

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 068**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 233/90 (2006.01)

C07D 249/06 (2006.01)

C07D 261/18 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 207/327 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2011 E 11758034 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2614052**

54 Título: **Nuevos análogos de piperazina como antivirales de influenza de amplio espectro**

30 Prioridad:

08.09.2010 US 380728 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.04.2015

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543 , US**

72 Inventor/es:

**CIANCI, CHRISTOPHER, W.;
GERRITZ, SAMUEL;
LI, GUO;
PEARCE, BRADLEY, C.;
PENDRI, ANNAPURNA;
SHI, SHUHAO;
ZHAI, WEIXU y
ZHU, SHIRONG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 533 068 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos análogos de piperazina como antivirales de influenza de amplio espectro.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos útiles para la profilaxis y tratamiento del virus de la influenza, y a composiciones y formulaciones que contienen estos compuestos. La invención también se refiere a prevenir y tratar la infección de influenza utilizando los compuestos aquí expuestos.

10

Antecedentes de la invención

El virus de la influenza es un agente causativo significativo de infecciones agudas del tracto respiratorio inferior en humanos. Se transmite rápidamente, resultando en epidemias anuales que pueden manifestarse en males severos y muerte para poblaciones de alto riesgo. Es uno de los virus de ARN de la familia *Orthomyxoviridae* que afecta aves y mamíferos, y es responsable de los males comúnmente referidos como la "gripe". Los síntomas más comunes de la gripe son escalofríos, fiebre, dolor de garganta, dolores musculares, dolor de cabeza intenso, tos, debilidad/fatiga y malestar general. El dolor de garganta, fiebre y tos son los síntomas más frecuentes. En casos más serios, la influenza causa neumonía, lo cual puede ser fatal, particularmente para los jóvenes y los ancianos. Aunque es a menudo confundida con otros males similares a la influenza, especialmente el resfriado común, la influenza es una enfermedad más severa que el resfriado común y es causada por un tipo diferente de virus. La influenza puede producir náuseas y vómitos, particularmente en niños, pero estos síntomas son más comunes en la gastroenteritis no relacionada, la cual es algunas veces llamada "gripe estomacal" o "gripe de 24 horas".

15

20

25

Normalmente, el virus de la influenza es transmitido a través del aire por tos o estornudos, creando aerosoles que contienen el virus. La influenza puede también ser transmitida por contacto directo con excremento de aves o secreciones nasales, o a través del contacto con superficies contaminadas. Los aerosoles transportados por el aire se ha pensado causan la mayoría de las infecciones, aunque tales medios de transmisión son muy importantes no está absolutamente claro.

30

La influenza permanece como una amenaza constante, ya que nuevas variantes surgen estacionalmente. Las epidemias anuales tienen un costo económico a través de la productividad laboral perdida, mientras agotan los recursos de servicios de salud. Adicionalmente, el virus de la influenza es responsable de la mayoría de pandemias cada 10-50 años. En 2009, una nueva reclasificación triple H1N1 de influenza porcina surgió en Norteamérica y alcanza la proporción pandémica (Zimmer and Burke, 2009). La capacidad del virus de la influenza para mutar (deriva antigénica), así como también re-clasificación con otros virus de la influenza de diferentes especies de mamíferos (deriva antigénica), son mecanismos que causan variación epidémica estacional e insurrección del virus pandémico, respectivamente (Chen and Deng, 2009). Sin embargo, la resistencia a agentes antiinfluenza disponibles se incrementa. La mayoría de aislados de H3N2 y H1N1 2009 son resistentes a los inhibidores del canal iónico M2 de adamantano (Deyde et al, 2009). Además, el H1N1 2008 ha mostrado resistencia al inhibidor de neuraminidasa Tamiflu (Oseltamivir), el estándar de cuidado (Moscona, 2009). Ninguna clase ha sido mostrada por ser efectiva contra virus aviar H5N1 altamente patogénica (Soepandi, 2010).

35

40

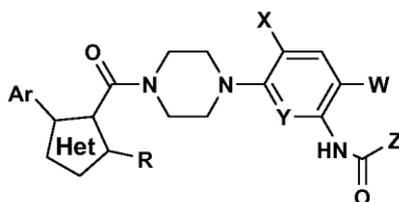
Nuevos agentes terapéuticos y profilácticos múltiples contra el virus de la influenza son por lo tanto actualmente necesarios en la técnica. También son necesarias nuevas composiciones y formulaciones que contienen estos agentes, así como también nuevos métodos para prevenir y tratar la influenza utilizando estos agentes.

45

Breve descripción de la invención

La invención, en una primera modalidad, proporciona un compuesto de Fórmula I, que incluye sales del mismo farmacéuticamente aceptables:

50



(I)

55 en donde Het es un heterociclo de 5 o 6 elementos con -N, -O, o -S adyacente al sustituyente o adyacente al

punto de unión para el sustituyente -Ar;

Ar es arilo o heteroarilo;

R es -CH₃, -CH₂F, o -CH=CH₂;

W es -NO₂, -Cl, -Br, -CHO, -CH=CH₂, o -CN;

5 X es -Cl, -CH₃, o -CN;

Y es -CH o -N; y

Z es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, OR¹, o NHR¹, en donde R¹ se selecciona del grupo de H, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆.

10 También proporcionada como parte de la invención está una composición farmacéutica la cual comprende una cantidad efectiva antiviral de uno o más de los compuestos de Fórmula I, que incluyen sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

15 Además, se proporciona un compuesto de Fórmula I que incluye sales del mismo farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para su uso en un método para tratar un mamífero infectado con el virus de la influenza.

Los métodos para elaborar los compuestos de Fórmula I también se proporcionan en la presente.

20

La invención se dirige a estos y otros términos importantes, aquí posteriormente descritos.

descripción detallada de la invención

25 Puesto que los compuestos de la presente invención pueden poseer centros asimétricos y por lo tanto ocurren como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente invención incluye las formas diastereoisoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de Fórmula I además de las mezclas de los mismos.

Definiciones

30

A menos que sea específicamente establecido en otras partes de la solicitud, uno o más de los siguientes términos pueden ser usados en la presente, y deben tener los siguientes significados:

35 El término "alquilo C₁₋₆" como se usa en la presente significa grupos alquilo de cadena recta o ramificada tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

"Halógeno" se refiere a cloro, bromo, yodo o flúor.

"H" o "Hidrogeno" se refiere a hidrogeno, que incluye sus isótopos tales como deuterio.

40

Un grupo "arilo" se refiere a todos los grupos de carbono monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado (es decir, anillos los cuales portan pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de pi-electrón completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede ser sustituido o insustituido. Cuando es sustituido el(los) grupo(s) sustituido(s) es(son) preferiblemente uno o más seleccionado de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxilo, O-carboxilo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, en donde R^x y R^y son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrogeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxilo, sulfonilo, trihalometilo, y combinados, un anillo heteroalíclico de cinco o seis elementos.

50

Como se usa en la presente, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico o de anillo fusionado (es decir, anillos los cuales portan un par de átomos adyacentes) que tienen en el(los) anillo(s) uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tienen un sistema de electrón-pi completamente conjugado. A menos que se indique de otro modo, el grupo heteroarilo puede estar unido a ya sea un átomo de carbono o nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Se debe notar que el término heteroarilo está propuesto para abarcar un N-óxido del heteroarilo precursor si tal N-óxido es químicamente factible como se conoce en la técnica. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo, y tetrazolilo. Cuando se sustituye el(los) grupo(s) sustituido(s) es(son) preferiblemente uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tioalcoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxilo, O-carboxilo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino, y -NR^xR^y, en donde R^x y R^y son como se definen anteriormente.

65

Como se usa en la presente, un grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o fusionado que tiene en el(los) anillo(s) uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan de aquellos los cuales proporcionan arreglos estables de enlaces y no están propuestos para abarcar sistemas los cuales podrían no existir. Los anillos también pueden tener uno o más enlaces dobles. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrón-pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclicos son azetidino, piperidilo, piperazino, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropirano. Cuando se sustituye el(los) grupo(s) sustituido(s) es(son) preferiblemente uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y son como se definen anteriormente.

Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena recta y cadena ramificada. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene 1 hasta 20 átomos de carbono (siempre que un intervalo numérico, por ejemplo, "1-20", se declara en la presente, significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta y que incluye 20 átomos de carbono). Más preferiblemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono. Muy preferiblemente, es un alquilo inferior que tiene 1 hasta 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser sustituido o insustituido. Cuando se sustituye, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) preferiblemente uno o más individualmente seleccionados de trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonilo, y combinados, un anillo heteroalíclico de cinco o seis elementos.

Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo todo de carbono monocíclico o fusionado (es decir, anillos los cuales portan un par adyacente de átomos de carbono) en donde uno o más anillos no tienen un sistema de electrón-pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede ser sustituido o insustituido. Cuando se sustituye, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) preferiblemente uno o más individualmente seleccionados de alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalo-metansulfonamido, trihalometansulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$ con R^x y R^y como se definen anteriormente.

Un grupo "alqueno" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono.

Un grupo "alquino" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono.

Un grupo "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

Un grupo "alcoxi" se refiere a tanto un grupo -O-alquilo como uno -O-cicloalquilo como se define en la presente.

Un grupo "ariloxi" se refiere a tanto un grupo -O-arilo como uno -O-heteroarilo, como se define en la presente.

Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O- con heteroarilo como se define en la presente.

Un grupo "heteroalíclicoxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-O- con heteroalíclico como se define en la presente.

Un grupo "tiohidroxilo" se refiere a un grupo -SH.

Un grupo "tioalcoxi" se refiere a tanto un grupo S-alquilo como uno -S-cicloalquilo, como se define en la presente.

Un grupo "tioariloxi" se refiere a tanto un grupo -S-arilo como un grupo -S-heteroarilo, como se define en la presente.

Un grupo "tioheteroariloxi" se refiere a un grupo heteroarilo-S- con heteroarilo como se define en la presente.

Un grupo "tioheteroalíclicoxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-S- con heteroalíclico como se define en la presente.

Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo $-C(=O)-R$, donde R" se selecciona del grupo que consiste en hidrogeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono en el anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono en el anillo), como cada uno es definido en la presente.

- 5 Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo donde R" es hidrogeno.
- Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $-C(=S)-R$, con R" como se define en la presente.
- 10 Un grupo "ceto" se refiere a un grupo $-CC(=O)C-$ en donde el carbono en cualquiera o ambos lados del $C=O$ puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo heteroarilo o heteroalíclico.
- Un grupo "trihalometancarbonilo" se refiere a un grupo $Z_3CC(=O)-$ con tal Z siendo un halógeno.
- 15 Un grupo "C-carboxi" se refiere a grupo $-C(=O)O-R$, con R" como se define en la presente.
- Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $R^x C(O)O-$, con R" como se define en la presente.
- Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxi en el cual R" es hidrogeno.
- 20 Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo $-CZ_3$, en donde Z es un grupo halógeno como se define en la presente.
- Un grupo "trihalometansulfonilo" se refiere a grupos $Z_3CS(=O)_2-$ con Z como se define anteriormente.
- 25 Un grupo "trihalometansulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ con Z como se define anteriormente y R^x siendo H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "sulfinito" se refiere a un grupo $-S(=O)-R$, con R" siendo alquilo (C₁₋₆).
- 30 Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R$ con R" siendo alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a $-S(=O)_2NR^xR^y$, con R^x y R^y siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo $R^x S(=O)_2NR_x-$, con R_x siendo H o alquilo (C₁₋₆);
- 35 Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=O)NR^xR^y$, con R^x y R^y siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo $R^x OC(=O)NR^y$, con R^x y R^y siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- 40 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^xR^y$, con R^x y R^y siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- 45 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $R^x OC(=S)NR^y-$, con R^x y R^y siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "amino" se refiere a un grupo $-NH_2$.
- 50 Un grupo "amido" se refiere a un radical univalente $-NH_2$ cuando se une vía un grupo carboxilo.
- Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo $-C(=O)NR^xR^y$, con R^x y R^y siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo $-C(=S)NR^xR^y$, con R^x y R^y siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- 55 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo $R^x C(=O)NR^y-$, con R^x y R^y siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "ureido" se refiere a un grupo $-NR^x C(=O)NR^y R^{y2}$, con R^x , R^y , y R^{y2} siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- 60 Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo $-R^x NC(=N)NR^y R^{y2}$, con R^x , R^y , y R^{y2} siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "guanilo" se refiere a un grupo $R^x R^y NC(=N)-$, con R^x y R^y siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- 65 Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

Un grupo "sililo" se refiere a $-\text{Si}(\text{R}^n)_3$, con R^n siendo alquilo (C_{1-6}) o fenilo.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^x)_2$ con R^x siendo alquilo (C_{1-6}).

