DMF (20 ml) se agregaron K_2CO_3 (1,57 g, 11,40 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (1,37 g, 11,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 38-46 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **292** (0,75 g, 53,80 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$: 568,15; encontrada: 569,30 (M+1)

[2358] Síntesis de metil 3-((N-alil-2-hidroxi-6-metoxifenil)sulfonamido)-4-(benciloxi)benzo[d]isoxazol-6-carboxilato (293)

[2359] A una solución agitada del compuesto **292** (0,90 g, 1,583 mmol) en DCM (85 ml) se agregó BCl_3 1M en tolueno (2,53 ml, 2,533 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 36-45 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **293** (0,63 g, 70,73 %) como un aceite gomoso marrón. LCMS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: 524,13; encontrada: 525,10 (M+1).

[2360] Síntesis de metil 3-((N-alil-2-((5-bromopentil)oxi)-6-metoxifenil)sulfonamido)-4-(benciloxi)benzo[d]isoxazol-6-carboxilato (294)

[2361] A una solución agitada del compuesto **293** (0,63 g, 1,201 mmol) en DMF (16 ml) se agregaron K_2CO_3 (0,74 g, 5,405 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,49 ml, 3,603 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 39-42 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **294** (0,85 g,

89,34 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₃₁H₃₃BrN₂O₈S: 672,11; encontrada: 673,20 (M+1)

[2362] Síntesis de metil 3-((N-alil-2-((5-bromopentil)oxi)-6-metoxifenil)sulfonamido)-4-hidroxibenzo[d]isoxazol-6-carboxilato (295)

[2363] A una solución agitada del compuesto **294** (0,85 g, 1,262 mmol) en DCM (25 ml) se agregó BCl₃ 1M en tolueno (8,80 ml, 8,833 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso helado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 36-45 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **295** (0,63 g, 81,75 %) como un aceite gomoso marrón. LCMS calculada para C₂₄H₂₇BrN₂O₈S: 582,07; encontrada: 583,20 (M+1)

[2364] Síntesis de metil 16-alil-14-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H,16H-4,10,18-trioxa-15-tia-16,17-diazabenzotetradeca[1,2,3-cd]inden-2-carboxilato 15,15-dióxido (296)

[2365] A una solución agitada del compuesto **295** (0,63 g, 1,080 mmol) en DMF (60 ml) se agregaron K₂CO₃ (0,29 g, 2,160 mmol) y NaI (0,08 g, 0,539 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 36-45 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **296** (0,32 g, 56,34 %) como un aceite gomoso marrón. LCMS calculada para C₂₄H₂₆N₂O₈S: 502,14; encontrada: 503,30 (M+1)

[2366] Síntesis de metil 14-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H,16H-4,10,18-trioxa-15-tia-16,17-diazabenzotetradeca[1,2,3-cd]inden-2-carboxilato 15,15-dióxido (297)

[2367] A una solución agitada del compuesto **296** (0,32 g, 0,636 mmol) en THF (32 ml) se agregaron ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (0,33 g, 2,101 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,33 g, 0,280 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 55-80 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **297** (0,28 g, 84,65 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para

C₂₁H₂₂N₂O₈S: 462,11; encontrada: 463,20 (M+1).

[2368] Síntesis de 2-(hidroximetil)-14-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H,16H-4,10,18-trioxa-15-tia-16,17-diazabenzotriciclotetradeca[1,2,3-cd]indeno 15,15-dióxido (298)

[2369] A una solución agitada del compuesto **297** (0,28 g, 0,605 mmol) en THF (5 ml) se agregó LiBH₄ 2M en THF (0,91 ml, 1,816 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se trituró con 9 % de DCM/pentano para obtener el compuesto del título **298** (0,20 g, 65,20 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₀H₂₂N₂O₇S: 434,11; encontrada: 435,30 (M+1).

[2370] Síntesis de ter-butil ((1-((14-metoxi-15,15-dióxido-6,7,8,9-tetrahidro-5H,16H-4,10,18-trioxa-15-tia-16,17-diazabenzotriciclotetradeca[1,2,3-cd]inden-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (299)

[2371] A una solución agitada del compuesto **298** (0,18 g, 0,414 mmol) en CH₃CN (8 ml) se agregaron Cs₂CO₃ (0,53 g, 1,657 mmol) y el compuesto **305** (0,22 g, 0,828 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 10 % de MeOH/DCM para obtener el compuesto del título **299** (80 mg, 18,80 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₉H₃₅N₅O₈S: 613,22; encontrada: 612,30 (M-1).

[2372] Síntesis de 2-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-14-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H,16H-4,10,18-trioxa-15-tia-16,17-diazabenzotriciclotetradeca[1,2,3-cd]indeno 15,15-dióxido (300)

[2373] A una solución agitada del compuesto **299** (0,08 g, 0,130 mmol) en DCM (2 ml) se agregó BF₃.Et₂O (0,37 ml, 0,195 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O para obtener el compuesto del título **300** (0,07 g, 62,87 %) como un aceite gomoso marrón. LCMS calculada para C₂₄H₂₇N₅O₆S: 513,17; encontrada: 514,70 (M+1).

[2374] Síntesis de metil ((1-((14-metoxi-15,15-dióxido-6,7,8,9-tetrahidro-5H,16H-4,10,18-trioxa-15-tia-16,17-diazabenzotriciclotetradeca[1,2,3-cd]inden-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 138)

[2375] A una solución agitada del compuesto **300** (0,07 g, 0,136 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron NEt₃ (0,06 ml, 0,408 mmol) y metil cloroformiato (0,01 ml, 0,149 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (**ej. sin. 138**; 9,00 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

[2376] Síntesis de 1-metoxi-3-(metoximetoxi)benceno (302)

[2377] A una solución agitada de 60 % de NaH en aceite (8,37 g, 209,44 mmol) en DMF (200 ml) se agregaron 3-metoxifenol **301** (20 g, 161,11 mmol) y bromo(metoxi)metano (24,15 g, 193,33 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 12-15 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **302** (22 g, 78,53 %) como un aceite incoloro. LCMS calculada para C₉H₁₂O₃: 168,08; encontrada: 169,20 (M+1).

[2378] Síntesis de 2-metoxi-6-(metoximetoxi)bencensulfinato de litio (303)

[2379] A una solución agitada del compuesto **302** (10 g, 59,50 mmol) en hexano (200 ml) se agregaron tetrametiletilendiamina (9,91 ml, 65,40 mmol) y BuLi 1,6 M en hexano (40,87 ml, 65,40 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a -70 °C, se purgó con SO₂ durante 20 min y se calentó a 10 °C. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró, se lavó con Et₂O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **303** (13,50 g, 86,20 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,10 (br t, *J*=8,11 Hz, 1 H), 6,52 - 6,67 (m, 2 H), 5,11 - 5,19 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H)

[2380] Síntesis de cloruro de 2-metoxi-6-(metoximetoxi)bencensulfonilo (304)

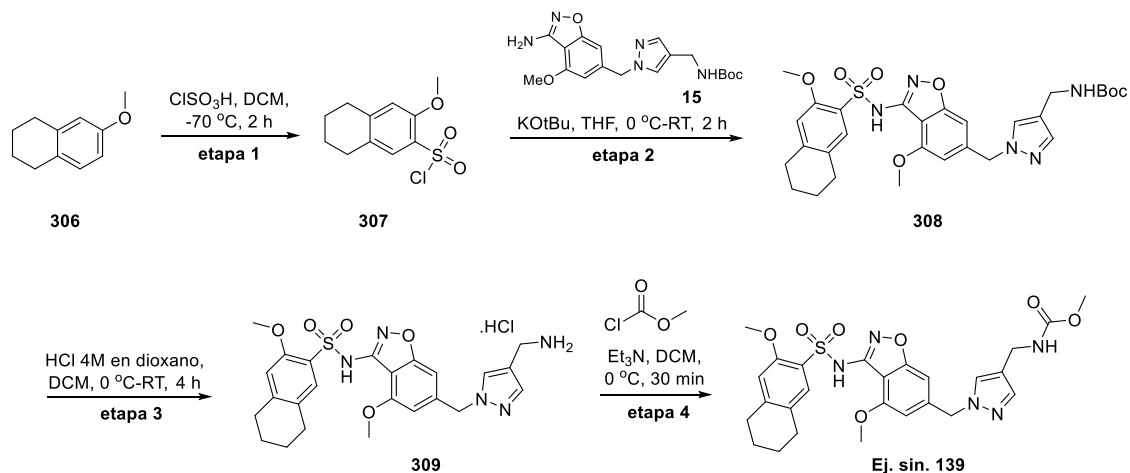
[2381] A una solución agitada del compuesto **303** (7,50 g, 31 mmol) en hexano (75 ml) se agregó SO₂Cl₂ (2,60 ml, 31 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **304** (3,60 g, 43 %) como un sólido marrón; ¹H NMR (401 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,47 - 7,57 (m, 1 H), 6,87 (br d, *J*=8,31 Hz, 1 H), 6,70 (br d, *J*=8,44 Hz, 1 H), 5,33 (br s, 2 H), 3,98 (br s, 3 H), 3,55 (s, 3 H).

[2382] Síntesis de *ter*-butil ((1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (305)

[2383] A una solución agitada del compuesto **19** (1 g, 5,070 mmol) en DMF (16 ml) se agregaron bis(trimetilsilil)amida de sodio (1 mol/l) en THF (5,07 ml, 5,070 mmol) y MeSO₂Cl (0,44 ml, 5,577 mmol) a -40 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 35-60 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **305** (0,60 g, 28,30 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para C₁₀H₁₇N₃O₄S: 275,09; encontrada: 275,92 (M+1).

EJEMPLO 139

[2384] Esquema 94: síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen)-2-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 139)



[2385] Síntesis de cloruro de 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonilo (307)

[2386] A una solución agitada del compuesto **306** (1 g, 6,164 mmol) en DCM (30 ml) se agregó ClSO₃H (1,30 ml, 18,492 mmol) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **307** (0,65 g, 40,44 %) como un sólido blancuzco; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,38 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,59 - 2,73 (m, 4 H), 1,70 (br t, *J*=2,87 Hz, 4 H).

[2387] Síntesis de *ter*-butil ((1-((4-metoxi-3-((3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen)-2-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (308)

[2388] A una solución agitada del compuesto **15** (0,35 g, 0,959 mmol) en THF (20 ml) se agregaron KOtBu 1,6 M en THF (2,39 ml, 3,836 mmol) y el compuesto **307** (0,50 g, 1,918 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **308** (0,20 g, 6,93 %). LCMS calculada para C₂₉H₃₅N₅O₇S: 597,23; encontrada: 596,30 (M-1).

[2389] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonamida (309)

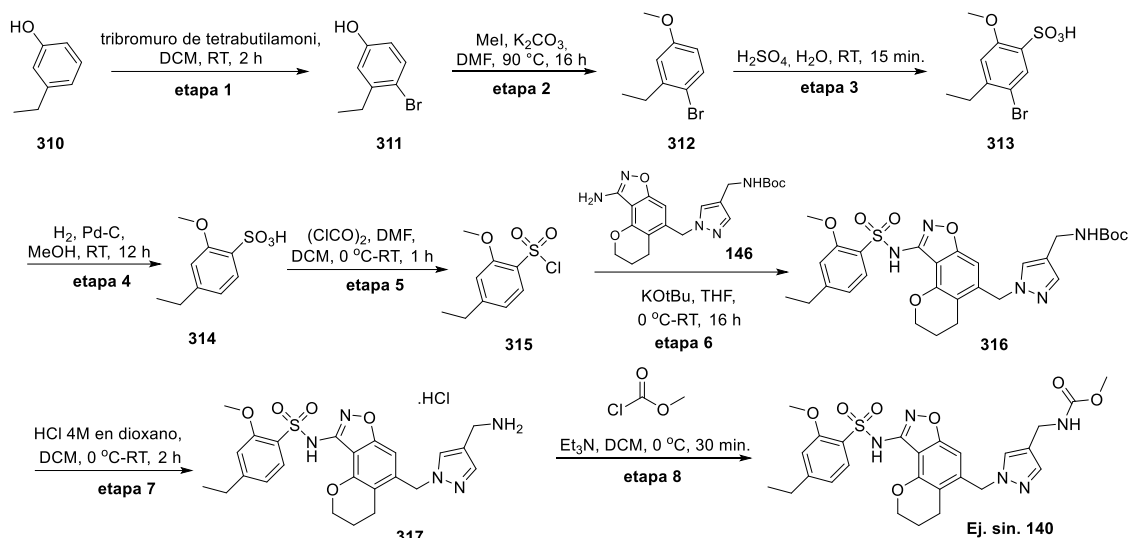
[2390] A una solución del compuesto **308** (0,20 g, 0,334 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **309** (0,15 g, 83,98 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₄H₂₇N₅O₅S: 497,17; encontrada: 495,20 (M-2)

[2391] Síntesis de metil ((1-((4-metoxi-3-((3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen)-2-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 139)

[2392] A una solución agitada del compuesto **309** (0,15 g, 0,280 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron NEt₃ (0,11 ml, 0,842 mmol) y metil cloroformiato (0,02 ml, 0,308 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((4-metoxi-3-((3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen)-2-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 139**; 40 mg, 25,25 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 140

[2393] Esquema 94: síntesis de metil ((1-((9-((4-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 140)



[2394] Síntesis de 4-bromo-3-etilfenol (311)

[2395] A una solución de 3-etilfenol **310** (5 g, 40,930 mmol) en DCM (50 ml) se agregó tribromuro de tetrabutilamonio (19,73 g, 40,930 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se lavó con DCM, se codestiló con Et₂O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **311** (5 g, 60,75 %) como un líquido; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,58 (s, 1 H), 7,31 (br d, *J*=8,77 Hz, 1 H), 6,73 (br d, *J*=1,75 Hz, 1 H), 6,45 - 6,61 (m, 1 H), 2,58 (q, *J*=7,45 Hz, 2 H), 1,12 (br t, *J*=7,24 Hz, 3 H)

[2396] Síntesis de 1-bromo-2-etil-4-metoxibenceno (312)

[2397] A una solución del compuesto **311** (8 g, 39,789 mmol) en DMF (80 ml) se agregaron K₂CO₃ (10,99 g, 79,578 mmol) y MeI (4,95 ml, 79,578 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **312** (8 g, 93,47 %) como un líquido; ¹H NMR (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,45 (d, *J*=8,68 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J*=3,06 Hz, 1 H), 6,74 (dd, *J*=8,68, 3,06 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,65 (q, *J*=7,50 Hz, 2 H), 1,15 (t, *J*=7,52 Hz, 3 H).

[2398] Síntesis de ácido 5-bromo-4-etil-2-metoxibencensulfónico (313)

[2399] Una solución del compuesto **312** (3 g, 13,948 mmol) en H₂SO₄ (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada (30 ml), se concentró a presión reducida, se filtró, se lavó con heptano y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **313** (4 g, 97,16 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para C₉H₁₁BrO₄S: 293,96; encontrada: 295 (M+1).