- 5 Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo $-\text{NR}^x\text{NR}^y\text{R}^{y2}$, con R^x , R^y , y R^{y2} siendo independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Cualquiera de los dos grupos adyacentes R pueden combinarse para formar un anillo adicional arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico fusionado al anillo que inicialmente porta estos grupos R.

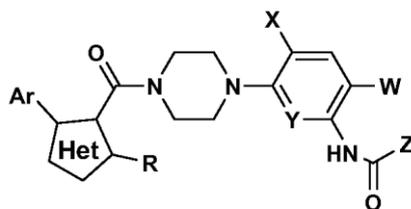
- 10 Se conoce en la técnica que los átomos de nitrógeno en los sistemas heteroarilo pueden estar "participando en un enlace doble de anillo heteroarilo", y esto se refiere a la forma de enlaces dobles en las dos estructuras tautoméricas las cuales comprenden grupos heteroarilo de cinco elementos en el anillo. Esto dicta si los nitrógenos pueden ser sustituidos como es bien entendido por los químicos en la material. La descripción y reivindicaciones de la presente descripción se basan en los principios generales conocidos de enlaces químicos. Se entiende que las reivindicaciones no abarcan estructuras conocidas por ser inestables o no pueden existir con base en la literatura.

Los compuestos descritos en la presente pueden existir en forma de profármacos.

- 20 Las sales fisiológicamente estables de los compuestos descritos en la presente están dentro del alcance de esta descripción. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente y en las reivindicaciones está propuesto para incluir sales de adición de base no toxica. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido azufreico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente también se entiende por incluir sales de grupos ácidos, tales como carboxilato, con tales contraiones como amonio, sales de metal alcali, particularmente sodio o potasio, sales de metal alcalino térreo, particularmente calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas adecuadas tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina, y similares) o con alquilaminas inferior sustituidas (por ejemplo, alquilaminas hidroxilo sustituidas tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)-aminometano), o con bases tales como piperidina o morfolina.

Como se expone anteriormente, la presente invención se dirige a compuestos de Fórmula I, que incluyen sales del mismo farmacéuticamente aceptables:

35



(I)

- 40 en donde Het es un heterociclo de 5 o 6 elementos con -N, -O, o -S adyacente al sustituyente -Ar o adyacente al punto de unión para el sustituyente -Ar;

Ar es arilo o heteroarilo;

R es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, o $-\text{CH}=\text{CH}_2$;

- 45 W es $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, o $-\text{CN}$;

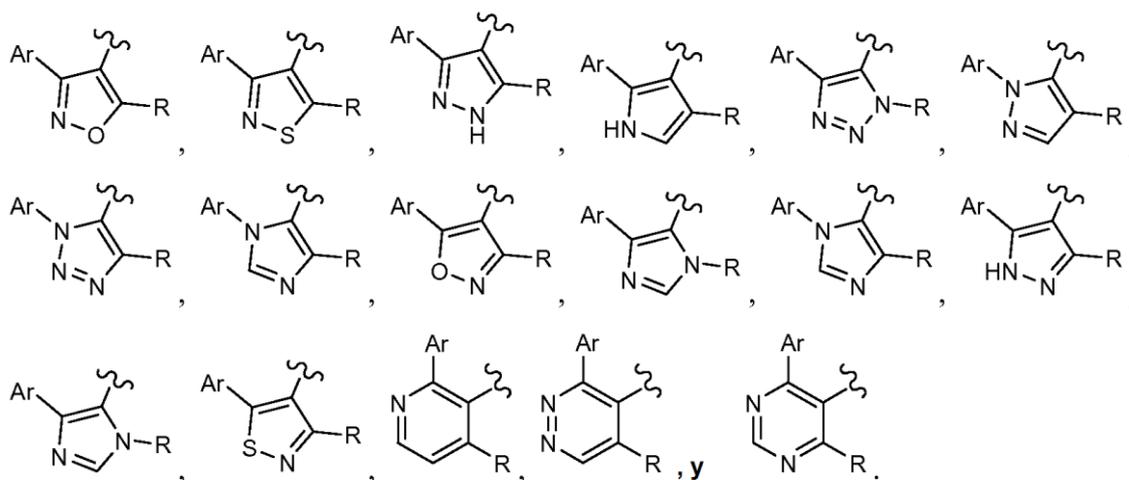
X es $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, o $-\text{CN}$;

Y es $-\text{CH}$ o $-\text{N}$; y

Z es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, OR^1 , o NHR^1 , en donde R^1 se selecciona del grupo de H, arilo, heteroarilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$.

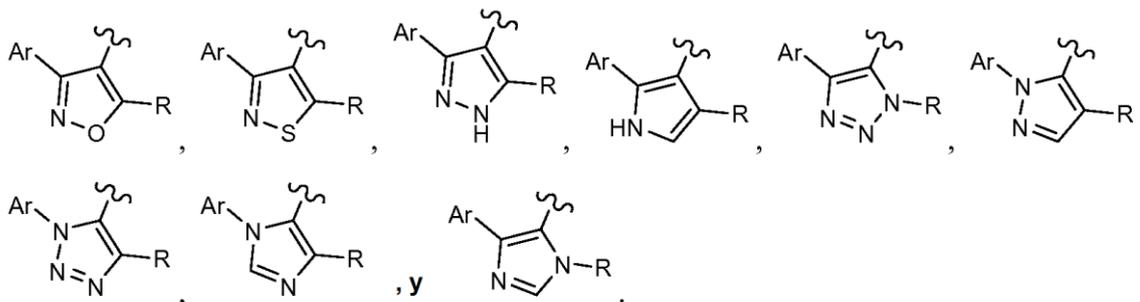
50

En una modalidad preferida de la invención, el sustituyente Het se selecciona del grupo de:

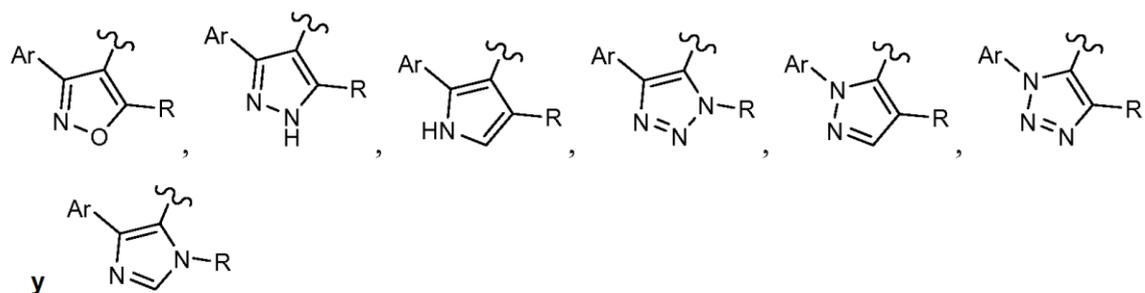


En particular, se prefiere que Het sea un heterociclo de 5 o 6 elementos con -N adyacente al punto de unión para el componente -Ar. Aún más preferiblemente, Het se selecciona del grupo de:

5



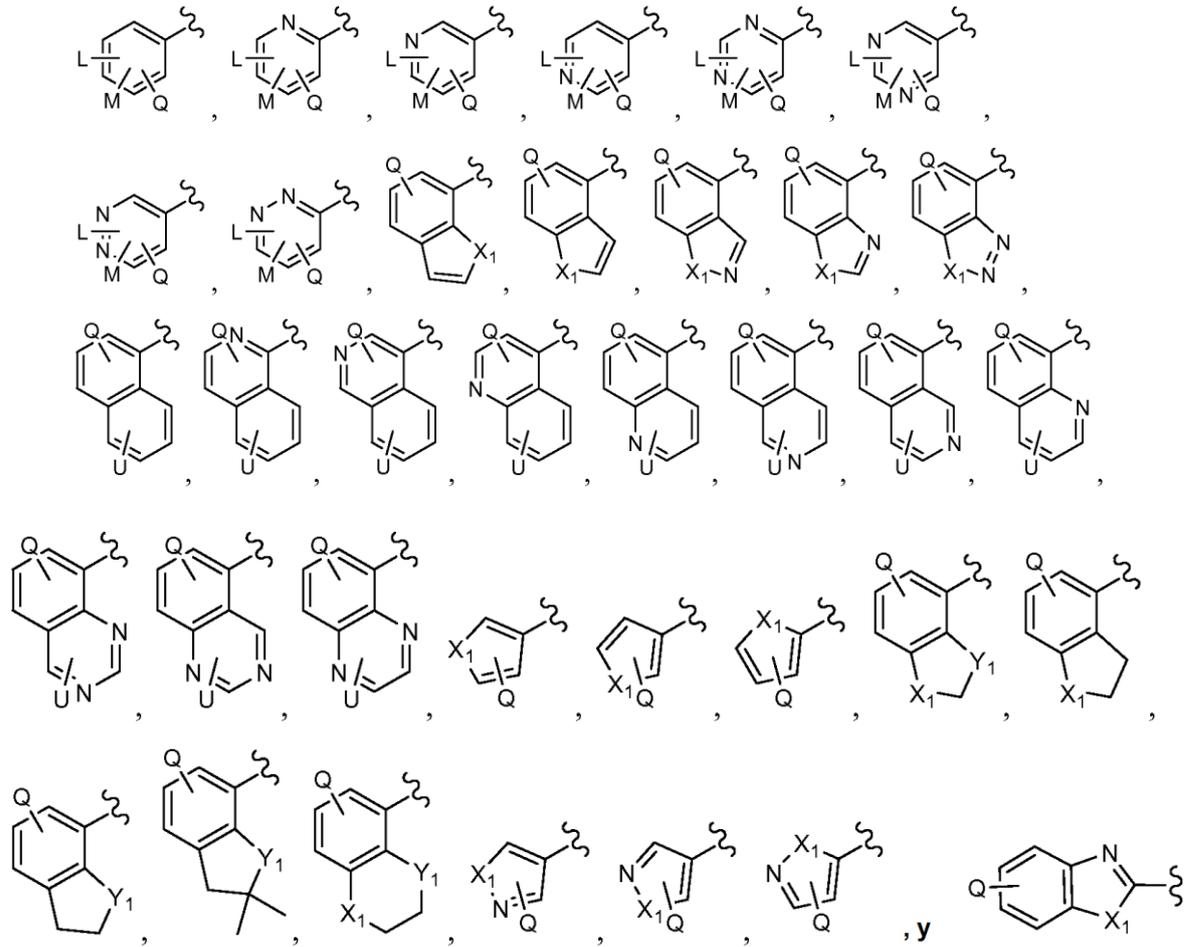
De lo anterior, los sustituyentes Het



10

son particularmente preferidos.