[2400] Síntesis de ácido 4-etil-2-metoxibencensulfónico (314)

[2401] A una solución del compuesto **313** (6 g, 20,329 mmol) en MeOH (150 ml) se agregó 10 % de Pd-C (1 g, 0,939 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en una atmósfera de H₂ (50 psi). Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 0-5 % de MeOH/DCM para obtener el compuesto del título **314** (4 g, 66,42 %) como un líquido marrón. LCMS calculada para C₉H₁₂O₄S: 216,05; encontrada: 215,20 (M-1)

[2402] Síntesis de cloruro de 4-etil-2-metoxibencensulfonilo (315)

[2403] A una solución agitada del compuesto **314** (2 g, 9,248 mmol) en DCM (20 ml) y DMF (0,07 ml) se agregó cloruro de oxalilo (8,09 ml, 92,486 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **315** (0,25 g, 11,51 %) como un líquido marrón; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,56 (br d, *J*=7,88 Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,69 (br d, *J*=7,46 Hz, 1 H), 3,77 (br s, 3 H), 2,54 - 2,62 (m, 2 H), 1,17 (br t, *J*=7,46 Hz, 3 H)

[2404] Síntesis de *ter*-butil ((1-((9-((4-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (316)

[2405] A una solución agitada del compuesto **146** (0,30 g, 0,751 mmol) en THF seco (10 ml) se agregó KO^tBu 1,6 M en THF (1,40 ml, 2,253 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición del compuesto **315** (0,35 g, 1,502 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N a pH ~ 6 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **316** (0,40 g, 58,80 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₉H₃₅N₅O₇S: 597,23; encontrada: 596,30 (M-1)

[2406] Síntesis de clorhidrato de N-(5-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)-4-etil-2-metoxibencensulfonamida (317)

[2407] A una solución del compuesto **316** (0,40 g, 0,669 mmol) en DCM (10 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (0,83 ml, 3,346 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con DCM, se codestiló con Et₂O

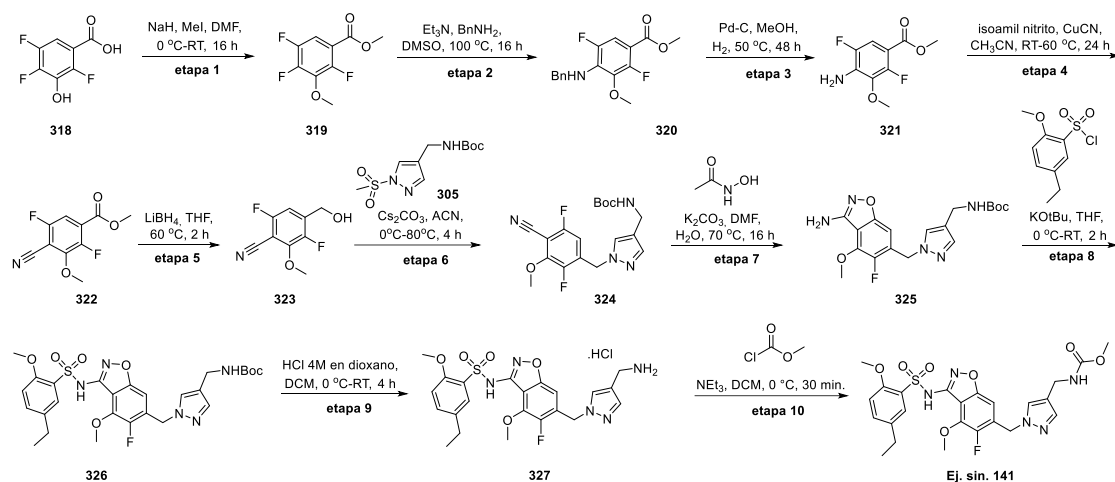
y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **317** (0,20 g, 32,43 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₄H₂₇N₅O₅S: 497,17; encontrada: 498,60 (M+1)

[2408] Síntesis de metil ((1-((9-((4-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 140)

[2409] A una solución del compuesto **317** (0,20 g, 0,374 mmol) en DCM (10 ml) se agregaron NEt₃ (0,15 ml, 1,123 mmol) y metil cloroformiato (0,03 ml, 0,486 mmol) en DCM a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó con el uso de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (**ej. sin. 140**; 14 mg, 6,52 %) como un sólido blancuzco.

EJEMPLO 141

[2410] Esquema 95: síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-5-fluoro-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 141)



[2411] Síntesis de metil 2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoato (319)

[2412] A una solución agitada del compuesto **318** (5 g, 26 mmol) en DMF (50 ml) se agregó NaH (3 g, 110 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, seguido de la adición de MeI (2 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 10-15 % de EtOAc/hexano y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **319** (3,50 g, 61,07 %)

como un líquido incoloro; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 - 7,68 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H)

[2413] Síntesis de metil 4-(bencilamino)-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato (320)

[2414] A una solución agitada del compuesto **319** (18 g, 81,766 mmol) en DMSO (180 ml) se agregó BnNH_2 (14 ml, 122,65 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, seguido de la adición de Et_3N (34,40 ml, 245,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash con el uso de 10-15 % de EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título **320** (12 g, 41,50 %) como un líquido incoloro. LCMS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$: 307,10; encontrada: 308,20 (M+1)

[2415] Síntesis de metil 4-amino-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato (321)

[2416] A una solución agitada del compuesto **320** (2,40 g, 7,80 mmol) en MeOH (24 ml) se agregó 10 % de Pd-C (0,50 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 48 h en una atmósfera de H_2 (50 psi). Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con MeOH (10 ml) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **321** (1,40 g, 75 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_3$: 217,06; encontrada: 218,20 (M+1)

[2417] Síntesis de metil 4-ciano-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato (322)

[2418] A una solución agitada del compuesto **321** (6 g, 27,628 mmol) en ACN (60 ml) se agregó CuCN (7,49 g, 82,884 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 24 h, seguido de la adición de nitrito de isoamilo (10,01 g, 82,884 mmol). Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con MeOH y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 20 % de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título **322** (3 g, 47,79 %) como un sólido marrón; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 - 7,63 (m, 1 H), 4,12 - 4,18 (m, 3 H), 3,86 - 3,92 (m, 3 H)

[2419] Síntesis de 3,6-difluoro-4-(hidroximetil)-2-metoxibenzonitrilo (323)

[2420] A una solución agitada del compuesto **322** (3 g, 13 mmol) en THF (30 ml) se agregó LiBH_4 (0,58 g, 26 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se extrajo con EtOAc y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 50 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **323** (2,10 g, 79,84 %) como un sólido blancuzco; ^1H NMR (400 MHz,

CHLOROFORM-*d*) δ 7,04 (dd, $J=8,63$, 4,75 Hz, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 4,15 (s, 3 H)

[2421] Síntesis de *ter*-butil ((1-(4-ciano-2,5-difluoro-3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (324)

[2422] A una solución agitada del compuesto **305** (10 mg, 0,05 mmol) en ACN (4 ml) se agregaron Cs₂CO₃ (0,04 g, 0,15 mmol) y el compuesto **323** (0,01 g, 0,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 50 % de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título **324** (8 mg, 42,32 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₁₈H₂₀F₂N₄O₃: 378,15; encontrada: 379 (M+1)

[2423] Síntesis de 6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5-fluoro-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-amina (325)

[2424] A una solución agitada del compuesto **324** (0,05 g, 0,1321 mmol) en DMF (4 ml) se agregaron K₂CO₃ (0,05 g, 0,396 mmol), ácido acetohidroxámico (0,02 g, 0,396 mmol) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 70-80 % de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título **325** (30 mg, 28,54 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₁₈H₂₂FN₅O₄: 391,17; encontrada: 392 (M+1)

[2425] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-5-fluoro-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (326)

[2426] A una solución agitada del compuesto **325** (0,03 g, 0,0766 mmol) en THF (5 ml) se agregaron KOtBu 1,6 M en THF (0,09 ml, 0,153 mmol) y cloruro de 5-etil-2-metoxibencensulfonilo (0,02 g, 0,076 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **326** (0,03 g, 25,10 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₇H₃₂FN₅O₇S: 589,20; encontrada: 590 (M+1)

[2427] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5-fluoro-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (327)

[2428] A una solución del compuesto **326** (30 mg, 0,050 mmol) en DCM (4 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (0,05 ml, 0,203 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la

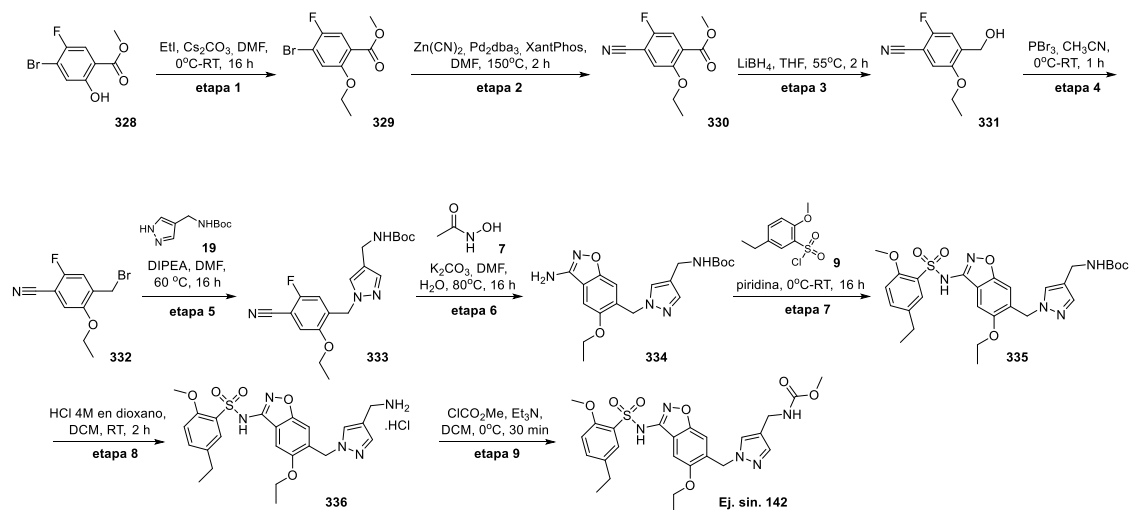
mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **327** (25 mg, 31,84 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₂H₂₄FN₅O₅S: 489,15; encontrada: 488,20 (M-1)

[2429] Síntesis de metil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-5-fluoro-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 141)

[2430] A una solución del compuesto **327** (25 mg, 0,047 mmol) en DCM (2 ml) se agregaron NEt₃ (0,01 ml, 0,142 mmol) y metil cloroformiato (0,003 ml, 0,047 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-5-fluoro-4-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 141**; 8 mg, 30,18 %) como un sólido blancuzco. (Ver los datos analíticos en la tabla 1).

EJEMPLO 142

[2431] Esquema 95: síntesis de metil ((1-((5-etoxi-3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 142)



[2432] Síntesis de metil 4-bromo-2-etoxi-5-fluorobenzoato (329)

[2433] A una solución agitada del compuesto **328** (1 g, 4 mmol) en DMF (12 ml) se agregaron Cs₂CO₃ (2 g, 6,0 mmol) y yodoetano (0,95 g, 6,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **329** (1,1 g, 98 %) como un sólido

blanco. TLC: 10 % de EtOAc/heptano (Rf: 0,4). LCMS calculada para C₁₀H₁₀BrFO₃: 275,98; encontrada: 277,0 (M+1)

[2434] Síntesis de metil 4-ciano-2-etoxi-5-fluorobenzoato (330)

[2435] A una solución agitada del compuesto **329** (6,5 g, 23 mmol) en DMF (80 ml) se agregó Zn(CN)₂ (4,2 g, 35 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 min, seguido de la adición de XantPhos (1,4 g, 2,3 mmol) y Pd₂(dba)₃ (1,1 g, 1,2 mmol) y se desgasificó nuevamente durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 19-26 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **330** (4,4 g, 83 %) como un sólido marrón. TLC: 25 % de EtOAc/heptano (Rf: 0,4); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,66 - 7,78 (m, 2H) 4,13 (q, *J* = 6,91 Hz, 2H) 3,83 (s, 3H) 1,31 (t, *J* = 7,05 Hz, 3H)

[2436] Síntesis de 5-etoxi-2-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (331)

[2437] A una solución agitada de metil 4-ciano-2-etoxi-5-fluorobenzoato **330** (4,3 g, 19 mmol) en THF (50 ml) se agregó LiBH₄ 2M en THF (29 ml, 58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se agregó a NH₄Cl acuoso helado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se trituró con DCM/heptano (9:1) para obtener el compuesto del título **331** (3,4 g, 86 %) como un sólido blanco. TLC: 40 % de EtOAc/heptano, (Rf: 0,45); ¹H NMR (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,45 (d, *J* = 5,14 Hz, 1H) 7,39 (d, *J* = 9,78 Hz, 1H) 4,52 (d, *J* = 5,38 Hz, 2H) 4,08 (q, *J* = 6,93 Hz, 2H) 1,32 (t, *J* = 6,85 Hz, 3H)

[2438] Síntesis de 4-(bromometil)-5-etoxi-2-fluorobenzonitrilo (332)

[2439] A una solución agitada del compuesto **331** (3,4 g, 17 mmol) en ACN (40 ml) se agregó PBr₃ (3,3 ml, 35 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se agregó a NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 15-20 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **332** (2,45 g, 54 %) como un sólido blanco. TLC: 10 % de EtOAc/heptano, (Rf: 0,4); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,65 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H) 7,58 (d, *J* = 5,39 Hz, 1H) 4,62 (s, 2H) 4,16 (q, *J* = 7,05 Hz, 2H) 1,36 (t, *J* = 6,84 Hz, 3H).

[2440] Síntesis de *ter*-butil ((1-(4-ciano-2-etoxi-5-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (333)

[2441] A una solución agitada del compuesto **332** (2 g, 7,7 mmol) en DMF (20 ml) se agregaron DIPEA (4,1 ml, 23 mmol) y el compuesto **19** (1,8 g, 9,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 40-51 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **333** (1,25 g, 39 %) como un sólido blanco. TLC: 50 % de EtOAc/heptano, (R_f: 0,4). LCMS calculada para C₁₉H₂₃FN₄O₃: 374,18; encontrada: 375,2 (M+1)

[2442] Síntesis de *ter*-butil ((1-((3-amino-5-etoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (334)

[2443] A una solución agitada del compuesto **333** (1,25 g, 3,34 mmol) en DMF (36 ml) y agua (9 ml) se agregaron ácido acetohidroxámico (0,75 g, 10,0 mmol) y K₂CO₃ (2,3 g, 16,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 50-62 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **334** (0,32 g, 13,1 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₁₉H₂₅N₅O₄: 387,19; encontrada: 388,3 (M+1)

[2444] Síntesis de *ter*-butil ((1-((5-etoxi-3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (335)

[2445] A una solución agitada del compuesto **334** (0,4 g, 1,033 mmol) en piridina (3 ml) se agregó cloruro de 5-etil-2-metoxibencensulfonilo (0,29 g, 1,239 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash con el uso de 50-60 % de EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título **335** (75 mg, 1,66 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₈H₃₅N₅O₇S: 585,23; encontrada: 586,4 (M+1)

[2446] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5-etoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibencensulfonamida (336)

[2447] A una solución agitada del compuesto **335** (115 mg, 0,1963 mmol) en DCM (3 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (0,24 ml, 0,981 mmol). La mezcla de reacción se agitó a

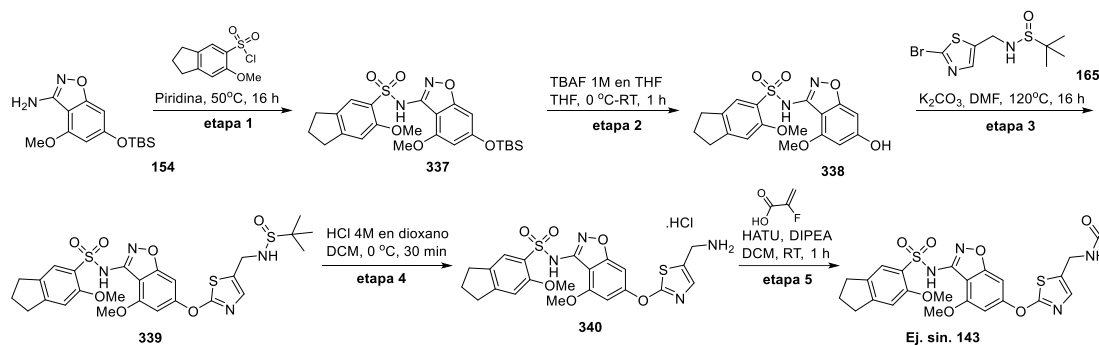
temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con Et₂O para obtener el compuesto del título **336** (95 mg, 84,48 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₃H₂₇N₅O₅S: 485,17; encontrada: 484,0 (M-1)

[2448] Síntesis de metil ((1-((5-etoxi-3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 142)

[2449] A una solución agitada del compuesto **336** (80 mg, 0,164 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron Et₃N (0,073 ml, 0,4942 mmol) y metil cloroformiato (0,012, 0,163 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((5-etoxi-3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 142**; 20 mg, 21,58 %) como un sólido blancuzco.