En una modalidad adicional de los compuestos de Fórmula I, se prefiere que Ar se seleccione del grupo de:



en donde

5

L es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, o amido;

M es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, o amido;

Q es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, o amido;

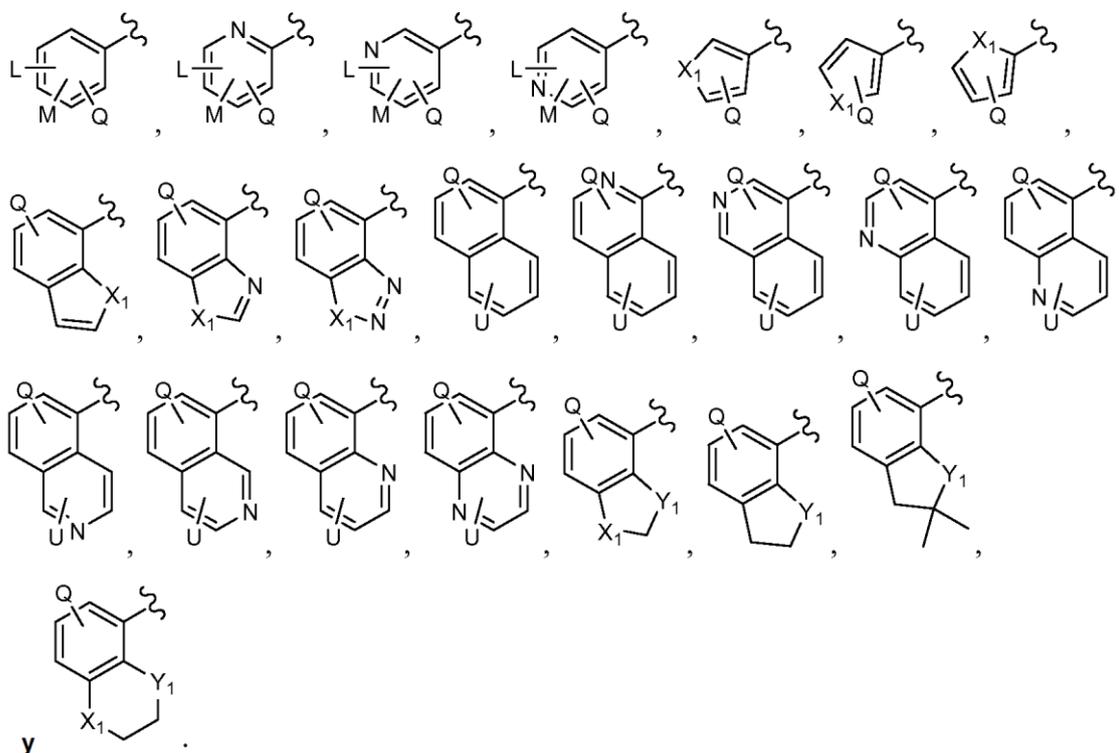
U es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, o amido;

10

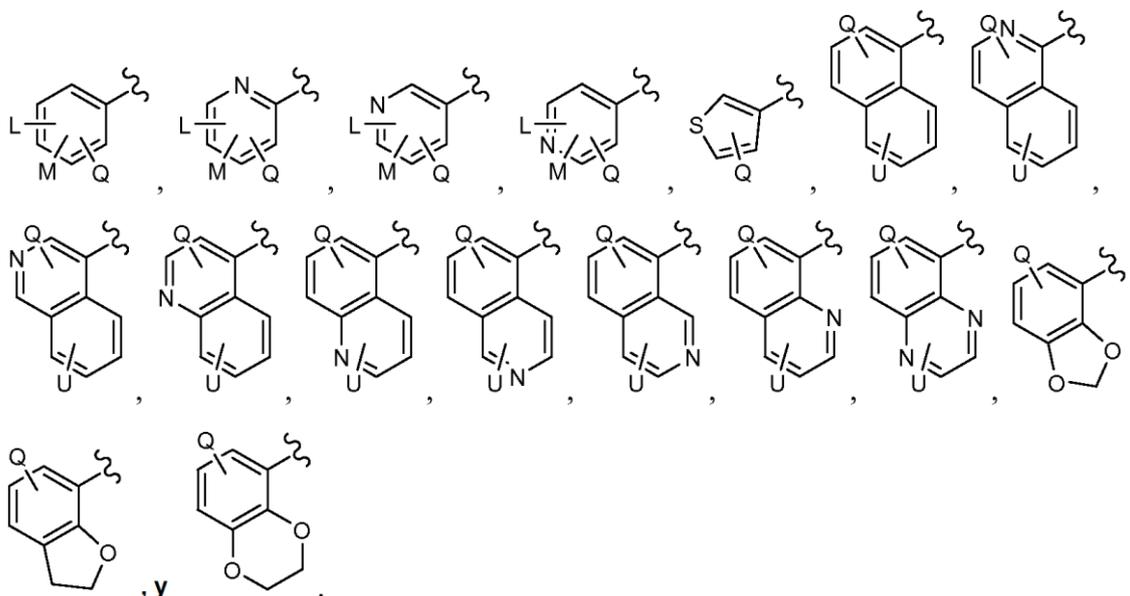
X₁ es O, NH, N-alquilo, N-arilo, S o CH₂; y

Y₁ es O, NH, N-alquilo, N-arilo, S o CH₂.

Aún más preferiblemente, el sustituyente Ar se selecciona del grupo de:



Es aún más preferido que Ar se seleccione del grupo de:



5

Es especialmente preferido que Ar sea un grupo fenilo, o fenilo el cual es sustituido con metoxi o hidroxilo.

10 Como se expone anteriormente, el sustituyente R es -CH₃, -CH₂F, o -CH=CH₂. Preferiblemente, R es -CH₃ o -CH₂F. Aún más preferiblemente, R es -CH₃.

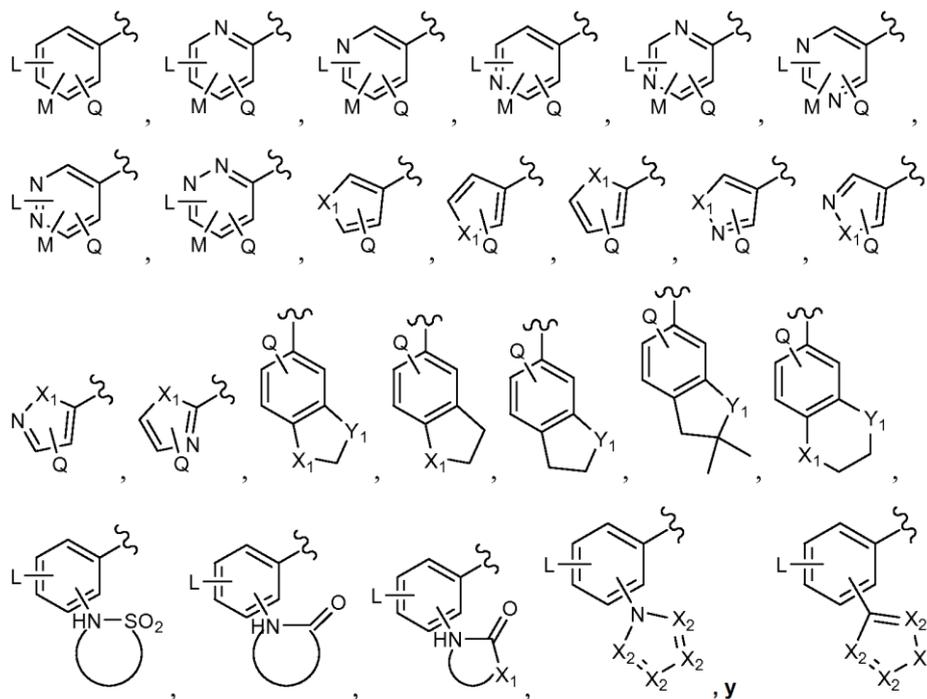
15 El sustituyente W se define por ser seleccionado del grupo de -NO₂, -Cl, -Br, -CHO, -CH=CH₂, y -CN. Más preferiblemente, W es -NO₂, -Cl, -Br, o -CN. Es especialmente preferido que W sea -NO₂, -Cl, o -Br, con -NO₂ y -Br siendo aún más preferido.

El sustituyente X es -Cl, -CH₃, o -CN. Aún más preferiblemente, X es -Cl o -CN, con -Cl siendo aún más preferido.

El sustituyente Y puede ser -CH o -N. En ciertas modalidades, se prefiere que Y sea -CH. En ciertas otras modalidades, se prefiere tanto que Y sea -CH como que el sustituyente Ar sea fenilo el cual es sustituido con ya sea un grupo metoxi o hidroxilo.

Como se define anteriormente, el sustituyente Z es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, OR¹, o NHR¹, en donde R¹ se selecciona del grupo de H, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆. Se prefiere que Z sea arilo sustituido o heteroarilo sustituido el cual se selecciona del grupo de:

10



en donde

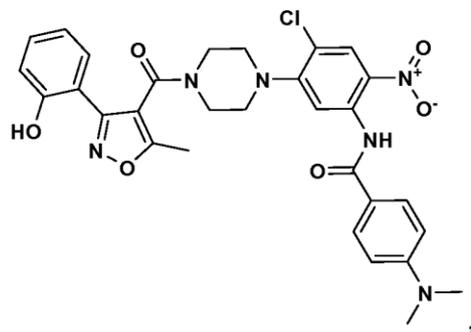
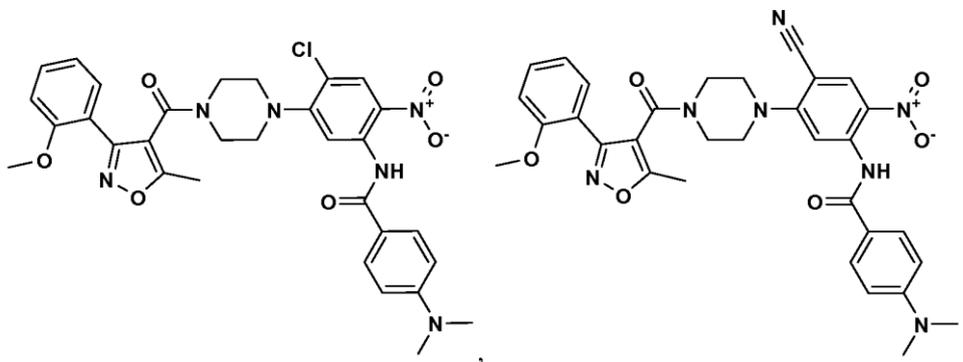
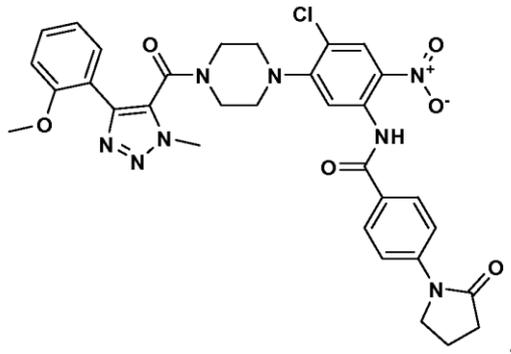
- 15 L es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, o amido;
 M es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, o amido;
 Q es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, o amido;
 U es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, o amido;

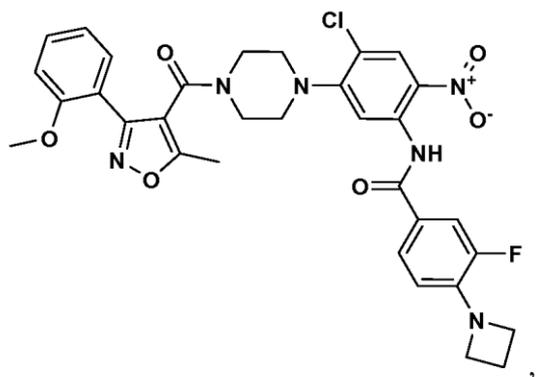
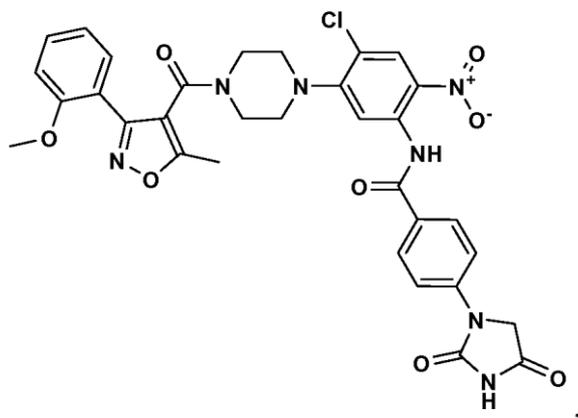
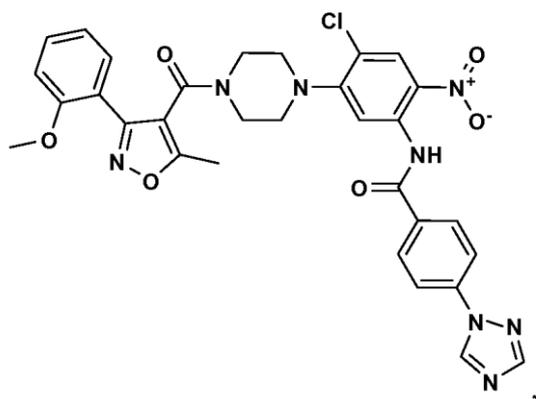
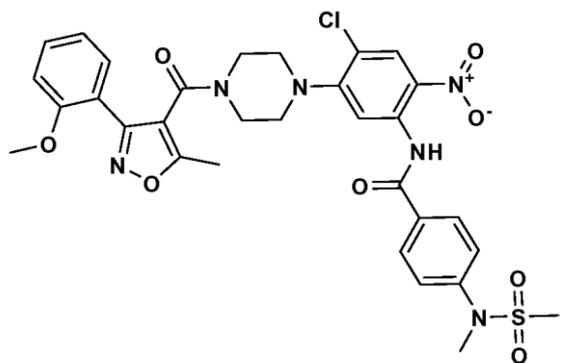
- 20 X₁ es O, NH, N-alquilo, N-arilo, S o CH₂;
 X₂ es N o CH; y
 Y₁ es O, NH, N-alquilo, N-arilo, S o CH₂.

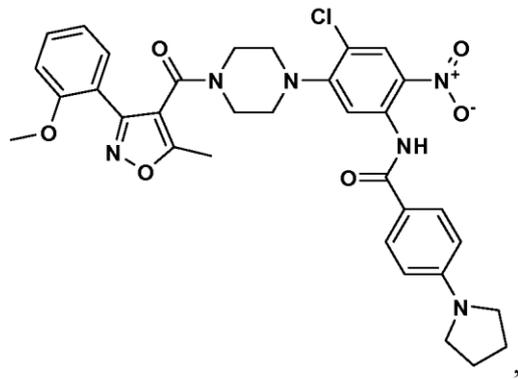
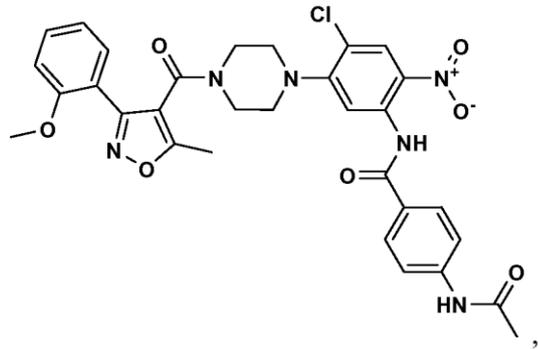
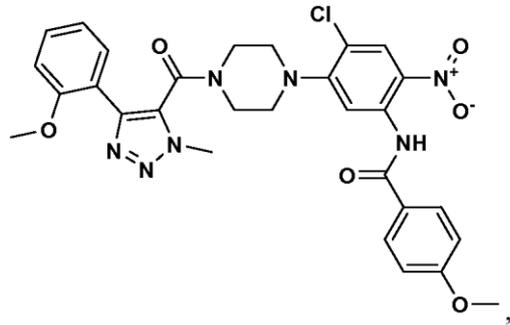
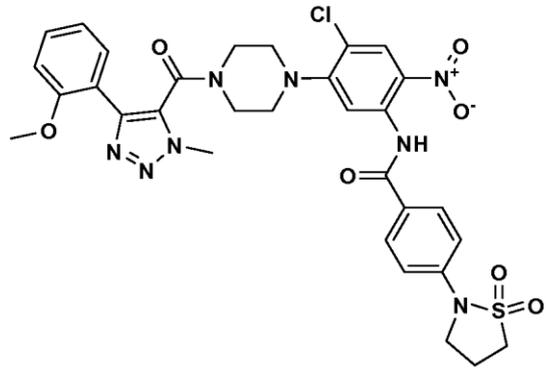
Aún más preferiblemente, Z es fenilo sustituido. Es especialmente preferido que Z sea fenilo el cual es sustituido con un componente que contiene nitrógeno. Este componente que contiene nitrógeno puede ser un grupo amino, un anillo heteroarilo con al menos un nitrógeno, o un heterociclo con al menos un nitrógeno, por ejemplo.

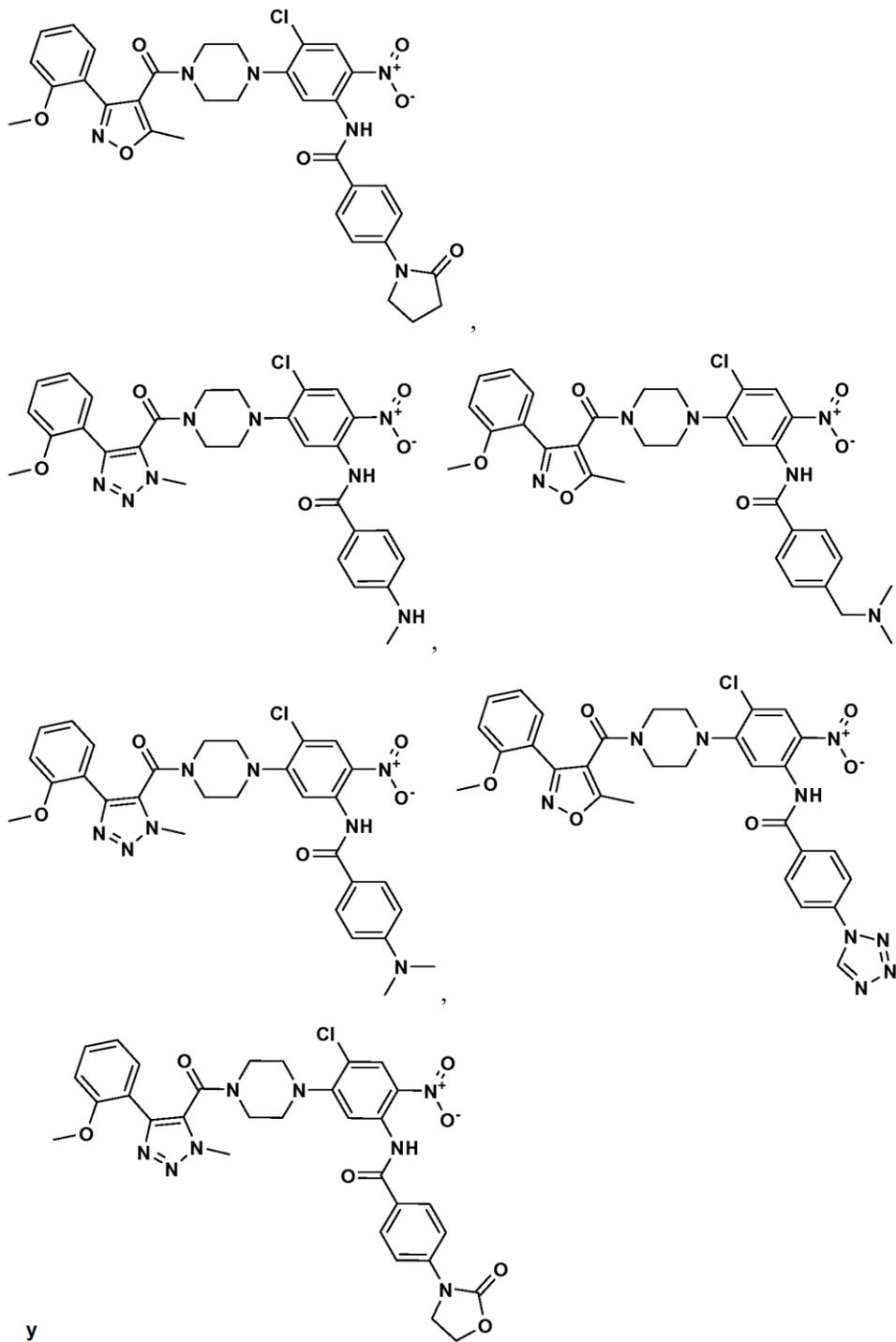
25

Compuestos preferidos de Fórmula I, que incluyen sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluyen los siguientes:









y

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados oralmente, parenteralmente (que incluye inyecciones subcutáneas, intravenosa, intramuscular, inyección intrasternal o técnicas de infusión), por atomización por inhalación, o rectalmente o por otros medios disponibles en el arte, en formulaciones de unidad de dosificación que contienen vehículos, adyuvantes y diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales.

De este modo, de conformidad con la presente invención, se proporcionan además compuestos para su uso en un método de tratamiento y una composición farmacéutica para tratar infecciones virales tales como infección de influenza. El tratamiento involucra administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéutico y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción.

La composición farmacéutica puede estar en la forma de suspensiones o tabletas oralmente administrables; atomizadores nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, como suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles o supositorios.

- 5 Cuando se administran oralmente como una suspensión, estas composiciones son preparadas de conformidad con técnicas disponibles en la materia de formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un intensificador de viscosidad, y agentes endulzantes/saborizantes conocidos en la materia. Como tabletas de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, 10 estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extendedores, desintegrantes, diluyentes, y lubricantes conocidos en la materia.

- 15 Las soluciones o suspensiones inyectables pueden ser formuladas de conformidad con la técnica conocida, usando diluyentes o solventes parenteralmente aceptables, no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio, agentes de suspensión y humectantes o dispersantes adecuados, tales como aceites fijos, blandos, estériles, que incluyen mono o di-glicéridos y ácidos grasos, que incluyen ácido oleico.