EJEMPLO 143

[2450] Esquema 96: síntesis de 2-fluoro-N-((2-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-5-il)metil)acrilamida (ej. sin. 143)



[2451] Síntesis de N-(6-((ter-butildimetilsilil)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonamida (337)

[2452] A una solución agitada del compuesto **154** (1 g, 3,4 mmol) en piridina (10 ml) se agregó cloruro de 6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonilo (2,2 g, 8,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash para obtener el compuesto del título **337** (0,48 g, 25 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₄H₃₂N₂O₆SSi: 504,18; encontrada: 505,0 (M+1).

[2453] Síntesis de N-(6-hidroxi-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonamida (338)

[2454] A una solución agitada del compuesto **337** (0,48 g, 0,951 mmol) en THF (8 ml) se agregó TBAF 1M en THF (1,1 ml, 1,141 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **138** (0,25 g, 63,04 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₁₈H₁₈N₂O₆S: 390,09; encontrada: 391,0 (M+1)

[2455] Síntesis de N-(6-((5-(((ter-butilsulfinil)amino)metil)thiazol-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonamida (339)

[2456] A una solución agitada del compuesto **338** (0,5 g, 1,281 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron K₂CO₃ (0,53 g, 3,842 mmol) y el compuesto **165** (0,45 g, 1,537 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash para obtener el compuesto del título **339** (0,13 g, 9,53 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₆H₃₀N₄O₇S₃: 606,13; encontrada: 607,0 (M+1)

[2457] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((5-(aminometil)thiazol-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonamida (340)

[2458] A una solución agitada del compuesto **339** (0,13 g, 0,214 mmol) en DCM (3 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (0,11 ml, 0,4285 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **340** (0,15 g, 65,46 %) como una goma marrón. LCMS calculada para C₂₂H₂₂N₄O₆S₂: 502,10; encontrada: 504,27 (M+2).

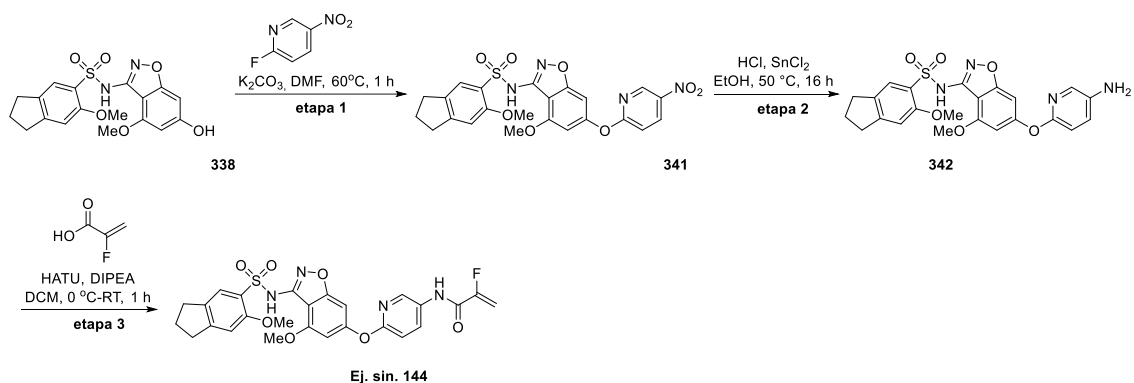
[2459] Síntesis de 2-fluoro-N-((2-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)oxi)thiazol-5-il)metil)acrilamida (ej. sin. 143)

[2460] A una solución agitada del compuesto **340** (0,14 g, 0,278 mmol) en DCM (2 ml) se agregaron DIPEA (0,1 g, 0,835 mmol), HATU (0,16 g, 0,417 mmol) y ácido 2-fluoroacrilico (0,03 g, 3343 mmol) a rt. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante

HPLC preparativa para obtener 2-fluoro-N-((2-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-5-il)metil)acrilamida (**ej. sin. 143**) (0,013 g, 8,09 %) como un sólido blancuzco.

EJEMPLO 144

[2461] Esquema 97: síntesis de 2-fluoro-N-(6-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)acrilamida (ej. sin. 144**)**



[2462] Síntesis de 6-metoxi-N-(4-metoxi-6-((5-nitropiridin-2-il)oxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonamida (341**)**

[2463] A una solución agitada del compuesto **338** (0,22 g, 0,563 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron K_2CO_3 (0,15 g, 1,127 mmol) y 2-fluoro-5-nitropiridina (0,096 g, 0,676 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash para obtener el compuesto del título **341** (0,15 g, 38,26 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para $C_{23}H_{20}N_4O_8S$: 512,10; encontrada: 512,9 (M+1)

[2464] Síntesis de N-(6-((5-aminopiridin-2-il)oxi)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonamida (342**)**

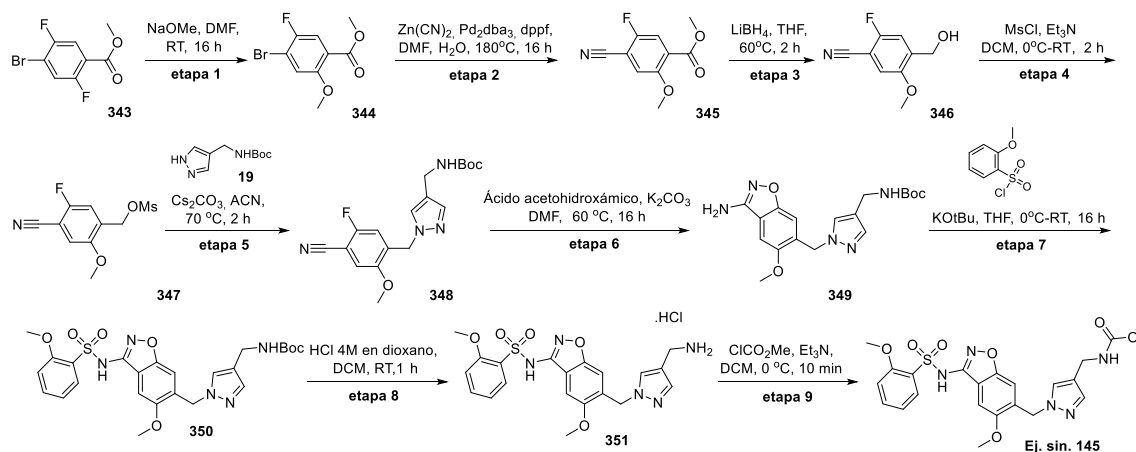
[2465] A una solución agitada del compuesto **341** (0,18 g, 0,351 mmol) en EtOH (3 ml) se agregaron HCl (0,026 ml, 1,054 mmol) y cloruro de estaño(II) (0,206 g, 1,054 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (3×30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó con Et_2O para obtener el compuesto del título **342** (0,15 g, 69,3 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para $C_{23}H_{22}N_4O_6S$: 482,13; encontrada: 483,1 (M+1).

[2466] Síntesis de 2-fluoro-N-(6-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)acrilamida (ej. sin. 144)

[2467] A una solución agitada del compuesto **342** (0,06 g, 0,124 mmol) en DCM (2 ml) se agregaron DIPEA (0,064 ml, 0,373 mmol), HATU (0,073 g, 0,186 mmol) y ácido 2-fluoroacrílico (0,013 g, 0,149 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 2-fluoro-N-(6-((4-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)oxi)piridin-3-il)acrilamida (**ej. sin. 144**) (9,00 mg, 13 %) como un sólido blancuzco.

EJEMPLO 145

[2468] Esquema 98: síntesis de metil ((1-((5-metoxi-3-((2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 145)



[2469] Síntesis de metil 4-bromo-5-fluoro-2-metoxibenzoato (344)

[2470] A una solución agitada del compuesto **343** (10 g, 39,837 mmol) en DMF (100 ml) se agregó NaOMe (2,83 g, 49,797 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash para obtener el compuesto del título **344** (10,2 g, 89,1 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para C₉H₈BrFO₃: 261,96; encontrada: 264,6 (M+2)

[2471] Síntesis de metil 4-ciano-5-fluoro-2-metoxibenzoato (345)

[2472] A una solución agitada del compuesto **344** (8,5 g, 32 mmol) en DMF (100 ml) se agregó Zn(CN)₂ (5,7 g, 48 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5

min, seguido de la adición de XantPhos (1,9 g, 3,2 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,5 g, 1,6 mmol) y se desgasificó nuevamente durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash para obtener metil 4-ciano-5-fluoro-2-metoxibenzoato **345** (5,5 g, 75 %) como un sólido marrón. TLC: 25 % de EtOAc/heptano (R_f : 0,4). LCMS calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}_3$: 209,05; encontrada: 209,8 ($M+1$)

[2473] Síntesis de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzonitrilo (346)

[2474] A una solución agitada del compuesto **345** (6 g, 28,685 mmol) en THF (60 ml) se agregó LiBH_4 2M en THF (43 ml, 43,027 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado helado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **346** (3,75 g, 70,3 %) como un sólido blanco. TLC: 40 % de EtOAc/heptano, (R_f : 0,45). ^1H NMR (401 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,49 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

[2475] Síntesis de 4-ciano-5-fluoro-2-metoxibencil metansulfonato (347)

[2476] A una solución agitada del compuesto **346** (3 g, 16,56 mmol) en DCM (30 ml) Se agregaron MsCl (1,54 ml, 19,872 mmol) y Et_3N (4,65 ml, 33,120 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Una vez completada, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **347** (4 g, 48,17 %) como un sólido blanco. TLC: 60 % de EtOAc/heptano, (R_f : 0,7). ^1H NMR (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ = 7,12 - 6,96 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,12 (s, 3H)

[2477] Síntesis de ter-butil ((1-(4-ciano-5-fluoro-2-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (348)

[2478] A una solución agitada del compuesto **347** (4 g, 15,429 mmol) en CH_3CN (40 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (15 g, 46,287 mmol) y el compuesto **19** (3,65 g, 18,515 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash para obtener el compuesto del título **348** (2,5 g, 37 %) como un líquido de color

amarillo pálido. TLC: 60 % de EtOAc/heptano, (Rf: 0,6). LCMS calculada para C₁₈H₂₁N₄O₃: 360,16; encontrada: 361,1 (M+1)

[2479] Síntesis de ter-butil ((1-((3-amino-5-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (349)

[2480] A una solución agitada del compuesto **348** (2 g, 5,549 mmol) en DMF (20 ml) se agregaron ácido acetohidroxámico (1,7 g, 22,20 mmol) y K₂CO₃ (4,6 g, 33,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada, la mezcla se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash para obtener el compuesto del título **349** (1,2 g, 52 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₁₈H₂₃N₅O₄: 373,18; encontrada: 374,1 (M+1).

[2481] Síntesis de ter-butil ((1-((5-metoxi-3-((2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (350)

[2482] A una solución agitada del compuesto **349** (0,6 g, 1,607 mmol) en THF (6 ml) se agregaron KOTBu en THF (4 ml) y cloruro de 2-metoxibencensulfonilo (0,59 g, 2,892 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash para obtener el compuesto del título **350** (0,4 g, 33,47 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₅H₂₉N₅O₇S: 543,18; encontrada: 544,4 (M+1).

[2483] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibencensulfonamida (351)

[2484] A una solución agitada del compuesto **350** (0,4 g, 0,735 mmol) en DCM (4 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (4 ml, 16 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada, la mezcla se concentró, se trituró con Et₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **351** (0,3 g, 85,65 %) como un sólido amarillo. LCMS calculada para C₂₀H₂₁N₅O₅S: 443,13; encontrada: 442,8 (M-1).

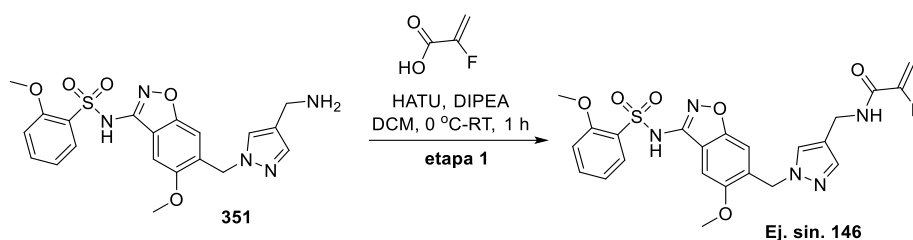
[2485] Síntesis de metil ((1-((5-metoxi-3-((2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 145)

[2486] A una solución agitada del compuesto **351** (0,12 g, 0,271 mmol) en DCM (2 ml) se agregaron Et₃N (0,117 ml, 0,813 mmol) y ClCO₂Me (0,025 ml, 0,325 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Una vez completada (monitoreada

mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((5-metoxi-3-((2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (**ej. sin. 145** (20 mg, 14,68 %) como un sólido blanco.

EJEMPLO 146

[2487] Esquema 99: síntesis de 2-fluoro-N-((1-((5-metoxi-3-((2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acrilamida

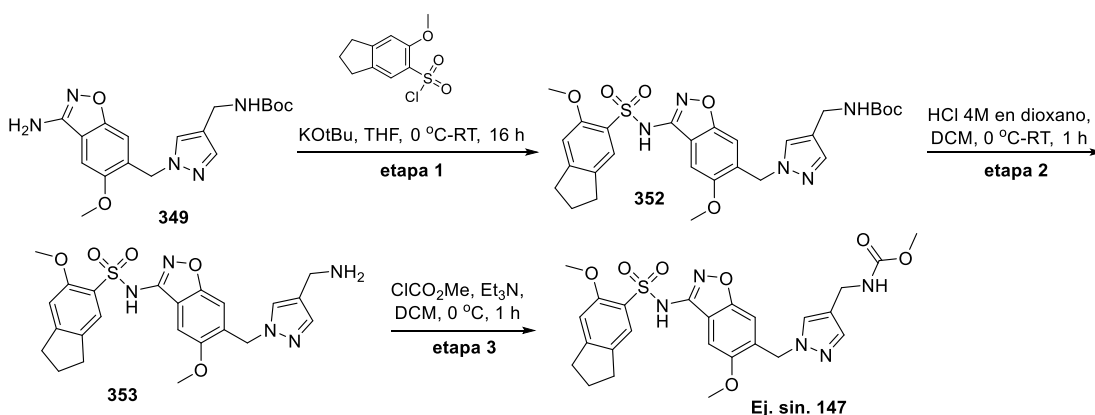


(**ej. sin. 146**)

[2488] A una solución agitada del compuesto **351** (0,1 g, 0,225 mmol) en DCM (4 ml) se agregaron DIPEA (0,117 ml, 0,6764 mmol), HATU (0,13 g, 0,338 mmol) y ácido 2-fluoroacrílico (**2**) (0,024 g, 0,2706 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada, la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 2-fluoro-N-((1-((5-metoxi-3-((2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)acrilamida (**ej. sin. 146** (35 mg, 29,84 %) como un sólido blancuzco.

EJEMPLO 147

[2489] Esquema 100: síntesis de metil ((1-((5-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato
(**ej. sin. 147**)



[2490] Síntesis de ter-butil ((1-((5-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-

sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (352)

[2491] A una solución agitada del compuesto **349** (0,3 g, 0,803 mmol) en THF (4 ml) se agregaron KOtBu 1M en THF (2 ml, 3,214 mmol) y cloruro de 6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonilo (0,35 g, 1,446 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía CombiFlash para obtener el compuesto del título **352** (0,15 g, 27,73 %) como un sólido blancuzco. LCMS calculada para C₂₈H₃₃N₅O₇S: 583,21; encontrada: 584,1 (M+1).