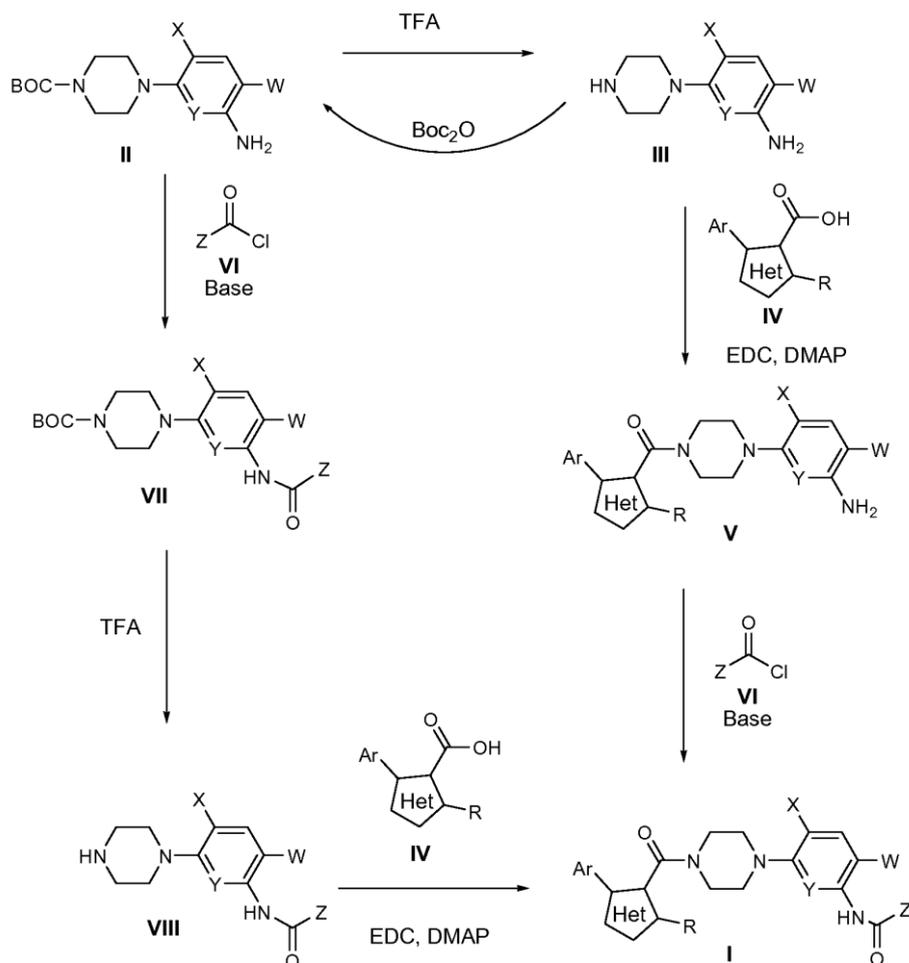
- 20 Los compuestos expuestos en la presente pueden ser administrados oralmente a humanos en un intervalo de dosificación de 1 hasta 100 mg/kg de peso corporal, quizás en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferido es 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es 1 hasta 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede ser variado y dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de tal 25 compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármaco, la severidad de la condición particular, y el hospedero que se somete a terapia.

- 30 En las composiciones y métodos de la presente invención aquí descrita, el término "cantidad efectiva antiviral" significa que la cantidad total de cada compuesto o componente activo de la composición o método que es suficiente por mostrar un beneficio significativo al paciente, por ejemplo, prevención de la infección por influenza o curación de condiciones agudas o síntomas caracterizados por infección de la influenza. Los términos "trata, tratar, tratamiento", como se usa en la presente y en las reivindicaciones significan prevenir o aliviar enfermedades y síntomas asociados con la infección de influenza. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, el término se refiere a tal ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades 35 combinadas de los ingredientes activos que resultan en el efecto terapéutico, si se administra en combinación, serialmente o simultáneamente.

- 40 La presente invención también se dirige a combinaciones de los compuestos aquí descritos con uno o más de otros agentes útiles en el tratamiento de influenza. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden ser efectivamente administrados, sea a periodos de pre-exposición y/o post-exposición, en combinación con cantidades efectivas de otros antivirales de la influenza, inmunomoduladores, antiinfectivos, o vacunas disponibles en la materia.

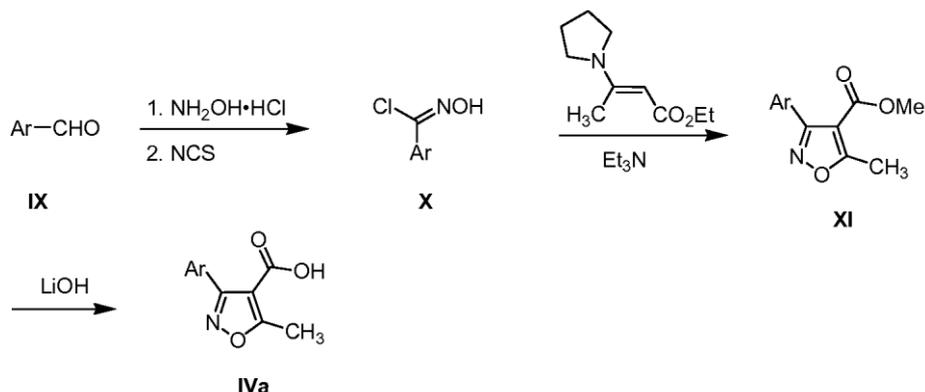
- 45 Los siguientes esquemas de reacción son procedimientos generalizados para elaborar los compuestos de la invención por aquellos expertos en la materia.

Esquema 1



- 5 Se prepararon compuestos de Fórmula I a partir de intermedios de fórmula II vía dos rutas complementarias como se ilustra en el Esquema de reacción 1. En la primera ruta, los intermedios de fórmula II se trataron con ácido trifluoroacético para proporcionar los intermedios de fórmula III. Los intermedios de fórmula II se pueden obtener comercialmente, pueden ser preparados por métodos conocidos en la literatura, o pueden ser fácilmente preparados por un experto en la técnica. Los intermedios de fórmula III se trataron con ácidos carboxílicos de fórmula IV y un reactivo que forma enlace amida (es decir, EDC) para proporcionar los intermedios de fórmula V. Ácidos carboxílicos de fórmula IV se pueden obtener comercialmente, pueden ser preparados por métodos conocidos en la literatura, o pueden ser fácilmente preparados por un experto en la técnica. Los intermedios de fórmula V se trataron con cloruros de ácido de fórmula VI y una base fuerte para proporcionar compuestos de Fórmula I. Cloruros de ácido de fórmula VI se pueden obtener comercialmente, pueden ser preparados por métodos conocidos en la literatura, o pueden ser fácilmente preparados por un experto en la técnica. En la segunda ruta, las etapas sintéticas descritas en la primera ruta son revertidas. Los intermedios de fórmula II se trataron con cloruros de ácido de fórmula VI y una base fuerte para proporcionar los intermedios de fórmula VII. Como se describe previamente, los intermedios de fórmula II se pueden obtener comercialmente, pueden ser preparados por métodos conocidos en la literatura, pueden ser preparados por un experto en la técnica. Además, los intermedios de fórmula II pueden ser ingresados vía introducción de un grupo Boc-protector al nitrógeno de piperazina de los intermedios de fórmula III. Cloruros de ácido de fórmula VI se pueden obtener comercialmente, pueden ser preparados por métodos conocidos en la literatura, o pueden ser fácilmente preparados por un experto en la técnica. Los intermedios de fórmula VII se trataron con ácido trifluoroacético para proporcionar los intermedios de fórmula VIII. Los intermedios de fórmula VIII se trataron con ácidos carboxílicos de fórmula IV y un reactivo que forma enlace amida (es decir, EDC) para proporcionar compuestos de Fórmula I. Ácidos carboxílicos de fórmula IV se pueden obtener comercialmente, pueden ser preparados por métodos conocidos en la literatura, o pueden ser fácilmente preparados por un experto en la técnica.
- 10
- 15
- 20
- 25

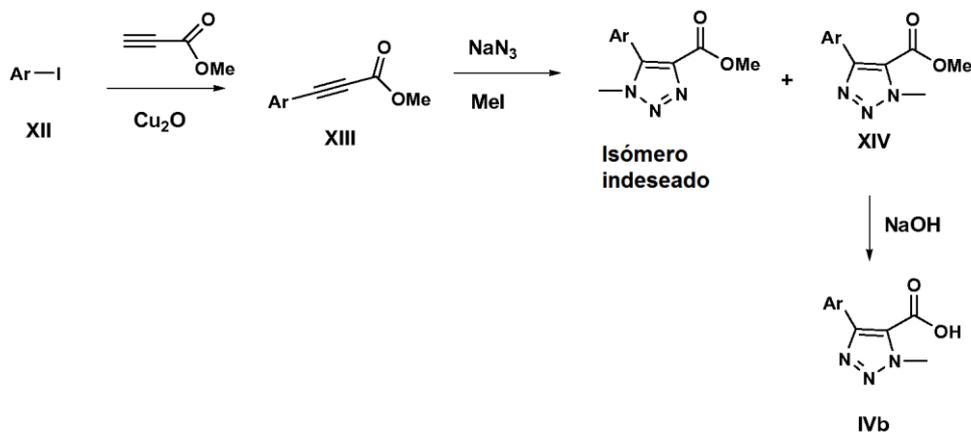
Esquema 2



- 5 Compuestos de Fórmula **IVa** se prepararon como se resume en el Esquema de reacción 2 y como se describe en la literatura. [Véase: Gerald W. Zamponi, Stephanie C. Stotz, Richard J. Staples, Tina M. Andro, Jared K. Nelson, Victoria Hulubei, Alex Blumenfeld, and Nicholas R. Natale, *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 87-96.] El tratamiento secuencial de derivados aril aldehídos de fórmula **IX** con clorhidrato de hidroxilamina, después n-clorosuccinimida proporcionan los intermedios de fórmula **X**. Los derivados aldehído de fórmula **IX** se pueden obtener
- 10 comercialmente, pueden ser preparados por métodos conocidos en la literatura, o pueden ser fácilmente preparados por un experto en la técnica. Los intermedios de fórmula **XI** se prepararon por tratamiento de clorooximas de fórmula **XII** con 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (*E*)-etilo para proporcionar isoxazoles de fórmula **XI**. La hidrólisis del éster metílico de isoxazoles de fórmula **XI** proporciona compuestos de Fórmula **IVa**.

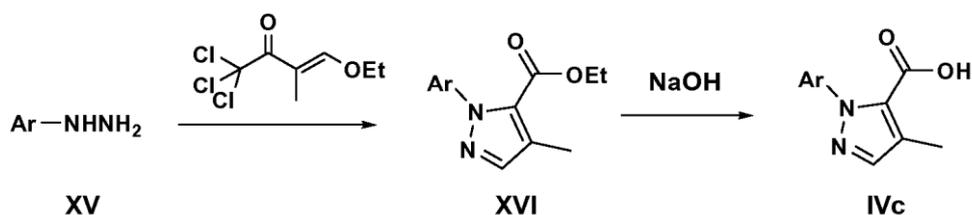
15

Esquema 3



- 20 Compuestos de Fórmula **IVb** se prepararon como se resume en el Esquema de reacción 3. Yoduros de arilo de fórmula **XII** se acoplaron con propiolato de metilo en la presencia de óxido de cobre (I) [Véase: Liliebris, C; Larsen, S.D; Ogg, D.; Palazuk, B.J; y Pleasdale, J.E. *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1785.] para proporcionar los intermedios de fórmula **XIII**. Derivados de yoduro de arilo de fórmula **XII** se pueden obtener comercialmente, pueden ser preparados por métodos conocidos en la literatura, o pueden ser fácilmente preparados por un experto en la técnica. Los intermedios de fórmula **XIII** se trataron con azida de sodio y yoduro de metilo para proporcionar triazoles de fórmula
- 25 **XIV** después de la separación cromatográfica de un regioisómero indeseado. El tratamiento de triazoles de fórmula **XIV** con hidróxido de sodio proporciona los compuestos de Fórmula **IVb**.