[2492] Síntesis de clorhidrato de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonamida (353)

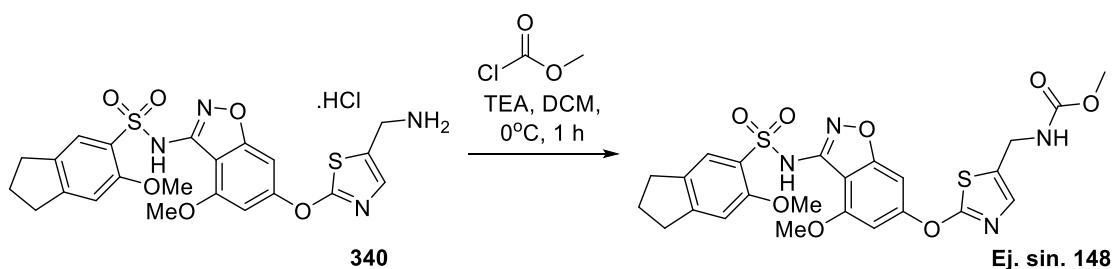
[2493] A una solución agitada del compuesto **352** (0,12 g, 0,2056 mmol) en DCM (2 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (1,2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se concentró a presión reducida, se trituroó con Et₂O y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **353** (80 mg, 73,49 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₂₃H₂₅N₅O₅S: 483,16; encontrada: 482,1 (M-1)

[2494] Síntesis de metil ((1-((5-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 147)

[2495] A una solución agitada del compuesto **353** (0,07 g, 0,1448 mmol) en DCM (4 ml) se agregaron Et₃N (0,062 ml, 0,4343 mmol) y ClCO₂Me (0,0135 ml, 0,1737 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil ((1-((5-metoxi-3-((6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden)-5-sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. **147**) (10 mg, 12,55 %) como un sólido blanco.

EJEMPLO 148

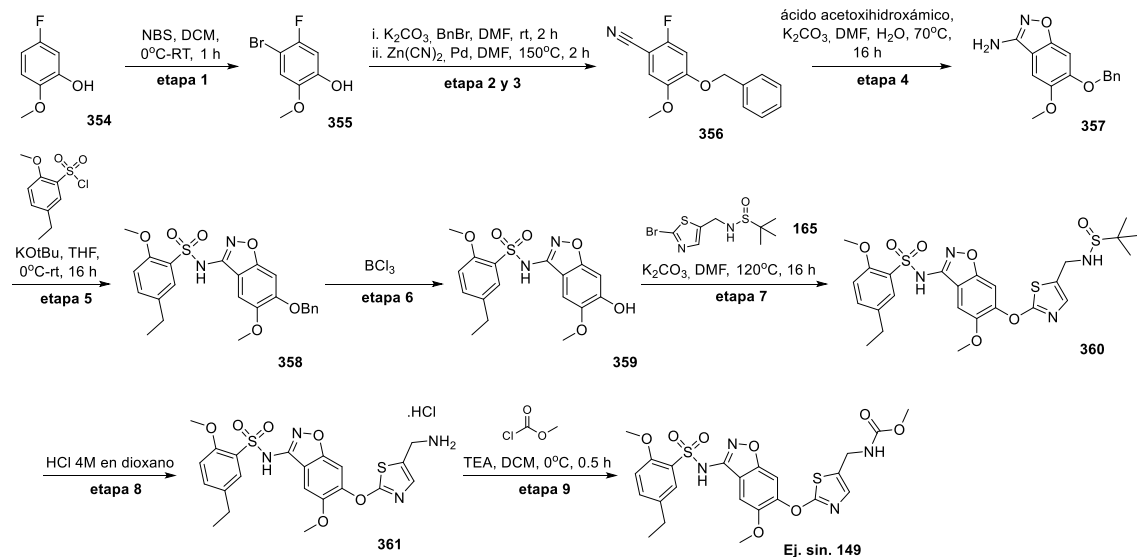
[2496] Esquema 101: síntesis de N-[[2-[[4-metoxi-3-[(6-metoxiindan-5-il)sulfonilamino]-1,2-benzoxazol-6-il]oxi]tiazol-5-il]metil]carbamato (ej. sin. 148)



[2497] A una solución agitada del compuesto **340** (67 mg, 0,133 mmol) en DCM (2 ml) se agregó trietilamina (0,052 ml, 0,399 mmol) y metil carbonocloridato (0,013 g, 0,1466 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-[[2-[[4-metoxi-3-[(6-metoxiindan-5-il)sulfonilamino]-1,2-benzoxazol-6-il]oxi]tiazol-5-il]metil]carbamato (**ej. sin. 148**; 11 mg, 0,019 mmol, 14,68 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

EJEMPLO 149

Esquema 102: síntesis de metil ((2-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-5-metoxibenzo[d]isoxazol-6-il)oxi)tiazol-5-il)metil)carbamato (ej. sin. 149**)**



[2498] Síntesis de 4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenol (355)

[2499] A una solución agitada del compuesto **354** (10,0 g, 70,4 mmol) en DCM (120 ml) se agregó NBS (12,53 g, 70,4 mmol, 98 % en masa) en porciones durante 10 min. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera y se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo

se purificó mediante CombiFlash para obtener el compuesto del título **355** (13,3 g, 38,5 mmol, 54,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS calculada para C₇H₆BrFO₂: 221,02; encontrada: 220,8 (M-1). La regiquímica de la adición de bromo se confirmó mediante NMR.

[2500] Síntesis de 1-benciloxi-4-bromo-5-fluoro-2-metoxi-benceno (356)

[2501] A una solución agitada del compuesto **355** (13,2 g, 59,7 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se agregaron carbonato de potasio (24,8 g, 179 mmol) y bromuro de bencilo (11,7 g, 65,7 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante CombiFlash para obtener el compuesto del título (9,1 g, 29 mmol, 48 %) como un sólido blanco. LCMS calculada para C₁₅H₁₂FNO₂: 257,085; encontrada: 258,10 (M+1). Este intermediario (5,0 g, 16 mmol) se disolvió en DMF (50 ml) y se agregó cianuro de zinc (24 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, seguido de la adición de Xantphos (0,96 g, 1,6 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,74 g, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante LCMS), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante CombiFlash para obtener el compuesto del título **356** (1,6 g, 5,3 mmol, 33 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₁₅H₁₂FNO₂: 257,3; encontrada: 256,0 (M-1).

[2502] Síntesis de 6-benciloxi-5-metoxi-1,2-benzoxazol-3-amina (357)

[2503] A una solución del compuesto **356** (1,60 g, 6,22 mmol) en DMF (35 ml) se agregaron ácido acetohidroxámico (1,43 g, 18,7 mmol) y carbonato de potasio (3,44 g, 24,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Una vez completada, la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El compuesto crudo se trituró con dietiléter para obtener el compuesto del título **357** (1,0 g, 3,3 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS calculada para C₁₅H₁₄N₂O₃: 270,3; encontrada: 271,1 (M+1).

[2504] Síntesis de ~{N}-(6-benciloxi-5-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxi-bencensulfonamida (358)

[2505] A una solución agitada del compuesto **357** en THF (15 ml) se agregó una solución 1M de ter-butóxido de potasio en THF (15,0 ml, 15,0 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min, seguido de la adición de cloruro de 5-etil-2-metoxi-bencensulfonilo (1,76 g, 7,49

mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante CombiFlash para obtener el compuesto del título **358** (1,2 g, 2,3 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₄H₂₄N₂O₆S: 468,5; encontrada: 469,3 (M+1)

[2506] Síntesis de 5-etil-~{N}-(6-hidroxi-5-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-2-metoxi-bencensulfonamida (359)

[2507] A una solución agitada del compuesto **358** (1,75 g, 3,74 mmol) en DCM (50,00 ml) se agregó una solución de tricloruro de boro 1M en tolueno (26 ml, 26,1 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se trituró con dietiléter para obtener el compuesto del título **359** (1,1 g, 2,8 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₁₇H₁₈N₂O₆S: 378,4; encontrada: 379,1 (M+1)

[2508] Síntesis de ~{N}-[6-[5-[(~{ter}-butil)sulfinilamino)metil]tiazol-2-il]oxi-5-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il]-5-etil-2-metoxi-bencensulfonamida (360)

[2509] A una solución agitada del compuesto **359** (500 mg, 1,321 mmol) en DMF (5 ml) se agregó carbonato de potasio (0,369 g, 2,643 mmol) y el compuesto **165** (0,589 g, 1,982 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 24 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante CombiFlash para obtener el compuesto del título **360** (100 mg, 0,135 mmol, 10,22 %) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₅H₃₀N₄O₇S₃: 594,7; encontrada: 595,5 (M+1).

[2510] Síntesis de ~{N}-[6-[5-(aminometil)tiazol-2-il]oxi-5-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il]-5-etil-2-metoxi-bencensulfonamida (361)

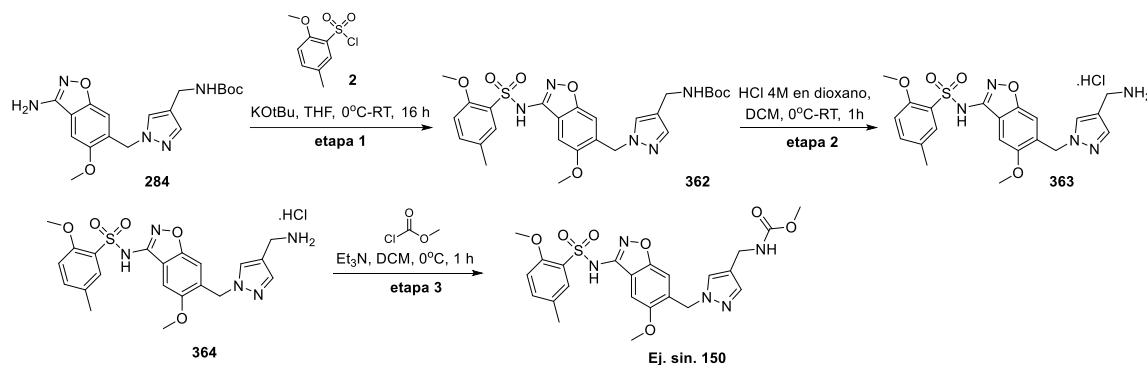
[2511] A una solución agitada del compuesto **360** (100 mg, 0,1682 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (0,21 ml, 0,8408 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la reacción se concentró y se trituró con dietiléter para obtener el compuesto del título **361** (82 mg, 0,1549 mmol, 92,11 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₁H₂₂N₄O₆S₂: 490,6; encontrada: 489,0 (M- 1).

[2512] Síntesis de metil ~{N}-[[2-[[3-[(5-etil-2-metoxi-fenil)sulfonilamino]-5-metoxi-1,2-benzoxazol-6-il]oxi]tiazol-5-il]metil]carbamato (ej. sin. 149)

[2513] A una solución agitada del compuesto **361** (80 mg, 0,15 mmol) en DCM (4 ml) se agregó trietilamina (0,064 ml, 0,455 mmol) en (0,2 ml de DCM) y metil carbonocloridato (0,0129 ml, 0,166 mmol) en (0,2 ml de DCM) simultáneamente mientras se mantenía (pH~7-8) a 0 °C. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante purificación mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (**ej. sin. 149**; 21 mg, 0,037 mmol, 24,67 %) como un sólido blancuzco.

EJEMPLO 150

[2514] Esquema 103: síntesis de metil-{N}-[[1-[[5-metoxi-3-[(2-metoxi-5-metil-fenil)sulfonilamino]-1,2-benzoxazol-6-il]metil]pirazol-4-il]metil]carbamato (ej. sin. 150)



[2515] Síntesis de ter-butil ((1-((5-metoxi-3-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (362)

[2516] A una solución agitada del compuesto **284** (200 mg, 0,535 mmol) en THF (4 ml) se agregó ter-butóxido de potasio 1,6 M en THF (1,0 ml, 1,607 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 5 min, seguido de la adición de cloruro de 2-metoxi-5-metil-bencensulfonilo (200 mg, 0,910 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con una solución acuosa de ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **362** (220 mg, 0,211 mmol, 39,53 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS calculada para C₂₆H₃₁N₅O₇S: 557,6; encontrada: 558,0 (M+1).

[2517] Síntesis de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5-

metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxi-5-metilbencensulfonamida (363)

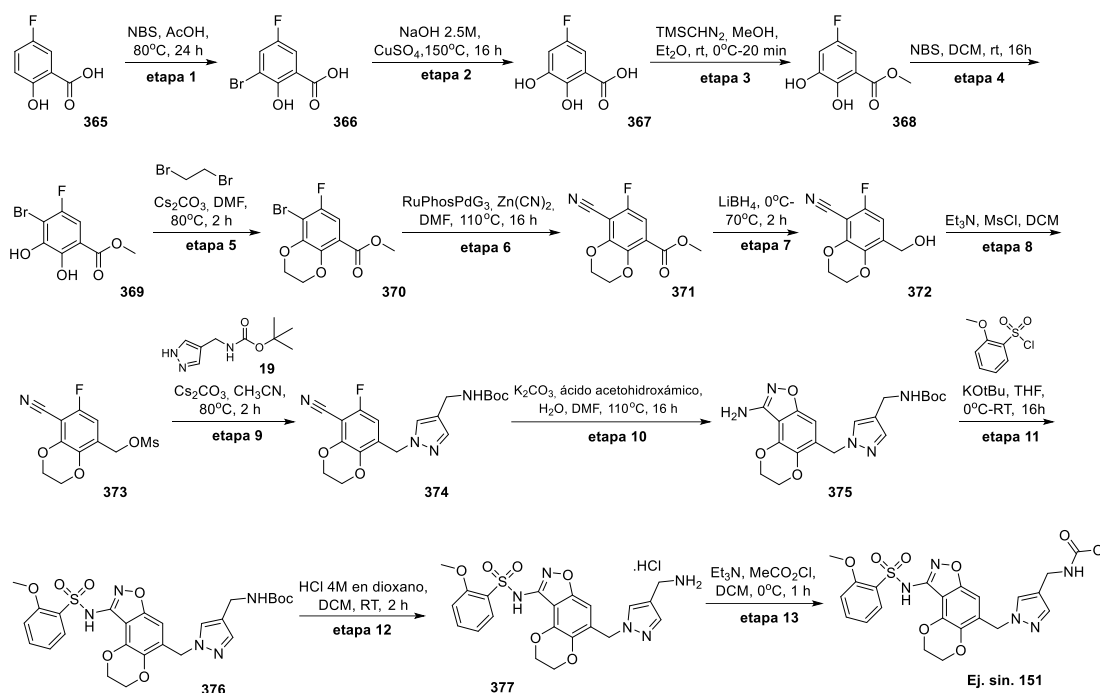
[2518] A una solución agitada del compuesto **362** (200 mg, 0,358 mmol) en DCM (2 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se trituró con dietiléter para obtener el compuesto del título **363** (220 mg, 0,270 mmol, 75,48 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₁H₂₃N₅O₅S: 457,5; encontrada: 456,1 (M-1).

[2519] Síntesis de N-(6-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-5-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxi-5-metilbencensulfonamida (ej. sin. 150)

[2520] A una solución del compuesto **363** (150 mg, 0,3279 mmol) en DCM (5 ml) se agregó trietilamina (0,141 ml, 0,983 mmol) en 0,3 ml de DCM y se agregó simultáneamente metil carbonocloridato (0,0381 ml, 0,491 mmol) en (0,3 ml de DCM) mientras se mantenía (pH ~7-8) a 0 °C. La reacción se agitó durante 10 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante purificación mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (**ej. sin. 150**; 8 mg, 0,0147 mmol, 4,51 %) como un sólido blancuzco.

EJEMPLO 151

[2521] Esquema 104: síntesis de metil ((1-((9-((2-metoxifenil)sulfonamido)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':5,6]benzo[1,2-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 151)



[2522] Síntesis de ácido 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxi-benzoico (**366**)

[2523] A una solución agitada del compuesto **365** (30,0 g, 192 mmol) en ácido acético (300 ml) se agregó N-bromosuccinimida (34,9 g, 192 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. Una vez completada, la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera y se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se trituró con 2 % de EA/heptano para obtener el compuesto del título **366** (30 g, 127,65 mmol, 66,4 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₇H₄BrFO₃: 235,01; encontrada: 232,8 (M-2).

[2524] Síntesis de ácido 5-fluoro-2,3-dihidroxi-benzoico (**367**)

[2525] A una solución de hidróxido de sodio 2,5M en H₂O (210 ml, 521 mmol) se agregó sulfato de cobre (II) (0,238 g, 1,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se filtró. Se agregó el compuesto **366** (17,5 g, 74,5 mmol) al filtrado. La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 16 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió y se acidificó con HCl 2,0M a pH <2, luego se diluyó con H₂O (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera y se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se trituró con 5 % de EA/heptano para obtener el compuesto del título **367** (9,2 g, 48 mmol, 64,0 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₇H₅FO₄: 172,11; encontrada: 170,9 (M-1).

[2526] Síntesis de ácido 5-fluoro-2,3-dihidroxi-benzoico (**368**)

[2527] A una solución agitada del compuesto **367** (5,0 g, 29 mmol) en metanol (50 ml) y

dietiléter (20 ml) se agregó (trimetilsilil)diazometano 2M en hexanos (38 ml, 76 mmol) por goteo a lo largo de 10 min a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante CombiFlash para obtener el compuesto del título **368** (3,74 g, 19,6 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₈H₇FO₄: 186,14; encontrada: 185,0 (M-1).

[2528] Síntesis de metil 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidroxi-benzoato (369)

[2529] A una solución agitada del compuesto **368** (5,0 g, 27 mmol) en DCM (150 ml) se agregó N-bromosuccinimida (5,9 g, 32 mmol) a 0 °C en porciones a lo largo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera y se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante CombiFlash para obtener el compuesto del título **369** (3,2 g, 9,9 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₈H₆BrFO₄: 265,03; encontrada: 266,1 (M+H).

[2530] Síntesis de metil 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-8-carboxilato (370)

[2531] A una solución agitada del compuesto **369** (2,5 g, 9,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (25,00 ml) se agregó carbonato de cesio (6,2 g, 19 mmol) y 1,2-dibromoetano (1,3 ml, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se agitó durante 10 min para obtener un sólido. El sólido se filtró para obtener el compuesto del título **370** (2,3 g, 7,0 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₁₀H₈BrFO₄: 291,07; encontrada: 293,2 (M+2).

[2532] Síntesis de metil 5-ciano-6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-8-carboxilato (371)

[2533] A una solución agitada del compuesto **370** (3,00 g, 10,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (50,00 ml) se agregó cianuro de zinc (3,09 g, 25,8 mmol) y RuPhos Pd G3 (1,36, 1,55 mmol). La solución se purgó con nitrógeno durante 3 min. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante CombiFlash para obtener el compuesto del título **371** (1,50 g, 6,32 mmol, 61,4 % de rendimiento) como un

sólido marrón. LCMS calculada para C₁₁H₈FNO₄: 237,044; encontrada: 238,1 (M+1).

[2534] Síntesis de 6-fluoro-8-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo (372)

[2535] A una solución agitada del compuesto **371** (1,5 g, 6,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó borohidruro de litio 1M en THF (13 ml, 13 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **372** (1,3 g, 5,2 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS calculada para C₁₀H₈FNO₃: 209,049; encontrada: 210,2 (M+H).

[2536] Síntesis de (5-ciano-6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-8-il)metil metansulfonato (373)

[2537] A una solución agitada del compuesto **372** (1,3 g, 6,2 mmol) en DCM (30 ml) se agregó trietilamina (4,4 ml, 31 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,98 ml, 12 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **373** (1,3 g, 3,4 mmol, 55 % de rendimiento) como un semisólido marrón. LCMS calculada para C₁₁H₁₀FNO₅S: 287,026; encontrada: 288,2 (M+H).

[2538] Síntesis de ter-butil ((1-((8-ciano-7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (374)

[2539] A una solución agitada del compuesto **373** (1,3 g, 4,5 mmol) en acetonitrilo (15,00 ml) se agregó carbonato de cesio (3,0 g, 9,0 mmol) y se agitó durante 5 min. El compuesto **(10)** (1,3 g, 6,8 mmol) se agregó a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la reacción se concentró a presión reducida, se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante CombiFlash para obtener el compuesto del título **374** (460 mg, 1,03 mmol, 23 % de rendimiento) como un líquido gomoso marrón. LCMS calculada para C₁₉H₂₁FN₄O₄: 388,4; encontrada: 389,0 (M+1).

[2540] Síntesis de ter-butil ((1-((9-amino-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':5,6]benzo[1,2-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (375)

[2541] A una solución agitada del compuesto **374** (260,00 mg, 0,669 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agregó carbonato de potasio (555 mg, 4,016 mmol), agua (0,7

ml, 40 mmol) y ácido acetoxihidroxámico (150,8 mg, 2,008 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante LCMS), la reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante CombiFlash para obtener el compuesto del título **(375)** (150,00 mg, 0,32 mmol, 48,10 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₁₉H₂₃N₅O₅: 401,4; encontrada: 402,0 (M+1).

[2542] Síntesis de ter-butil ((1-((9-((2-metoxifenil)sulfonamido)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':5,6]benzo[1,2-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (376)

[2543] A una solución agitada del compuesto **375** (225 mg, 0,5605 mmol) en THF (5 ml) se agregó ter-butóxido de potasio 1,6 M en THF (1,1 ml, 1,682 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 5 min, seguido de la adición de cloruro de 2-metoxibencensulfonilo (173,8 mg, 0,8408 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada (monitoreada mediante LCMS), la reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante CombiFlash para obtener el compuesto del título **376** (160 mg, 0,2799 mmol, 49,94 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₆H₂₉N₅O₈S: 571,6; encontrada: 572,0 (M+1).

[2544] Síntesis de N-(5-((4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':5,6]benzo[1,2-d]isoxazol-9-il)-2-metoxibencensulfonamida.HCl (377)

[2545] A una solución agitada del compuesto **376** (80,00 mg, 0,1400 mmol) en DCM (2,0 ml) se agregó ácido clorhídrico 4M en dioxano (0,17 ml, 0,6998 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la reacción se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se trituró con dietiléter para obtener el compuesto del título **377** (68,00 mg, 0,1370 mmol, 97,89 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculada para C₂₁H₂₁N₅O₆S: 471,5; encontrada: 470,0 (M-1).

[2546] Síntesis de metil ((1-((9-((2-metoxifenil)sulfonamido)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':5,6]benzo[1,2-d]isoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato (ej. sin. 151)

[2547] A una solución agitada de **377** (66 mg, 0,1400 mmol) en DCM (2 ml) se agregó trietilamina (0,059 ml, 0,419 mmol) en diclorometano (0,2 ml) y metil carbonocloridato (0,012 ml, 0,154 mmol) en diclorometano (0,2 ml) simultáneamente mientras se mantenía

(pH~7-8) a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Una vez completada (monitoreada mediante TLC), la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera y se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ej. sin. 151** (28 mg, 0,139 mmol, 38 % de rendimiento).

[2548] Tabla 1. En la presente se proporcionan datos analíticos de los compuestos.

Compuesto	Espec. de masas encontrada (<i>m/z</i>)/espec. de masas calculada	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , a menos que se indique lo contrario)
Ej. sin. 1	542,1 (M+1)/ 541,08 para C ₂₄ H ₂₀ CIN ₅ O ₆ S	δ 9,57 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,61 (br d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,29 - 3,23 (m, 3H), 3,20 (br s, 2H), 2,40 - 2,33 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
Ej. sin. 2	542,1 (M+1)/ 541,08 para C ₂₄ H ₂₀ CIN ₅ O ₆ S	δ 11,36 - 10,26 (m, 1H), 7,82 - 7,56 (m, 3H), 7,21 (br s, 1H), 6,97 - 6,68 (m, 2H), 5,41 (br s, 2H), 4,71 (br s, 2H), 4,56 (br d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,43 (br s, 2H), 4,01 - 3,72 (m, 6H).
Ej. sin. 3	512,1 (M+1)/ 511,15 para C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₆ S	δ 10,14 (s, 1H), 7,80 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,62 (br t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,19 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (br t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (br d, J = 17,6 Hz, 1H), 6,77 (br d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,38 (br d, J = 2,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,46 (m, 2H), 4,34 (br d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,79 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,38 - 2,21 (m, 2H), 1,00 (br t, J = 7,3 Hz, 3H).
Ej. sin. 4	538,1 (M+1)/ 537,13 para C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₇ S	δ 10,20 (s, 1H), 7,35 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 0,7, 3,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,13 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,57 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,85 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (d, J = 0,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 5	538,28 (M+1)/ 537,13 para C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₇ S	δ 10,19 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,71 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (d, J = 4,2 Hz, 6H).
Ej. sin. 6	522,0 (M+1)/ 521,10 para C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₇ S ₂	δ 10,12 (s, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 2H), 7,62 (br t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,19 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (br t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,01 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 16,9 Hz, 6H), 2,82 (s, 3H).
Ej. sin. 7	502,28 (M+1)/ 501,13 para C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₇ S	δ 10,11 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 1,7, 7,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,01 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,52 (s, 3H).
Ej. sin. 8	514,1 (M+1)/ 513,17 para C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₆ S	δ 10,02 (br s, 1H), 8,25 - 7,98 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,10 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 - 6,71 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,06 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,19 - 1,10 (m, 3H).
Ej. sin. 9	564,1 (M+1)/ 563,18 para C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₆ S	δ 10,03 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 1,8, 8,3 Hz, 2H), 7,45 (br d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,11 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H), 6,74 (br s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,92 - 3,76 (m, 5H), 3,76 - 3,72 (m, 3H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 3H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
Ej. sin. 10	552,1 (M+1)/ 551,11 para C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₈ S ₂	δ 9,83 - 9,70 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,83 (br s, 1H), 6,74 (br s, 1H), 6,66 - 6,60 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,01 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

Ej. sin. 11	550,2 (M+1)/ 549,17 para C27H27N5O6S	δ 10,01 - 9,27 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,11 (br dd, J = 3,3, 8,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,77 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,38 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,63 (br s, 2H), 4,38 (br d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 3,79 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,62 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,16 - 1,91 (m, 3H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
Ej. sin. 12	550,03 (M+1)/ 549,17 para C27H27N5O6S	δ 10,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,60 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 3H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
Ej. sin. 13	556,12 (M+1)/ 555,16 para C26H26FN5O6S	δ 9,48 (br s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,11 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,51 (br d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,29 (br dd, J = 3,1, 17,3 Hz, 1H), 4,77 - 4,48 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,62 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
Ej. sin. 14	544,66 (M+1)/ 543,16 para C25H26FN5O6S	δ 10,96 - 9,86 (m, 1H), 9,19 - 8,64 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,45 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,73 (br s, 1H), 5,57 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,23 (dd, J = 3,4, 15,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 15	538,61 (M+1)/ 537,17 para C26H27N5O6S	δ 10,00 (br s, 1H), 8,77 (br t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 - 7,02 (m, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,72 (br s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,09 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 16	544,44 (M+1)/ 543,18 para C25H29N5O7S	δ 10,03 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,1, 8,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,99 (dd, J = 6,4, 13,4 Hz, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,13 (dt, J = 3,4, 7,3 Hz, 6H).
Ej. sin. 17	530,4 (M+1)/ 529,16 para C24H27N5O7S	δ 10,01 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (br d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,10 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,74 (br s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,01 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,59 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 18	594,71 (M+1)/ 593,16 para C25H31N5O8S2	δ 10,43 - 9,74 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,10 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,00 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,60 - 3,51 (m, 3H), 3,22 - 3,16 (m, 7H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 19	524,07 (M+1)/ 523,15 para C25H25N5O6S	δ 9,78 (br s, 1H), 9,03 (br t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,99 (br s, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,74 (br s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,24 - 4,04 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
Ej. sin. 20	550,03 (M+1)/ 549,14 para C23H27N5O7S2	δ 9,79 (br s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,99 (br s, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,75 (br s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,01 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 4H).
Ej. sin. 21	544,31 (M+1)/ 543,10 para C24H22CIN5O6S	δ 11,03 - 10,28 (m, 1H), 9,03 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,26 - 7,51 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 6,88 (br s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,20 - 4,05 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).
Ej. sin. 22	569,98 (M+1)/ 569,08 para C22H24CIN5O7S2	δ 10,47 (br s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 6,87 (br s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,02 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).
Ej. sin. 23	536,33 (M+1)/ 535,15 para C26H25N5O6S	δ 10,27 - 9,47 (m, 1H), 9,03 (br t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,18 - 4,04 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,98 - 2,77 (m, 4H), 2,12 - 1,96 (m, 2H).
Ej. sin. 24	562,00 (M+1)/	δ 9,76 (br s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (s, 1H),

	561,14 para C24H27N5O7S2	7,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,89 - 6,72 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,01 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,95 - 2,76 (m, 7H), 2,02 (quin, J = 7,4 Hz, 2H).
Ej. sin. 25	542,2 (M+1)/ 541,16 para C25H27N5O7S	δ 9,75 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,83 (br s, 1H), 6,74 (br s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,01 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,08 - 2,76 (m, 4H), 2,20 - 1,94 (m, 2H).
Ej. sin. 26	533,22 (M+1)/ 532,12 para C25H20N6O6S	δ 10,89 (br s, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,97 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,40 (br d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,41 (br d, J = 19,7 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).
Ej. sin. 27	538,10 (M+1)/ 537,17 para C26H27N5O6S	δ 9,78 (s, 1H), 8,85 - 8,68 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 - 6,69 (s, 1H), 5,39 - 5,38 (s, 2H), 4,09 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22 - 2,15 (m, 3H), 1,93 - 1,93 (s, 3H).
Ej. sin. 28	544,30 (M+1) / 543,16 para C25H26FN5O6S	δ 9,78 (br s, 1H), 8,86 (br s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,97 (br s, 1H), 6,83 (br s, 1H), 6,71 (br s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,27 - 5,20 (m, 1H), 4,19 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
Ej. sin. 29	550,11 (M+1)/ 549,17 para C27H27N5O6S	δ 9,75 (s, 1H), 8,77 (br t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,09 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,96 - 2,77 (m, 4H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,93 (s, 3H).
Ej. sin. 30	556,08 (M+1) / 555,16 para C26H26FN5O6S	δ 9,75 (s, 1H), 8,86 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,62 - 5,41 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,23 (dd, J = 3,4, 15,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,90 - 2,77 (m, 4H), 2,02 (t, J = 7,4 Hz, 2H).
Ej. sin. 31	659,33 (M+1) / 658,24 para C30H38N6O9S	δ 10,00 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,10 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (br s, 2H), 6,74 (br s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,01 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,91 (br t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,10 (br d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,59 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 32	559,85 (M+1) / 558,19 para C25H30N6O7S	δ 10,04 (s, 1H), 7,94 (br s, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,12 (br t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,08 - 4,01 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,09 - 2,95 (m, 2H), 2,60 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 33	578,45 (M+1) / 577,17 para C25H31N5O7S2	δ 10,09 (s, 1H), 7,90 - 7,74 (m, 2H), 7,64 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,11 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,01 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).
Ej. sin. 34	560,35 (M+1) / 559,174 para C25H29N5O8S	δ 10,00 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,11 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,68 (br t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,95 (br t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,52 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 2,60 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 35	560,31 (M+1) / 559,12 para C25H26CIN5O6S	δ 10,01 (s, 1H), 8,75 (br t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,18 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 36	592,34 (M+1) / 591,15 para C29H26FN5O6S	(δ 9,94 (s, 1H), 8,86 (br t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6, 7,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 4H), 7,09 (br t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,82 (br s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 5,57 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,29 - 5,24 (m, 2H),