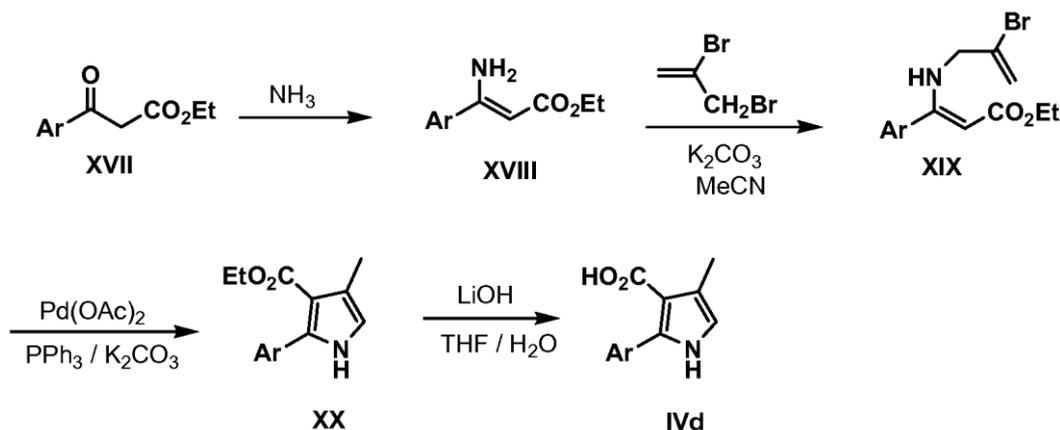
Esquema 4



30

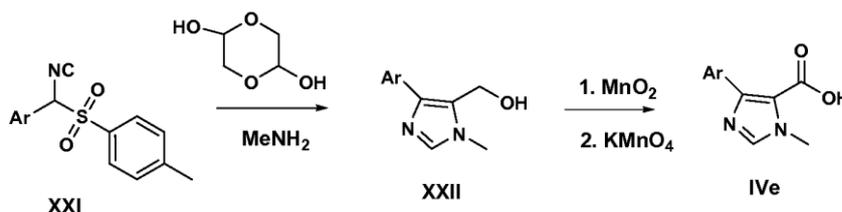
Compuestos de Fórmula **IVc** se prepararon como se resume en el Esquema de reacción 4 y como se describe en la literatura. [Véase: Martins, M.A.P. et al. *J. Molecular Catalysis A:Chemical*, 2007, 266, 100.] Aril hidrazinas de fórmula **XV** se trataron con (E)-1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-metilbut-3-en-2-ona para proporcionar pirazoles de fórmula **XVI** después de la separación cromatográfica a partir del regioisómero indeseado. Aril hidrazinas de fórmula **XV** se pueden obtener comercialmente, pueden ser preparadas por métodos conocidos en la literatura, o pueden ser fácilmente preparadas por un experto en la técnica. El tratamiento de pirazoles de fórmula **XVI** con hidróxido de sodio proporciona los compuestos de Fórmula **IVc**.

Esquema 5



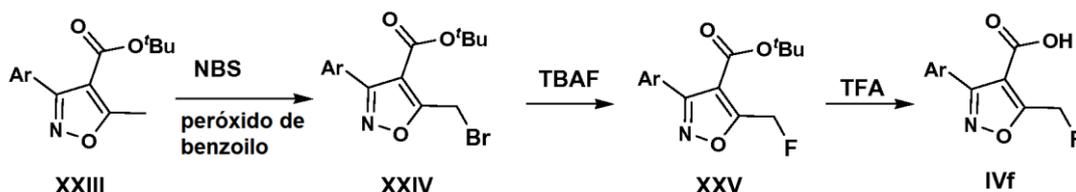
Compuestos de Fórmula **IVd** se prepararon como se resume en el Esquema de reacción 5 y como se describe en la literatura. [Véase: Grigg, R.; Savic, V. *Chem. Commun.* 2000, (10), 873-874.] Beta-cetoésteres de fórmula **XVII** se trataron con amoníaco para proporcionar enaminas de fórmula **XVIII**. Beta-cetoésteres de fórmula **XVII** se pueden obtener comercialmente, pueden ser preparados por métodos conocidos en la literatura, o pueden ser fácilmente preparados por un experto en la técnica. El tratamiento de enaminas de fórmula **XVIII** con 2,3-dibromoprop-1-eno proporciona los intermediarios de fórmula **XIX**, los cuales después del tratamiento con acetato de paladio(II) proporcionan pirroles de fórmula **XX**. El tratamiento de pirroles de fórmula **XX** con hidróxido de litio proporciona los compuestos de Fórmula **IVd**.

Esquema 6



Compuestos de Fórmula **IVe** se prepararon como se resume en el Esquema de reacción 6 y como se describe en la literatura. [Véase: Luke, R.W.A.; Jones, C.D.; McCoull, W.; Hayter, B.R. *WO Patent* 2004013141, 2004.] Isocianatos de fórmula **XXI** se trataron con 1,4-dioxan-2,5-diol y metilamina para proporcionar imidazoles de fórmula **XXII**. Isocianatos de fórmula **XXI** se pueden obtener comercialmente, pueden ser preparados por métodos conocidos en la literatura, o pueden ser fácilmente preparados por un experto en la técnica. El tratamiento secuencial de imidazoles de fórmula **XXII** con óxido de manganeso (IV) y permanganato de potasio proporciona compuestos de Fórmula **IVe**.

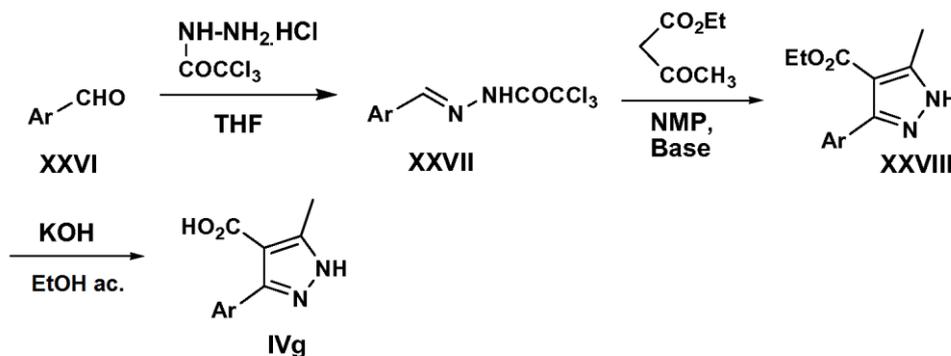
Esquema 7



Compuestos de Fórmula **IVf** se prepararon como se resume en el Esquema de reacción 7. Isoxazoles de fórmula **XXIII** se sometieron a bromación bajo condiciones de radicales libres para proporcionar los intermedios de fórmula **XXIV**. Isoxazoles de fórmula **XXIV** se pueden obtener comercialmente, pueden ser preparados por métodos conocidos en la literatura, pueden ser preparados por analogía al Esquema de reacción 2, o pueden ser fácilmente preparados por un experto en la técnica. Los intermedios de fórmula **XXIV** se trataron con fluoruro de tetrabutilamonio para proporcionar los intermedios de fórmula **XXV**. [Véase: Sun, H.; DiMugno, S. G., *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2050-2051.] El tratamiento de los intermedios de fórmula **XXV** con ácido trifluoroacético proporciona los compuestos de Fórmula **IVf**.

10

Esquema 8

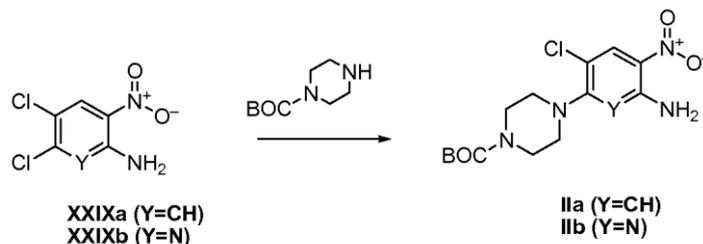


15

Compuestos de Fórmula **IVg** se prepararon como se resume en el Esquema de reacción 8 y como se describe en la literatura. [Véase: El Kaim, I.; Lacroix, S. *Synlett*, 2000, 3, 353-354.] Aldehídos de fórmula **XXVI** se condensaron con trichloroacetilhidrazida para proporcionar hidrazonas de fórmula **XXVII**. Aldehídos de fórmula **XXVI** se pueden obtener comercialmente, pueden ser preparados por métodos conocidos en la literatura, o pueden ser fácilmente preparados por un experto en la técnica. El tratamiento de hidrazonas de fórmula **XXVII** con acetoacetato de etilo bajo condiciones básicas proporciona pirazoles de fórmula **XXVIII**, los cuales fueron hidrolizados en una etapa subsecuente para proporcionar compuestos de Fórmula **IVg**.

20

Esquema 9

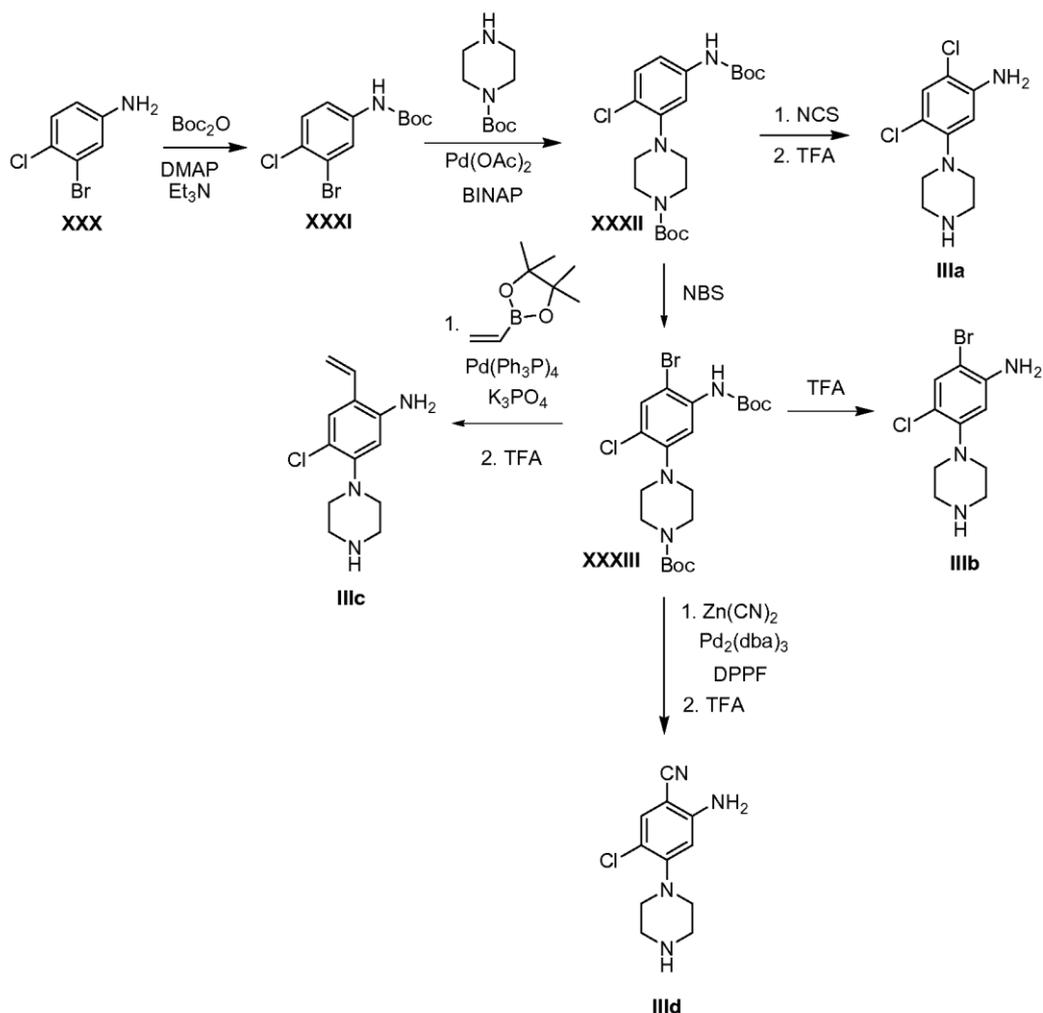


25

Compuestos de Fórmula **IIa** (Y=CH) y **IIb** (Y=N) se prepararon como se resume en el Esquema de reacción 9. El tratamiento del intermedio de fórmula **XXIXa** o **XXIXb** con piperazina BOC-prottegida proporciona compuestos de Fórmula **IIa** y **IIb**, respectivamente. El intermedio de fórmula **XXIXa** se puede obtener comercialmente, puede ser preparado por métodos conocidos en la literatura, o puede ser fácilmente preparado por un experto en la técnica. El intermedio de fórmula **XXIXa** se puede obtener comercialmente, puede ser preparado por métodos conocidos en la literatura [Véase: Micheli, F.; Cugola, A.; Donati, D.; Missio, A.; Pecunioso, A.; Reggiani, A.; Tarzia, G. *Bioorg. Med. Chem.*, 1997, 5(12), 2129.], o puede ser fácilmente preparado por un experto en la técnica.

30

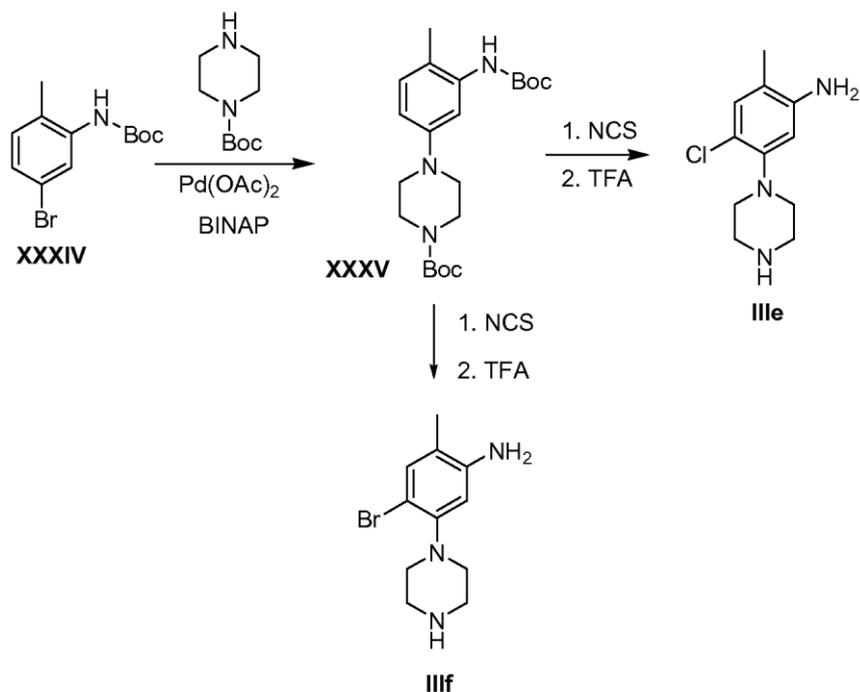
Esquema 10



- 5 Compuestos de Fórmula IIIa-d se prepararon como se resume en el Esquema de reacción 10. El tratamiento de 3-bromo-4-cloroanilina (XXX) con anhídrido Boc proporcionan BOC-anilina de fórmula XXXI. El tratamiento de BOC-anilina de fórmula XXXI con BOC-piperazina y un catalizador de Pd(II) proporciona el intermedio de fórmula XXXII, el cual después del tratamiento secuencial con N-clorosuccinimida y ácido trifluoroacético proporciona el compuesto de fórmula IIIa. Alternativamente, el intermedio de fórmula XXXII se trató con N-bromosuccinimida para proporcionar el intermedio de fórmula XXXIII. El tratamiento del intermedio de fórmula XXXIII con ácido trifluoroacético proporciona el compuesto de fórmula IIIb. Alternativamente, el tratamiento del intermedio de fórmula XXXIII con pinacolboronato de vinilo y un catalizador de Pd(0) seguido por ácido trifluoroacético proporciona el compuesto de fórmula IIIc. Alternativamente, el tratamiento del intermedio de fórmula XXXIII con cianuro de Zn(II) y un catalizador de Pd(0) seguido por ácido trifluoroacético proporciona el compuesto de fórmula IIIId.

15

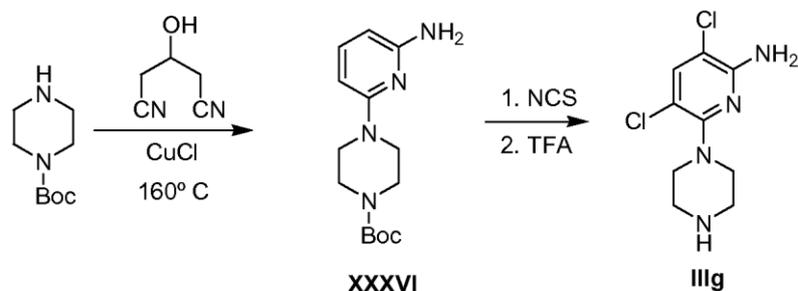
Esquema 11



- 5 Compuestos de Fórmula **IIIe-f** se prepararon como se resume en el Esquema de reacción 11. Anilina Boc-protegida de fórmula **XXXIV** se trató con BOC-piperazina y un catalizador de Pd(II) para proporcionar el intermedio de fórmula **XXXV**. El tratamiento secuencial del intermedio de fórmula **XXXV** con N-clorosuccinimida y ácido trifluoroacético proporciona el compuesto de fórmula **IIIe**. Alternativamente, el tratamiento secuencial del intermedio de fórmula **XXXV** con N-bromosuccinimida y ácido trifluoroacético proporciona el compuesto de fórmula **IIIf**.

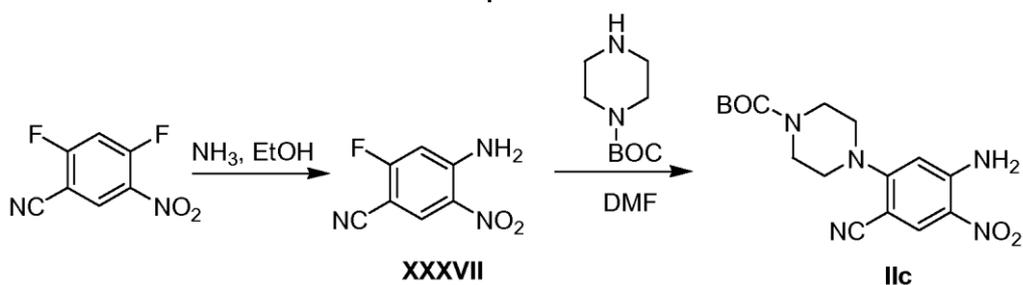
10

Esquema 12



- 15 El compuesto de fórmula **IIIg** se preparó como se resume en el Esquema de reacción 12. Boc-piperazina se calentó con 1,3-diciano-2-propanol para proporcionar el intermedio de fórmula **XXXVI**. El tratamiento secuencial del intermedio de fórmula **XXXVI** con N-clorosuccinimida y ácido trifluoroacético proporciona el compuesto de fórmula **IIIg**.

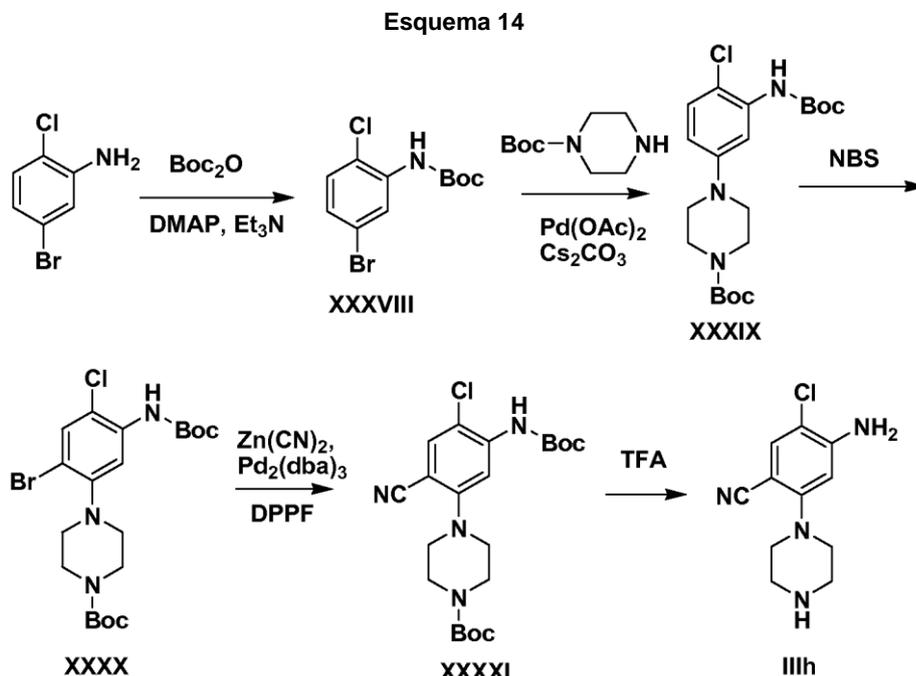
Esquema 13



20

El compuesto de fórmula IIc se preparó como se resume en el Esquema de reacción 13. El tratamiento de 2,4-difluoro-5-nitrobenzonitrilo con amoníaco metanólico proporciono el intermedio de fórmula **XXVII**. [Véase: Ohmori, J.; Sakamoto, S.; Kubota, H.; Shimizu-Sasamata, M. et. al. *J. Med. Chem.*, 1994, 37(4), 467-475.] El tratamiento del intermedio de fórmula **XXXVII** con Boc-piperazina proporciona el compuesto de fórmula **IIc**.

5



- 10 El compuesto de fórmula **IIIh** se preparó como se resume en el Esquema de reacción 14. El tratamiento de 3-bromo-2-cloroanilina con Boc anhídrido proporciona BOC-anilina de fórmula **XXXVIII**. El tratamiento de BOC-anilina de fórmula **XXXVIII** con Boc-piperazina y un catalizador de Pd(II) proporciona el intermedio de fórmula **XXXIX**, el cual después del tratamiento con N-bromosuccinimida proporciona el intermedio de fórmula **XXXX**. El tratamiento del intermedio de fórmula **XXXX** con cianuro de Zn(II) y un catalizador de Pd(0) proporciona el intermedio de fórmula **XXXXI**, el cual después del tratamiento con ácido trifluoroacético proporciona el compuesto de fórmula **IIIh**.
- 15

Ejemplos

- Los compuestos descritos y expuestos en la presente y su preparación pueden ser entendidos además por los siguientes ejemplos de trabajo. Estos ejemplos están significando ser ilustrativos de la presente invención, y no se toman como limitantes del alcance de la misma.
- 20

Las abreviaturas químicas usadas en los Ejemplos son definidas como sigue:

- 25 "Ac" para acetato,
 "APCI" para ionización química a presión atmosférica,
 "BEMP" para 2-terc-butimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-fosforina,
 "Boc" o "BOC" para t-butiloxicarbonilo,
 "BOP" para hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfonio,
 30 "Cbz" para benciloxicarbonilo,
 "CDI" para 1,1'-carbonilodiimidazol,
 "CD₃OD" para deuterometanol,
 "CDCl₃" para deuterocloroformo,
 "DCC" para 1,3-diciclohexilcarbodiimida,
 35 "DCE" para 1,2-dicloroetano,
 "DCM" para diclorometano
 "DEAD" para azodicarboxilato dietílico,
 "DIEA", "base Hunig", o "DIPEA" para N,N-diisopropiletilamina,
 "DMF" para N,N-dimetilformamida,
 40 "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina,
 "DMPU" para 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona,
 "DMSO" para dimetilsulfóxido,
 "DPPA" para difenilfosforilazida

- "EDC" o "EDCI" para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida,
 "Et" para etilo,
 "EtOAc" para acetato de etilo,
 "HOAc" para ácido acético,
 5 "HOBt" para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol,
 "HATU" para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio,
 "HMPA" para hexametilfosforamida,
 "LDA" para diisopropilamida de litio,
 "LiHMDS" para bis(trimetilsilil)amida de litio,
 10 "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida de sodio,
 "NBS" para N-bromosuccinimida,
 "NCS" para N-clorosuccinimida,
 "NMM" para 4-metilmorfolina,
 "PyBOP" para hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio,
 15 "TMSCH₂N₂" para (trimetilsilil)diazometano,
 "TMSN₃" para Azidotrimetilsilano,
 "TBTU" para tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio,
 "TEA" para trietilamina,
 "TFA" para ácido trifluoroacético, y
 20 "THF" para tetrahidrofurano.