		4,19 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H).
Ej. sin. 37	598,39 (M+1)/ 597,13 para C27H27N5O7S2	δ 9,96 (br s, 1H), 7,86 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 7,28 (br t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 4H), 7,08 (br s, 1H), 6,86 - 6,69 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,26 (br s, 2H), 4,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,67 (br s, 3H), 2,81 (s, 3H).
Ej. sin. 38	564,36 (M+1)/ 563,15 para C24H29N5O7S2	δ 10,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,50 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,11 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,75 (br s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,01 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
Ej. sin. 39	558,20 (M+1)/ 557,17 para C26H28FN5O6S	δ 10,04 (br s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,09 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,24 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,37 (br s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,01 - 2,79 (m, 3H), 2,59 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 40	516,58 (M+1)/. 515,12 para C23H22FN5O6S	δ 10,13 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,60 - 5,43 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,23 (dd, J = 3,4, 15,7 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).
Ej. sin. 41	546,63 (M+1)/ 545,13 para C24H24FN5O7S	δ 10,19 (s, 1H), 8,87 (br t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,71 - 5,42 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,23 (dd, J = 3,4, 15,7 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (d, J = 8,9 Hz, 6H).
Ej. sin. 42	526,52 (M+1)/ 525,16 para C25H27N5O6S	δ 10,49 - 9,67 (m, 1H), 8,35 (br t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,87 (br d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,25 - 6,17 (m, 1H), 6,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,17 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,59 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 43	569,80 (M+1)/ 568,58 para C26H25FN6O6S	δ 10,48 (br s, 1H), 8,87 (br t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (br dd, J = 1,3, 5,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (br d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,73 (br s, 1H), 5,62 - 5,42 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,29 - 5,15 (m, 3H), 4,18 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,74 - 2,59 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 44	555,39 (M+1)/ 554,58 para C25H26N6O7S	δ 10,48 (br s, 1H), 7,88 - 7,65 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,73 (br s, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,01 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,66 - 2,60 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 45	587,37 (M+1)/ 586,60 para C26H27FN6O7S	δ 10,78 - 10,40 (m, 1H), 8,86 (br t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,48 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 1H), 6,77 - 6,67 (m, 1H), 5,57 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,35 (br s, 2H), 4,55 - 4,48 (m, 2H), 4,18 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,59 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 46	540,65 (M+1)/ 539,56 para C25H25N5O7S	δ 9,77 (br s, 1H), 8,77 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 - 7,54 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,01 - 6,38 (m, 4H), 5,36 (s, 2H), 4,09 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).
Ej. sin. 47	546,29 (M+1)/ 545,59 para C25H28FN5O6S	δ 10,01 (s, 1H), 8,46 (br t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,10 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,04 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,59 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 47a	546,29 (M+1)/ 545,59 para C25H28FN5O6S	δ 10,01 (s, 1H), 8,46 (br t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H),

		7,10 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,04 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,59 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ej. sin. 47b	546,29 (M+1)/ 545,59 para C ₂₅ H ₂₈ FN ₅ O ₆ S	δ 10,01 (s, 1H), 8,46 (br t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,45 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,10 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,04 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,59 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ej. sin. 48	601,83 (M+1)/ 600,20 para C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₈ S	δ 10,02 (s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,46 (br d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,01 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,21 (q, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,60 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ej. sin. 49	554,37 (M+1)/ 553,59 para C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₇ S	δ 10,03 (br s, 1H), 8,92 (br t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,10 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,11 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).
Ej. sin. 50	568,17 (M+1)/ 567,12 para C ₂₃ H ₂₃ F ₂ N ₅ O ₈ S	δ 10,85 - 9,97 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 3H), 7,32 - 7,03 (m, 3H), 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,02 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,52 (s, 3H).
Ej. sin. 51	557,2 (M+1)/ 556,14 para C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₇ S	δ 10,05 (s, 1H), 9,10 (br t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,13 (br d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,91 (br s, 1H), 6,65 (br s, 1H), 5,64 - 5,45 (m, 1H), 5,28 (dd, $J = 3,4, 15,7$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ej. sin. 52	580,20 (M+1)/ 579,14 para C ₂₅ H ₂₄ F ₃ N ₅ O ₆ S	δ 11,11 - 10,19 (m, 1H), 8,86 (br t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,46 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (br s, 2H), 7,11 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,01 (br s, 1H), 5,61 - 5,45 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,23 (dd, $J = 3,4, 15,6$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,59 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ej. sin. 53	560,22 (M+1)/ 559,13 para C ₂₅ H ₂₃ F ₂ N ₅ O ₆ S	δ 11,11 - 10,38 (m, 1H), 9,04 (br t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,23 (br s, 1H), 7,11 (br d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,02 (br s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,28 - 4,06 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,59 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ej. sin. 54	602,20 (M+1)/ 601,16 para C ₂₇ H ₂₈ FN ₅ O ₈ S	δ 9,59 (s, 1H), 9,26 - 8,68 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 6,88 (br s, 1H), 6,73 (br s, 1H), 5,59 - 5,42 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,23 (dd, $J = 3,4, 15,7$ Hz, 1H), 4,90 (br s, 2H), 4,18 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ej. sin. 55	588,20 (M+1)/ 587,17 para C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₉ S	δ 9,59 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (br s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,74 (br s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,90 (br s, 2H), 4,01 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,51 (s, 6H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).
Ej. sin. 56	543,20 (M+1)/ 542,15 para C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₈ S	δ 10,05 (br s, 1H), 8,07 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 2,3, 8,4$ Hz, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,12 (br d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,89 (br s, 1H), 6,63 (br s, 1H), 4,16 (br d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,61 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ej. sin. 57	551,2 (M+1)/ 550,15 para C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₇ S	δ 10,05 (s, 1H), 9,01 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,47 (br d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,13 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,64 (br s, 1H), 4,24 (d,

		J = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 58	540,53 (M+1)/539,15 para C25H25N5O7S	δ 10,18 (s, 1H), 8,78 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,09 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).
Ej. sin. 59	558,72 (M+1)/ 557,17 para C26H28FN5O6S	δ 10,03 (s, 1H), 8,86 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,11 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,62 - 5,41 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,23 (dd, J = 3,4, 15,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).
Ej. sin. 60	546,58 (M+1)/ 545,14 para C24H24FN5O7S	δ 9,77 (s, 1H), 8,86 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,10 - 7,51 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,68 - 6,59 (m, 2H), 5,62 - 5,43 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,23 (dd, J = 3,4, 15,6 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).
Ej. sin. 61	537,20 (M+1)/ 536,14 para C26H24N4O7S	δ 10,05 (br s, 1H), 9,26 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 6,91 (br s, 1H), 6,64 (br s, 1H), 4,27 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 62	574,20 (M+1)/ 573,15 para C25H27N5O9S	δ 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (br dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,01 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H) exchangeable protons not observed.
Ej. sin. 63	564,30 (M-1) / 565,14 para C24H25F2N5O7S	δ 10,73 - 10,51 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,44 (br d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,10 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,01 (br d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,59 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 64	560,20 (M+1) / 559,17 para C25H29N5O8S	δ 9,89 - 9,80 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,43 (br s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (br d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,72 (br s, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,62 - 2,59 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 65	554,32 (M+1) / 553,16 para C26H27N5O7S	δ 9,85 (br s, 1H), 9,03 (br t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,45 (br d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,16 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (br d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,73 (br s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,08 (br s, 1H), 4,13 - 4,09 (m, 2H), 4,05 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,76 - 3,61 (m, 3H), 2,61 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 66	643,39 (M+1) / 642,21 para C29H34N6O9S	δ 10,12 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,37 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,14 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,75 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,99 (br s, 2H), 4,01 (br d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,52 (br s, 8H), 3,40 (br s, 3H), 2,62 (q, J = 1,0 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 67	588,20 (M+1) / 587,15 para C26H26FN5O8S	δ 8,85 (br t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,61 - 5,42 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,22 (dd, J = 3,4, 15,8 Hz, 1H), 4,45 (br s, 2H), 4,18 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,76 (br s, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 68	657,30 (M+1) / 656,21 para C30H33FN6O8S	δ 10,14 (br s, 1H), 8,86 (br s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,16 - 7,14 (m, 1H), 6,90 - 6,71 (m, 2H), 5,58 - 5,44 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,23 (dd, J = 3,4, 15,6 Hz, 1H), 5,00 - 4,98 (m, 2H), 4,18 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,52 (br s, 4H), 3,40 (br s, 4H), 2,63 - 2,60 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
Ej. sin. 69	549,28 (M+1) / 548,15 para C26H24N6O6S	δ 10,47 (s, 1H), 9,03 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (br d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,87 - 6,68

		(m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,35 (br s, 2H), 5,21 (br s, 2H), 4,14 - 4,08 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (br s, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 2H), 1,15 (br t, $J = 7,5$ Hz, 3H)
Ej. sin. 70	592,20 (M+1) / 591,16 para C ₂₆ H ₂₅ N ₉ O ₆ S	δ 9,02 (br t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,12 - 4,10 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 71	598,30 (M+1) / 597,18 para C ₂₅ H ₂₇ N ₉ O ₇ S	δ 7,68 (m, 2H), 7,42 (dd, $J = 2,2, 8,3$ Hz, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,00 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 72	612,27 (M+1) / 611,17 para C ₂₆ H ₂₆ FN ₉ O ₆ S	δ 10,12 (br s, 1H), 8,87 (br t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,59 - 5,43 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 5,23 (dd, $J = 3,4, 15,6$ Hz, 1H), 4,18 (br d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 73	612,20 (M+1) / 611,16 para C ₂₇ H ₂₆ FN ₇ O ₇ S	δ 9,68 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,86 (br t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,51 (br d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,60 - 5,35 (m, 5H), 5,23 (dd, $J = 3,4, 15,6$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,63 (br d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ej. sin. 74	598,20 (M+1) / 597,16 para C ₂₆ H ₂₇ N ₇ O ₈ S	δ 9,58 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,42 (br s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 - 6,96 (m, 2H), 6,66 - 6,49 (m, 2H), 5,33 - 5,23 (m, 4H), 4,01 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,56 (br s, 2H), 1,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ej. sin. 75	559,20 (M+1) / 558,19 para C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₇ S	δ 8,50 - 8,00 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,08 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,00 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ej. sin. 76	573,20 (M+1) / 572,19 para C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₆ S	δ 8,86 (br t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,32 (br s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 (dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,61 - 5,41 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,23 (dd, $J = 3,4, 15,8$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,10 (br t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,61 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ej. sin. 77	629 (M+1) / 628,20 para C ₂₈ H ₃₂ N ₆ O ₉ S	δ 9,74 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,12 (br d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,90 - 6,71 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,26 - 4,18 (m, 2H), 4,13 (br s, 2H), 4,01 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,66 - 3,59 (m, 2H), 3,51 (s, 4H), 2,61 (q, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 78	643,30 (M+1) / 642,19 para C ₂₉ H ₃₁ FN ₆ O ₈ S	δ 9,74 (s, 1H), 8,86 (br t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,47 (br d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,12 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,73 (br s, 1H), 5,58 - 5,43 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,23 (dd, $J = 3,4, 15,6$ Hz, 1H), 4,26 - 4,09 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (br d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,53 - 3,48 (m, 2H), 2,61 (q, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ej. sin. 79	631,30 (M+1) / 630,19 para C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₈ S	δ 9,96 (br s, 1H), 8,86 (br t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,45 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (br t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,09 (br d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,58 - 5,44 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,23 (dd, $J = 3,4, 15,8$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,98 (br t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,37 (br d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,62 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 1,0$ Hz, 3H)
Ej. sin. 80	611,24 (M+1) / 610,18 para C ₂₇ H ₂₇ FN ₈ O ₆ S	δ 14,18 - 14,04 (m., 1H), 10,45 (br s, 1H), 8,85 (br t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,53 - 8,45 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,49 (br d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 6,90

		- 6,65 (m, 2H), 5,58 - 5,43 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,28 - 5,19 (m, 3H), 4,18 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,63 (q, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 81	601,30 (M+1) / 600,20 para C27H32N6O8S	δ 10,00 (s, 1H), 8,03 (br t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,03 - 3,97 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,43 (q, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,61 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 82	615,30 (M+1) / 614,20 para C28H31FN6O7S	δ 10,01 (br s, 1H), 8,86 (br t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,16 - 8,00 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,08 (br d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,72 (br d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 5,58 - 5,44 (m, 1H), 5,36 (br s, 2H), 5,23 (dd, $J = 3,4$, 15,8 Hz, 1H), 4,26 - 3,95 (m, 2H), 4,03 - 3,87 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,52 - 3,34 (m, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 83	569,39 (M+1) / 568,17 para C26H28N6O7S	δ 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,42 (br s, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,10 (br s, 1H), 6,76 - 6,63 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,19 (br s, 2H), 4,01 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,59 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 84	583,20 (M+1) / 582,17 para C27H27FN6O6S	δ 9,92 (s, 1H), 8,87 (br t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,48 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,59 - 5,44 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,23 (dd, $J = 3,4$, 15,7 Hz, 1H), 4,27 (br t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,19 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,00 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 85	527,25 (M+1) / 526,13 para C23H22N6O7S	δ 9,03 (br t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,11 (t, $J = 1,0$ Hz, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (br s, 6H)
Ej. sin. 86	533,20 (M+1) / 532,14 para C22H24N6O8S	δ 8,25 - 8,11 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 - 7,35 (d, 2H), 6,95 - 6,83 (t, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,02 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,83 (d, $J = 1,0$ Hz, 9H), 3,52 (s, 3H)
Ej. sin. 87	547,20 (M+1) / 546,13 para C23H23FN6O7S	δ 10,18 (s, 1H), 8,86 (br t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,22 (br d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,59 - 5,44 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,23 (dd, $J = 3,4$, 15,8 Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,82 (s, 9H)
Ej. sin. 88	516,25 (M+1) / 515,15 para C23H25N5O7S	δ 10,02 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 7,06 (br d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,90 - 6,62 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,01 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)
Ej. sin. 89	530,20 (M+1) / 529,14 para C24H24FN5O6S	δ 9,98 (s, 1H), 8,86 (br t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,60 - 5,44 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,23 (dd, $J = 3,4$, 15,8 Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)
Ej. sin. 90	515,30 (M+1) / 514,16 para C23H26N6O6S	δ 10,01 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,10 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,12 (br t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,44 - 5,34 (m, 4H), 3,99 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)
Ej. sin. 91	529,30 (M+1) / 528,18 para C24H28N6O6S	δ 10,03 - 9,99 (br s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 7,06 (br s, 1H), 6,81 (br s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 6,06 (br t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,68 - 5,64 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,01 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,58 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,53 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 92	620,20 (M+1) / 619,19 para C31H30FN5O6S	δ 9,85 (s, 1H), 8,86 (br t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,22 - 7,18 (m, 3H), 7,12 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,59 - 5,43 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,27 - 5,19 (m, 3H), 4,19 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

Ej. sin. 93	606,30 (M+1) / 605,19 para C30H31N5O7S	δ 9,85 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (br d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 3H), 7,23 - 7,19 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,59 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
Ej. sin. 94	651,33 (M+1) / 650,20 para C31H31FN6O7S	δ 10,14 (br s, 1H), 8,87 (br t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,99 (br d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,91 (br d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,82 - 6,62 (m, 3H), 5,59 - 5,43 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,26 - 5,15 (m, 3H), 4,19 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (br s, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
Ej. sin. 95	637,26 (M+1) / 636,20 para C30H32N6O8S	δ 10,12 (br s, 1H), 8,00 (br d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 2H), 7,42 (br d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,05 (br s, 1H), 6,92 (br s, 1H), 6,78 (br s, 2H), 6,67 (br d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,19 (br s, 2H), 4,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (br s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,59 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
Ej. sin. 96	570,30 (M+1) / 569,17 para C27H28FN5O6S	δ 9,82 (s, 1H), 8,86 (br t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 - 7,05 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,59 - 5,43 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,23 (dd, J = 3,4, 15,8 Hz, 1H), 4,21 - 4,15 (m, 4H), 3,76 (br s, 3H), 2,71 - 2,66 (m, 2H), 2,60 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,00 - 1,94 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
Ej. sin. 97	556,25 (M+1) / 555,18 para C26H29N5O7S	δ 9,82 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,45 (br t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,19 - 4,16 (m, 2H), 4,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,71 - 2,66 (m, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
Ej. sin. 98	579,30 (M+1)/ 578,15 para C25H30N4O8S2	δ 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 7,10 (br dd, J = 4,1, 7,4 Hz, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 - 6,67 (m, 1H), 5,80 (t, J = 5,63 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,57 (br d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H)
Ej. sin. 99	547,26 (M+1)/ 546,12 para C24H23FN4O8S	^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,86 - 6,81 (d, 1H), 6,73 (br s, 1H), s5,70 - 5,16 (m, 1H), 4,48 - 4,20 (d, 2H), 3,97 - 3,92 (d, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,62 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (m, 3H)
Ej. sin. 100	533,10 (M+1)/ 532,13 para C23H24N4O9S	δ 10,18 (br s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,45 (br d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,10 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,89 (br s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,18 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,63 - 2,59 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
Ej. sin. 101	549,20 (M+1)/ 548,10 para C23H24N4O8S2	δ 10,17 (br s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,23 (br d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (br s, 1H), 4,25 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,62 - 2,59 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
Ej. sin. 102	563,21 (M+1)/ 562,10 para C24H23FN4O7S2	δ 10,16 (br s, 1H), 9,18 (br t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,63 - 5,48 (m, 1H), 5,29 (dd, J = 3,6, 15,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,62 - 2,59 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
Ej. sin. 103	543,20 (M+1)/ 542,09 para C24H22N4O7S2	δ 10,17 (br s, 1H), 9,35 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (br d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 6,85 (br s, 1H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
Ej. sin. 104	549,33 (M+1)/ 548,10 para C23H24N4O8S2	δ 10,18 (s, 1 H), 7,64 (br d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,50 - 7,44 (s, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,12 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (br s, 1H), 4,10 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
Ej. sin. 105	563,10 (M+1)/	δ 10,19 (s, 1 H), 9,00 (br t, J = 5,75 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 2,3

	562,10 para C24H23FN4O7S2	Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,3$, 8,5 Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,63 - 5,46 (m, 1H), 5,28 (dd, $J = 3,4$, 15,7 Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 106	543,20 (M+1)/ 542,15 para C25H26N4O8S	δ 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,63 (br t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,41 - 7,19 (m, 2H), 7,09 (td, $J = 1,5$, 2,6 Hz, 1H), 6,98 (br d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,76 - 6,64 (m, 2H), 4,10 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,57 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 107	543,33 (M+1)/ 542,13 para C25H23FN4O7S	δ 10,54 (s, 1 H), 10,05 (br s, 1 H), 8,50 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 2,6$, 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (s, 1H), 7,13 (br d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,93 - 6,85 (s, 1H), 6,63 (br s, 1H), 5,81 - 5,65 (m, 1H), 5,50 - 5,42 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,61 (br d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 108	523,21 (M+1)/ 522,12 para C25H22N4O7S	δ 10,99 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 2,8$, 8,9 Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,93 (br d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,62 (br s, 1H), 6,42 (br s, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 109	529,26 (M+1)/ 528,13 para C24H24N4O8S	^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ 8,25 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 2,5$, 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 2,2$, 8,4 Hz, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,68 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 110	543,29 (M+1)/ 542,15 para C25H26N4O8S	δ 12,99 (br s, 1H), 8,06 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,79 (br t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 1,8$, 8,3 Hz, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 3H), 6,84 (s, 2H), 4,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,61 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 111	557,30 (M+1)/ 556,14 para C26H25FN4O7S	δ 12,99 (br s, 1H), 9,16 (br t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 2,0$, 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,99 (br s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,82 (br s, 1H), 5,65 - 5,49 (m, 1H), 5,31 (dd, $J = 3,5$, 15,6 Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
Ej. sin. 112	526,29 (M+1)/ 525,13 para C24H23N5O7S	δ 10,80 (br s, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,83 (br s, 1H), 6,73 (br s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,01 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,51 (s, 3H)
Ej. sin. 113	574,49 (M+1)/ 573,17 para C26H28FN5O7S	δ 10,07 (s, 1H), 8,87 (br t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 1H), 6,88 - 6,62 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,37 - 6,36 (m, 1H), 5,68 - 5,41 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,23 (dd, $J = 3,4$, 15,7 Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,04 (br t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (br d, $J = 1,1$ Hz, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)
Ej. sin. 114	611,20 (M+1)/ 610,18 para C27H27FN8O6S	δ ppm 14,85 (br s, 1 H), 8,85 (br t, $J=5,44$ Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,66 (d, $J=2,13$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 2 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 6,81 (br s, 1 H), 6,68 (br s, 1 H), 5,43 - 5,58 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,19 - 5,31 (m, 3 H), 4,18 (d, $J=5,88$ Hz, 2 H), 3,74 (br s, 3 H), 2,57 - 2,64 (m, 2 H), 1,15 (t, $J=7,57$ Hz, 3 H)
Ej. sin. 115	588,20 (M+1)/ 587,18 para C25H29N7O8S	δ ppm 9,35 (br s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,61 (d, $J=2,25$ Hz, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,20 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 5,60 (br s, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,01 (d, $J=5,88$ Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 2,60 (q, $J=7,55$ Hz, 2 H), 1,14 (t, $J=7,57$ Hz, 3 H)
Ej. sin. 116	596,30 (M+1)/ 595,18 para C27H29N7O7S	δ ppm 7,65 - 7,69 (m, 2 H), 7,33 - 7,43 (m, 3 H), 7,22 (d, $J=8,38$ Hz, 1 H), 7,11 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 4,00 (br d, $J=5,75$ Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 2,59 - 2,65 (m, 2 H), 1,18 (t, $J=7,57$ Hz, 3 H)

		Hz, 3 H)
Ej. sin. 117	597,20 (M+1)/ 596,18 para C ₂₆ H ₂₈ N ₈ O ₇ S	δ ppm 14,10 (br s, 1 H), 10,38 - 10,52 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,65 (d, J=2,00 Hz, 1 H), 7,49 (br d, J=7,88 Hz, 1 H), 7,34 - 7,45 (m, 3 H), 6,84 (br s, 1 H), 6,72 (br s, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 4,01 (d, J=5,88 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 2,59 - 2,65 (m, 2 H), 1,16 (t, J=7,57 Hz, 3 H)
Ej. sin. 118	602,20 (M+1)/ 601,18 para C ₂₆ H ₂₈ FN ₇ O ₇ S	δ ppm 9,31 (br s, 1 H), 8,86 (br t, J=4,94 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,62 (d, J=2,00 Hz, 1 H), 7,39 (s, 2 H), 7,17 (br d, J=5,38 Hz, 1 H), 6,83 (br s, 1 H), 6,70 (br s, 1 H), 5,41 - 5,68 (m, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 5,23 (dd, J=15,76, 3,38 Hz, 1 H), 4,57 (br s, 2 H), 4,19 (d, J=5,88 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 2,59 (q, J=7,63 Hz, 2 H), 1,14 (t, J=7,57 Hz, 3 H)
Ej. sin. 119	610,20 (M+1)/ 609,18 para C ₂₈ H ₂₈ FN ₇ O ₆ S	δ ppm 8,85 (br t, J=5,38 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,66 (d, J=2,25 Hz, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 2 H), 7,25 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,14 (s, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,42 - 5,59 (m, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 5,16 - 5,26 (m, 3 H), 4,17 (d, J=5,88 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,63 (q, J=7,60 Hz, 2 H), 1,18 (t, J=7,57 Hz, 3 H)
Ej. sin. 120	531,32 (M+1)/ 530,16 para C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₇ S	δ ppm 10,89 (br s, 1 H), 8,49 (br s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,42 (br d, J=5,88 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 6,87 (br s, 1 H), 6,72 (br s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,01 (d, J=5,75 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 2,76 (q, J=7,63 Hz, 2 H), 1,19 (t, J=7,57 Hz, 3 H)
Ej. sin. 121	531,20 (M+1)/ 530,16 para C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₇ S	δ ppm 10,70 (br s, 1 H), 8,26 (br s, 1 H), 8,01 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,43 (br t, J=5,20 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 6,63 - 6,94 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 4,01 (d, J=5,87 Hz, 2 H), 3,78 (d, J=14,43 Hz, 6 H), 3,51 (s, 3 H), 2,62 (q, J=7,54 Hz, 2 H), 1,15 (t, J=7,58 Hz, 3 H)
Ej. sin. 122	624,20 (M+1)/ 623,18 para C ₃₀ H ₃₀ FN ₅ O ₇ S	δ ppm 9,94 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,68 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,33 - 7,45 (m, 5 H), 7,05 (br t, J=8,80 Hz, 2 H), 6,68 - 6,82 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 4,01 (d, J=5,99 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 2,59 (q, J=7,58 Hz, 2 H), 1,14 (t, J=7,58 Hz, 3 H)
Ej. sin. 123	607,20 (M+1)/ 606,19 para C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₇ S	δ ppm 10,02 (br s, 1 H), 8,63 (br s, 1 H), 8,44 (dd, J=4,69, 1,31 Hz, 1 H), 7,64 - 7,84 (m, 3 H), 7,33 - 7,48 (m, 3 H), 7,07 - 7,24 (m, 2 H), 6,57 - 6,76 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 5,19 (br s, 2 H), 4,01 (d, J=5,88 Hz, 2 H), 3,69 (br s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 2,55 - 2,62 (m, 2 H), 1,14 (t, J=7,57 Hz, 3 H)
Ej. sin. 124	546,36 (M+1)/ 545,14 para C ₂₄ H ₂₄ FN ₅ O ₇ S	δ ppm 10,40 (br s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,56 (dd, J=8,19, 3,06 Hz, 1 H), 7,43 (t, J=1,00 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,23 (br s, 1 H), 6,51 (br s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,16 (t, J=1,00 Hz, 2 H), 4,02 (d, J=5,88 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 2,64 - 2,71 (m, 2 H), 1,93 - 2,01 (m, 2 H)
Ej. sin. 125	530,33 (M+1)/ 529,16 para C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₇ S	δ ppm 9,93 (br s, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 2 H), 7,44 (br t, J=4,80 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,02 (br s, 1 H), 6,93 (br d, J=7,13 Hz, 1 H), 6,84 (br s, 1 H), 6,74 (br s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,02 (d, J=5,75 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 2,65 (q, J=1,00 Hz, 2 H), 1,19 (t, J=7,63 Hz, 3 H)
Ej. sin. 126	544,10 (M+1)/ 543,14 para C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₈ S	δ ppm 9,93 (br s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,43 (br s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,14 (br s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,84 (br s, 1 H), 6,74 (br s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,54 (t, J=8,63 Hz, 2 H), 4,01 (d, J=5,88 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 3,22 (br t, J=8,63 Hz, 2 H)
Ej. sin. 127	598,20 (M+1)/ 597,16 para C ₂₆ H ₂₇ N ₇ O ₈ S	δ ppm 10,14 (br s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,68 (d, J=2,13 Hz, 1 H), 7,51 (br d, J=8,13 Hz, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,31 (br d, J=8,13 Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 4,01 (d, J=5,75 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 2,59 - 2,65 (m, 2 H), 1,16 (t, J=7,57 Hz, 3 H)
Ej. sin. 128	554,20 (M+1)/ 553,16 para C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₇ S	δ ppm 9,92 (br s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,67 (d, J=2,25 Hz, 1 H), 7,40 - 7,51 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,18 (br d, J=8,00 Hz, 1 H), 6,84 (br s, 1 H), 6,73 (br s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,87 (br s, 2 H), 4,02 (d, J=5,88 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 3,40 (t, J=2,31 Hz, 1 H), 2,61 (q, J=7,50 Hz, 2 H), 1,16 (t,

		J=7,57 Hz, 3 H)
Ej. sin. 129	537,31 (M+1)/ 536,15 para C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₆ S	δ 8,91 (d, J=1,25 Hz, 1 H), 8,29 - 8,36 (m, 2 H), 8,24 (br d, J=7,38 Hz, 1 H), 7,74 (br t, J=7,63 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,40 (br s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,80 (br s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,99 (d, J=5,75 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H)
Ej. sin. 130	537,34 (M+1)/ 536,15 para C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₆ S	δ 8,99 (br d, J=2,75 Hz, 1 H), 8,44 (br d, J=7,88 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=1,88 Hz, 1 H), 8,10 (br s, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 2 H), 7,40 (br s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,99 (d, J=5,88 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H)
Ej. sin. 131	537,34 (M+1)/ 536,15 para C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₆ S	δ 8,91 (br d, J=4,25 Hz, 1 H), 8,36 - 8,49 (m, 2 H), 7,79 (br t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,54 (br d, J=3,25 Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,78 (br s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,99 (d, J=5,75 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H)
Ej. sin. 132	563,32 (M+1)/ 562,16 para C ₂₇ H ₂₆ N ₆ O ₆ S	δ 9,01 (br d, J=2,88 Hz, 1 H), 8,44 (br d, J=8,00 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=1,50 Hz, 1 H), 8,10 (br s, 1 H), 7,67 (br dd, J=8,19, 4,19 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,33 - 7,43 (m, 2 H), 6,45 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,17 - 4,21 (m, 2 H), 3,99 (br d, J=5,75 Hz, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 2,63 (br t, J=6,32 Hz, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 1,91 - 1,99 (m, 2 H)
Ej. sin. 133	528,20 (M+1)/ 527,15 para C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₇ S	δ 9,97 (br s, 1 H), 7,79 (br d, J=6,36 Hz, 1 H), 7,62 (s, 2 H), 7,35 - 7,48 (m, 2 H), 6,99 - 7,25 (m, 2 H), 6,50 (br s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,17 (br t, J=4,83 Hz, 2 H), 4,02 (br d, J=5,75 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 2,63 - 2,72 (m, 2 H), 1,93 - 2,02 (m, 2 H)
Ej. sin. 134	514,33 (M+1)/ 513,13 para C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₇ S	δ 10,80 (br s, 1 H), 7,73 (dd, J=7,82, 1,69 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,38 - 7,47 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,21 (br d, J=6,00 Hz, 1 H), 7,00 - 7,09 (m, 1 H), 6,72 (br s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,70 (br t, J=8,88 Hz, 2 H), 4,01 (d, J=5,75 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 3,11 (br t, J=9,01 Hz, 2 H)
Ej. sin. 135	552,37 (M+1)/ 551,13 para C ₂₃ H ₂₃ F ₂ N ₅ O ₇ S	δ 8,11 (s, 1 H), 7,76 (br d, J=8,63 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,22 (d, J=8,76 Hz, 1 H), 6,59 - 6,94 (m, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 2,02 (s, 1 H)
Ej. sin. 136	530,20 (M+1)/ 529,16 para C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₇ S	δ 9,52 (s, 1 H), 7,65 - 7,75 (m, 2 H), 7,43 (br s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,89 (br d, J=7,63 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,07 (q, J=7,00 Hz, 2 H), 4,01 (d, J=5,88 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 2,25 - 2,38 (m, 3 H), 1,21 (t, J=6,94 Hz, 3 H)
Ej. sin. 137	530,20 (M+1)/ 529,16 para C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₇ S	δ 11,53 (s, 1 H) 7,68 (d, J=2,13 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 7,08 (d, J=8,63 Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,02 (d, J=5,75 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,51 (s, 3 H) 2,60 (q, J=7,50 Hz, 2 H) 1,14 (t, J=7,57 Hz, 3 H).
Ej. sin. 138	572,20 (M+1)/ 571,17 para C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₈ S	δ 8,52 (br s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,39 - 7,52 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 6,74 - 6,88 (m, 4 H), 5,36 (s, 2 H), 4,34 (br s, 2 H), 4,11 (br s, 2 H), 4,01 (d, J=5,88 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 1,82 - 1,97 (m, 2 H), 1,74 - 1,79 (m, 2 H), 1,63 - 1,70 (m, 2 H)
Ej. sin. 139	556,20 (M+1)/ 555,18 para C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₇ S	δ 7,67 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,04 (br s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,01 (d, J=5,88 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 2,67 (br dd, J=3,56, 1,56 Hz, 2 H), 2,61 (br s, 2 H), 1,70 (br t, J=3,06 Hz, 4 H)
Ej. sin. 140	556,20 (M+1)/ 555,18 para C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₇ S	δ 9,75 (s, 1 H), 7,69 (d, J=8,00 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,44 (br s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,93 (br d, J=8,00 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,20 (br t, J=4,88 Hz, 2 H), 4,02 (d, J=5,75 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 2,60 - 2,71 (m, 4 H), 2,31 - 2,34 (m, 2 H), 1,94 - 2,03 (m, 3 H)
Ej. sin. 141	548,37 (M+1)/ 547,15 para C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N ₅ O ₇ S	δ 10,49 (br s, 1 H), 7,68 (br s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,32 - 7,48 (m, 3 H), 7,09 - 7,19 (m, 1 H), 6,91 - 6,96 (m, 1 H), 5,40 (br s, 2 H), 4,05 - 4,15 (m, 2 H), 4,01 (br d, J=5,88 Hz, 3 H),

		3,72 (br s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 2,53 - 2,59 (m, 2 H), 1,14 (t, J=7,57)
Ej. sin. 142	544,43 (M+1)/ 543,18 para C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₇ S	δ 11,51 (s, 1H) 7,68 (d, J = 2,00 Hz, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,39 - 7,49 (m, 3H) 7,35 (s, 1H) 7,05 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 6,90 (s, 1H) 5,31 (s, 2H) 4,07 (q, J = 6,92 Hz, 2H) 4,02 (d, J = 5,75 Hz, 2H) 3,72 (s, 3H) 3,52 (s, 3H) 2,59 (q, J = 7,67 Hz, 2H) 1,40 (t, J = 6,88 Hz, 3H) 1,14 (t, J = 7,63 Hz, 3H)
Ej. sin. 143	575,26 (M+1)/ 574,10 para C ₂₅ H ₂₃ FN ₄ O ₇ S ₂	δ = 9,18 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 - 6,66 (m, 3H), 5,69 - 5,46 (m, 1H), 5,29 (dd, J = 3,5, 15,8 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,01 - 2,70 (m, 4H), 2,07 - 1,90 (m, 2H)
Ej. sin. 144	555,28 (M+1)/ 554,13 para C ₂₆ H ₂₃ FN ₄ O ₇ S	δ = 10,54 (s, 1H), 9,84 - 9,74 (m, 1H), 8,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 - 6,54 (m, 3H), 5,84 - 5,55 (m, 1H), 5,47 (dd, J = 3,8, 15,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,96 - 2,75 (m, 4H), 2,14 - 1,91 (m, 2H)
Ej. sin. 145	502,36 (M+1)/ 501,13 para C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₇ S	δ = 11,59 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,02 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,52 (s, 3H)
Ej. sin. 146	516,37 (M+1)/ 515,13 para C ₂₃ H ₂₂ FN ₅ O ₆ S	δ = 11,59 (s, 1H), 8,87 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,25 - 6,96 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,69 - 5,41 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,23 (dd, J = 3,4, 15,6 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)
Ej. sin. 147	542,44 (M+1)/ 541,16 para C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₇ S	δ = 8,24 (s, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,02 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,92 - 2,72 (m, 3H), 2,13 - 1,86 (m, 2H).
Ej. sin. 148	561,29 (M+1)/ 560,10 para C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₈ S ₂	δ = 7,69 - 7,83 (m, 1 H) 7,62 - 7,67 (m, 1 H) 6,86 - 7,21 (m, 3 H) 6,63 - 6,83 (m, 1 H) 4,25 (d, J=6,00 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,55 (s, 3 H) 2,76 - 2,94 (m, 4 H) 1,91 - 2,05 (m, 2 H)
Ej. sin. 149	549,30 (M+1)/ 548,60 para C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₈ S ₂	δ = 11,65 (s, 1 H) 7,64 - 7,79 (m, 4 H) 7,41 (s, 1 H) 6,97 - 7,15 (m, 2 H) 4,20 (d, J=1,00 Hz, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,53 (s, 3 H) 2,55 - 2,68 (m, 2 H) 1,17 (t, J=1,00 Hz, 3 H)
Ej. sin. 150	516,4 (M+1)/ 515,5 para C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₇ S	δ = 7,62 (s, 2 H) 7,44 (t, J=1,00 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,12 - 7,30 (m, 2 H) 6,90 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 4,03 (d, J=1,00 Hz, 2 H) 3,83 - 3,87 (m, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,52 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H)
Ej. sin. 151	530,3 (M+1)/ 529,12 para C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₈ S	δ = 7,76 (dd, J=7,75, 1,38 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,44 (br s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,13 (br s, 1 H) 7,01 (br s, 1 H) 6,40 (br s, 1 H) 5,28 (s, 2 H) 4,32 (s, 4 H) 4,02 (d, J=5,75 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,52 (s, 3 H)

EJEMPLO 152

[2549] Ensayo de cribado de inhibición de KAT6A AlphaLISA

[2550] La actividad inhibidora de Kat6a de los compuestos de prueba se determinó con un método de detección basado en Alpha Screen. Las reacciones de ensayo se realizaron en un volumen de 10 µl en una placa blanca de 384 cavidades Alpha Plate (N.º de cat. 6008280, Perkin Elmer). Las reacciones enzimáticas se realizaron en amortiguador de ensayo pH 8,0 (Tris-HCl 50 mM, EDTA 0,1 mM, 0,01 % de Tween-20, ditiotretol 1 mM, 0,1 % de BSA (libre de ácidos grasos) y TSA 330 nM (tricostatina A)). 10 µl de volumen de reacción que consistía en 25 nM de proteína recombinante KAT6A/MOZ (488-778) (motivo activo, N.º de catálogo 81223), acetil coenzima A 400 nM (N.º de catálogo A2056, Sigma),

200 nM de péptido histona H3 [(aminoácidos 1-21), etiquetado con biotina (BPS Biosciences, N.º de catálogo 52011)]. Los compuestos de prueba se cribaron a diferentes dosis, a partir de 10 μ M, dilución de 3 veces y curva de respuesta a la dosis de 10 puntos. La enzima y la solución de compuestos se preincubaron en la placa de ensayo durante 60 o 10 minutos a temperatura ambiente y luego se agregaron el sustrato y la solución de acetil coenzima A a la placa. Después de la adición, la placa se selló con sellos adhesivos y se incubó durante 120 minutos a temperatura ambiente.

[2551] Después de 120 minutos de incubación, se agregaron 5 μ L (10 μ g/ml) de microesferas aceptoras de antiacetil-lisina AlphaLISA (Perkin Elmer, N.º de Catálogo AL143C) a la placa y se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 10 μ L (10 μ g/ml) de microesferas donantes de alfa estreptavidina (Perkin Elmer, N.º de catálogo 6760002S) a la placa, que se incubó adicionalmente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, la señal alfa se registró con el lector multimodo Perkin Elmer Envision. El porcentaje de inhibición de la actividad enzimática por los compuestos de prueba se determinó con respecto al control de vehículo. Los resultados se muestran en la tabla 2 a continuación.

[2552] Tabla 2. % de inhibición de Kat6A

N.º de ej. sin.	% de inhibición de Kat6A promedio a 10 μ M	% de inhibición de Kat6A promedio a 1 μ M	N.º de ej. sin.	% de inhibición de Kat6A promedio a 10 μ M	% de inhibición de Kat6A promedio a 1 μ M
1	100	100	72	100	100
2	100	71	73	100	100
3	100	100	74	100	100
4	100	100	75	92	59
5	100	83	76	96	74
6	100	99	77	98	96
7	99	97	78	100	100
8	100	99	79	100	99
9	100	61	80	100	100
10	100	100	81	99	91
11	100	100	82	99	94
12	97	38	83	99	98
13	100	99	84	100	100
14	100	100	85	95	91
15	100	100	86	100	86

N.º de ej. sin.	% de inhibición de Kat6A promedio a 10 μ M	% de inhibición de Kat6A promedio a 1 μ M		N.º de ej. sin.	% de inhibición de Kat6A promedio a 10 μ M	% de inhibición de Kat6A promedio a 1 μ M
16	98	98		87	100	95
17	100	99		88	98	99
18	98	97		89	100	100
19	98	100		90	100	99
20	100	100		91	100	99
21	99	100		92	100	100
22	100	100		93	98	90
23	100	100		94	100	100
24	100	99		95	100	100
25	100	100		96	100	100
26	100	99		97	100	100
27	100	100		98	92	78
28	100	100		99	100	91
29	100	100		100	100	92
30	100	100		101	100	100
31	99	86		102	100	99
32	97	75		103	99	97
33	100	96		104	92	25
34	100	86		105	99	68
35	100	100		106	44	10
36	97	93		107	100	100
37	100	100		108	100	99
38	99	100		109	98	95
39	100	92		110	58	9
40	99	99		111	54	0
41	100	87		112	98	70
42	100	93		113	100	98
43	98	96		114	100	100
44	100	97		115	100	100
45	99	85		116	100	100

N.º de ej. sin.	% de inhibición de Kat6A promedio a 10 μ M	% de inhibición de Kat6A promedio a 1 μ M		N.º de ej. sin.	% de inhibición de Kat6A promedio a 10 μ M	% de inhibición de Kat6A promedio a 1 μ M
46	100	98		117	100	100
47	96	98		118	100	97
47a	100	100		119	100	100
47b	100	96		120	100	100
48	100	96		121	94	100
49	100	94		122	100	100
50	96	98		123	100	100
51	100	89		124	100	100
52	100	100		125	101	100
53	100	98		126	100	101
54	97	97		127	100	101
55	100	100		128	100	101
56	99	78		129	102	102
57	100	70		130	102	100
58	97	91		131	100	99
59	100	100		132	99	100
60	100	93		133	103	100
61	100	60		134	101	97
62	100	100		135	97	96
63	96	95		136	99	99
64	100	94		137	89	98
65	100	100		138	114	111
66	100	93		139	114	119
67	100	100		140	104	106
68	100	96		141	91	104
69	99	96		142	99	110
70	100	100		143	99	101
71	100	100		144	99	101
				145	108	108
				146	101	99

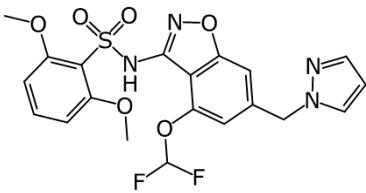
N.º de ej. sin.	% de inhibición de Kat6A promedio a 10 μ M	% de inhibición de Kat6A promedio a 1 μ M		N.º de ej. sin.	% de inhibición de Kat6A promedio a 10 μ M	% de inhibición de Kat6A promedio a 1 μ M
				147	101	101
				148	117	115
				149	102	101
				150	103	101

EJEMPLO 153

[2553] IC₅₀ de KAT6A y Kat6B con el uso de Kat6A etiquetado con FLAG y Kat6B etiquetado con GST

[2554] Los compuestos se suspendieron como una solución de reserva de 10 mM en DMSO. Los compuestos se diluyeron y se evaluaron en 10 dosis con diluciones en serie de 3 veces, a partir de 10 μ M como la mayor concentración. Los compuestos se preincubaron en la mezcla de reacción con la enzima (KAT6A 5 nM, aminoácidos 488-778 con una etiqueta FLAG incorporada en el extremo N; proteína KAT6B 10 nM, aminoácidos 657-1069 con una etiqueta GST en el extremo N). Esta preincubación se llevó a cabo durante 60 minutos antes de la adición de sustrato. La inhibición de la actividad de KAT6A/MSYT3 se evaluó en un sustrato de péptido histona H3 y la inhibición de la actividad de KAT6B/MYST4 se evaluó en un sustrato de péptido histona H4, ambos en presencia de acetil-CoA 1 μ M. Las reacciones se realizaron en amortiguador de reacción Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, NaCl 50 mM, EDTA 0,1 mM, EDTA 1 mM, 1 % de DMSO y las reacciones se iniciaron con la adición de acetil-CoA como cofactor, con acetilación de histonas medida con un ensayo de actividad radiométrica con el uso de un ensayo de filtración basado en radioisótopos. La inhibición de la acetilación se calculó con el modelo de ajuste de curva estándar y la determinación de IC₅₀. Los resultados se muestran en la tabla 3.

[2555] **Tabla 3: IC₅₀ de los compuestos seleccionados evaluados al respecto de la inhibición de Kat6A y Kat6B.** Estos datos demuestran que un sustituyente en la posición 5 de tiazoles (ej. sin. 101, ej. sin. 102), la posición 5 de piridina (ej. sin. 107) y la posición 4 de pirazol (ej. sin. 52, ej. sin. 50, ej. sin. 7, ej. sin. 14, ej. sin. 15, ej. sin. 25) dan como resultado una potencia de Kat6B deficiente y confieren por ende selectividad contra Kat6B. A modo comparativo, también se proporcionan datos para compuestos de heteroarilo no sustituido conocidos (WO 2023/088233 y WO 2020/254946).

Ejemplo sintético/referencia	Ensayo bioquímico:Kat6A IC ₅₀ (nM)	Ensayo bioquímico:Kat6B IC ₅₀ (nM)
Compuesto 59, WO 2023/088233	1	25,5
Ej. sin. 101	4	2490
Ej. sin. 102	2	2530
Compuesto 9, WO 2023/088233	1	332
Ej. sin. 107	2	1630
 Reivindicación 83 de WO 2023/088233	2	144
Ej. sin. 52	12	3670
Ej. sin. 50	34	2396
Ejemplo 98, WO 2020/254946	1	40
Ejemplo 45, WO 2020/254946	1	24
Ej. sin. 7	22	571
Ej. sin. 14	2	878
Ej. sin. 15	5	1025
Ej. sin. 25	2	722

EJEMPLO 154

[2556] Ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell Titer-Glo® en células ZR-75- 1

[2557] El ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® es un método homogéneo empleado para determinar la cantidad de células metabólicamente activas en cultivo. El día 0, se separaron por completo células ZR-75-1 de los matraces de cultivo con el uso de 0,25 % de tripsina-EDTA (N.º de catálogo 25200056, Gibco). Las células ZR-75-1 se sembraron en una placa de cultivo blanca opaca de 96 cavidades (N.º de catálogo 6005680, Perkin Elmer) a una densidad de 1500 células por cavidad en 200 µl de medio RPMI 1640 (N.º de catálogo A1049101, Gibco) complementado con 10 % de suero bovino fetal (N.º de catálogo 16000044, Gibco) y 1X penicilina-estreptomicina (N.º de catálogo 15140122, Gibco). Las placas se incubaron a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 24 horas. El día 1, se retiró el medio gastado de cada cavidad de la placa y se agregaron 180 µl de medio completo RPMI 1640 fresco. Los compuestos de prueba se diluyeron en 100 % de DMSO, seguido de medio completo. Se agregaron 20 µl de medio que contenía compuestos a cada cavidad, de modo tal que la concentración final de DMSO fuera de 0,5

%. Los compuestos de prueba se evaluaron para DRC de 10 puntos (concentración máxima de 10 μM , dilución de 3 veces). Las placas de ensayo se incubaron a 37 °C con 5 % de CO_2 durante 48 horas. Los compuestos de prueba y los medios se repusieron cada 48 horas hasta el día 10.

[2558] El día 10, se descongeló el reactivo CellTiter-Glo® 2,0 (N.º de catálogo G9242, Promega) y se lo equilibró a temperatura ambiente. Las placas de ensayo se retiraron de la incubadora y se equilibraron a temperatura ambiente durante alrededor de 30 minutos. Se retiraron 100 μl de medio gastado de cada cavidad y luego se agregaron 50 μl de reactivo CellTiter-Glo® 2.0. Las placas se incubaron en un agitador orbital a temperatura ambiente durante 10 minutos para inducir la lisis celular y estabilizar la señal luminiscente. La señal luminiscente se registró con el lector de placas multimodo Perkin Elmer Envision. El porcentaje de citotoxicidad inducida por los compuestos de prueba se determinó en relación con el control del vehículo. El valor de EC_{50} de los compuestos de prueba se calculó con el *software* GraphPad Prism (ecuación de pendiente variable de cuatro parámetros). Los resultados se muestran en la tabla 4 a continuación.

[2559] Tabla 4. Rangos de viabilidad celular de ZR-75-1 para los compuestos seleccionados proporcionados en la presente. A <0,1 μM ; B 0,1-1 μM ; C 1-10 μM .

N.º de ej. sin.	ZR-75-1: EC_{50} (μM)	N.º de ej. sin.	ZR-75-1: EC_{50} (μM)
7	A	50	B
14	A	51	B
15	B	52	B
19	A	53	C
23	A	54	A
25	A	55	A
46	B	56	B
47	B		

[2560] La presente divulgación no está limitada en su alcance por las formas de realización divulgadas en los ejemplos, que pretenden ser ilustraciones individuales de aspectos individuales, y cualquier equivalente está dentro del alcance de la presente divulgación. Diversas modificaciones serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio a partir de la descripción anterior, además de las mostradas y descritas en la presente. Se pretende que tales modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

[2561] Se citan en la presente diversas referencias, tales como patentes, solicitudes de patente y publicaciones, cuyas divulgaciones se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.