Las abreviaturas usadas en los Ejemplos son definidas como sigue: "°C" para grados Celsius, "MS, por sus siglas en inglés" para espectrometría de masas, "ESI, por sus siglas en inglés" para espectroscopia de masas por ionización de electrorrocío, "HR, por sus siglas en inglés" para alta resolución, "LC-MS, por sus siglas en inglés" para espectrometría de masas de cromatografía líquida, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "h" para hora u horas, "mg" para miligramo o miligramos, "ml" para mililitro o mililitros, "mmol" para milimolar, "M" para molar, "min" para minuto o minutos, "ta" para temperatura ambiente, "RMN, por sus siglas en inglés" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "tic" para cromatografía de capa delgada, "atm" para atmósfera, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

"HPLC" es una abreviatura usada en la presente para cromatografía líquida de alta resolución. La HPLC de fase inversa se puede llevar a cabo usando una columna Vydac C-18 con gradiente de elución de 10 % a 100 % de amortiguador B en amortiguador A (amortiguador A: agua que contiene 0,1 % de ácido trifluoroacético, amortiguador B: 10 % de agua, 90 % de acetonitrilo que contiene 0,1 % de ácido trifluoroacético). Si es necesario, las capas orgánicas pueden ser secadas sobre sulfato de sodio a menos que se indique de otro modo. Sin embargo, a menos que se indique de otro modo, las siguientes condiciones son en general aplicables. "LC-MS" se refiere a cromatografía líquida de alta presión llevada a cabo de conformidad con la definición para HPLC con un detector de espectrometría de masas.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Mel-Temp II y están sin corregir. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrómetro de haz único Nicolet Nexus FT-IR usando 16 acumulaciones a una resolución de 4,00 cm⁻¹ en muestras preparadas en un disco comprimido de KBr o como una película en placas de KBr. Se obtuvieron espectros de RMN de protón (300 MHz, referenciado a tetrametilsilano) en un espectrómetro Varian INOVA 300, Bruker Avance 300, Avance 400, o Avance 500. Los datos fueron referidos al solvente de bloqueo. Se realizaron experimentos de ionización por electrorrocío (ESI, por sus siglas en inglés) en un espectrómetro de masas único de cuadrupolo de Plataforma Micromass II, en un espectrómetro de masas Finnigan SSQ7000.

| Método | Nombre del método | Columna | Solvente A | Solvente B | Tiempo de Gradiente (min)* | Velocidad de flujo (ml/min) | λ |
|--------|-------------------|---------------------------------|--|--|----------------------------|-----------------------------|-----|
| A | GL-2 | XTERRA 3,0 x 50 MM S7 | 5 % ACN - 95 % H ₂ O - 10 mM NH ₄ Ac | 95 % ACN - 5 % H ₂ O - 10 mM NH ₄ Ac | 3 | 4 | 220 |
| B | SZ-3 | SunFire C18 5u 4,6 X 50 mm | 90 % Agua/ 10 % ACN/ 0,1 % TFA | 10 % Agua/ 90 % ACN/ 0,1 % TFA | 3 | 4 | 220 |
| C | SZ-4 | Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10 | 5 % ACN - 95 % H ₂ O - 10 mM NH ₄ Ac | 95 % ACN - 5 % H ₂ O - 10 mM NH ₄ Ac | 3 | 4 | 220 |
| D | SZ-5 | Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10 | 5 % ACN - 95 % H ₂ O - 10 mM NH ₄ Ac | 95 % ACN - 5 % H ₂ O - 10 mM NH ₄ Ac | 2 | 4 | 220 |
| E | SZ-6 | Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10 | 10 % MeOH - 90 % H ₂ O - 0,1 % TFA | 90 % MeOH - 10 % H ₂ O - 0,1 % TFA | 3 | 4 | 220 |

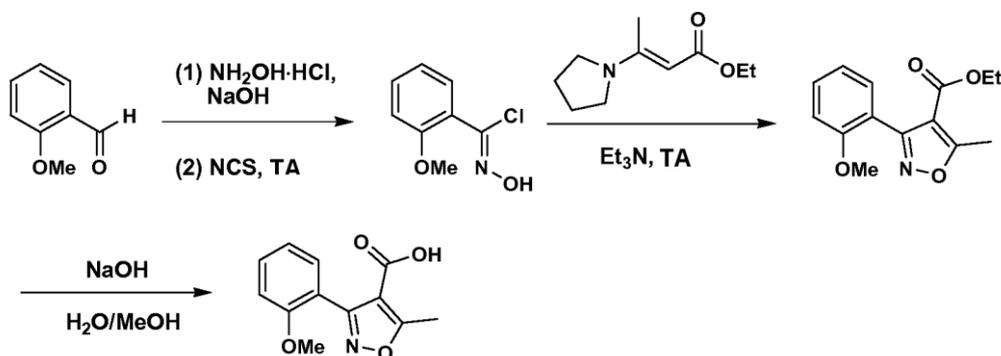
| | | | | | | | |
|---|-------|----------------------------------|---|---|---|-----|-----|
| F | SZ-8 | Phenomenex-Luna, 2,0 X 50 mm, 3u | 90 % 112 O - 10 % ACN - 0,1 % TFA | 10 % H ₂ O - 90 % ACN - 0,1 % TFA | 4 | 0,8 | 220 |
| G | SZ-10 | Luna 3,0 X 50 mm S10 | 5 % ACN - 95 % H ₂ O - 10 mM NH ₄ Ac | 95 % ACN - 5 % H ₂ O - 10 mM NH ₄ Ac | 3 | 4 | 220 |
| H | SZ-11 | Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10 | 5 % MeOH - 95 % H ₂ O - 10 mM NH ₄ Ac | 95 % MeOH - 5 % H ₂ O - 10 mM NH ₄ Ac | 2 | 4 | 220 |
| I | JS-12 | Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10 | 90 % Agua/ 10 % ACN/ 0,1 % TFA | 10 % Agua/ 90 % ACN/ 0,1 % TFA | 2 | 4 | 254 |
| J | JS-15 | Phenomenex-Luna 3,0X50 mm S10 | 10 % MeOH - 90 % 112O - 0,1 % TFA | 90 % MeOH - 10 % H ₂ O - 0,1 % TFA | 2 | 4 | 254 |
| K | SZ-16 | XTERRA MS C18 S7 3,0 x 50 MM | 5 % MeOH - 95 % H ₂ O - 10 mM NH ₄ Ac | 95 % MeOH - 5 % H ₂ O - 10 mM NH ₄ Ac | 2 | 5 | 220 |
| L | SZ-17 | Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10 | 5 % MeOH - 95 % 1120 - 10 mM NH ₄ Ac | 95 % MeOH - 5 % H ₂ O - 10 mM NH ₄ Ac | 4 | 4 | 220 |
| M | JS-18 | Phenomenex-Luna C18, 30x2, 3u | 90 % Agua/ 10 % ACN/ 0,1 % TFA | 10 % Agua/ 90 % ACN/ 0,1 % TFA | 2 | 4 | 254 |
| N | WZ-19 | Phenomenex-Luna C18, 30x2,3u | 90 % 1120- 10 %ACN- 0,1 %TFA | 10 % 1120- 90 %ACN - 0,1 %TFA | 4 | 1 | 220 |

*Todos los gradientes de HPLC se corrieron de 0 % hasta 100 % B.

HPLC preparatoria: Cuando se describe como realizada bajo "condiciones estándares", Muestras (aprox. 20 mg) se disolvieron en metanol (10 mg/ml) y purificaron en una columna de 25 mm X 50 mm Vydac C18 con un gradiente de elución de 5 minutos de 10 % a 100 % de amortiguador B en amortiguador A (amortiguador A: agua que contiene 0,1 % de ácido trifluoroacético, amortiguador B: 10 % de agua, 90 % de acetonitrilo que contiene 0,1 % de ácido trifluoroacético) a 10 ml/minuto.

SÍNTESIS DE INTERMEDIOS

10 Preparación A: ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico

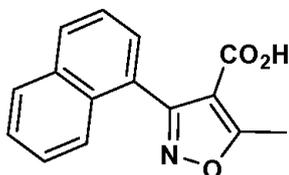


Etapa A1. 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo se sintetizó de 2-metoxibenzaldehído como se describió en [Zamponi, G. W.; Stotz, S. C; Staples, R. J.; Andro, T. M.; Nelson, J. K.; Hulubei, V.; Blumenfeld, A.; Natale, N. R. J. Med. Chem. 2003, 46, 87-96.]

Etapa A2. La mezcla de reacción de 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo (12,85 g, 49,2 mmol) e hidróxido de sodio (9,84 g, 246 mmol) en MeOH (100 ml) y agua (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml, se agito a 65 °C por 20 horas. El MeOH se removió al vacío, después la mezcla de reacción concentrada se transfirió a un embudo separador de 500 ml con 150 ml de agua y 100 ml de éter. La capa orgánica se desecho. La

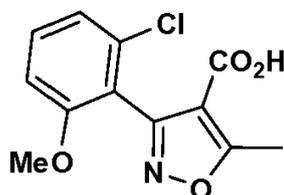
capa acuosa se acidificó agregando HCl concentrado (26 ml). El producto se precipitó y se separó por filtración y se seco bajo alto vacío para dar 10,63 g (93 %, rendimiento teórico 1 1,47 g). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 2,69 (s, 3H, CH_3), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 7,00-7,07 (m, 2H, arilo), 7,32-7,34 (m, arilo), 7,43-7,48 (m, ^1H , arilo).

5 **Preparación B: ácido 5-metil-3-(naftalen-1-il)isoxazol-4-carboxílico**



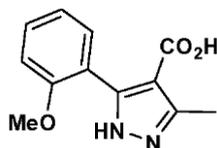
10 El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación A**, sustituyendo 1-naftaldehído por 2-metoxibenzaldehído. ^1H -RMN (DMSO, 400 MHz): δ 7,83-8,22 (m, 3H), 7,4-7,7 (m, 4H), 3,5 (2H, bs), 2,74 (3H, s). m/e 254 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparación C: ácido 3-(2-cloro-6-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico



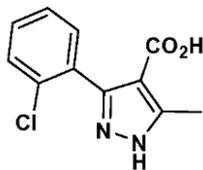
15 El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación A**, sustituyendo 2-cloro-6-metoxibenzaldehído por 2-metoxibenzaldehído. ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz,) δ 7,41 (1 H, t, $J=8,4$ Hz), 7,09 (1 H, d, $J=7,6$ Hz), 7,03 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 3,76 (3 H, s), 2,74 (3 H, s).

20 **Preparación D: ácido 5-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**



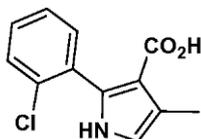
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo al procedimiento de la literatura: E1 Kaim, I.; Lacroix, S. Synlett, 2000, 3, 353-354. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,28-7,40 (1H, m), 7,17-7,25 (1H, m), 6,90-7,08 (2H, m), 2,38 (3H, s). m/e 233 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparación E: ácido 3-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



30 El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación D**. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,45-7,55 (1H, m), 7,28-7,40 (2H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 2,44 (3H, s).

35 **Preparación F: ácido 2-(2-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico**

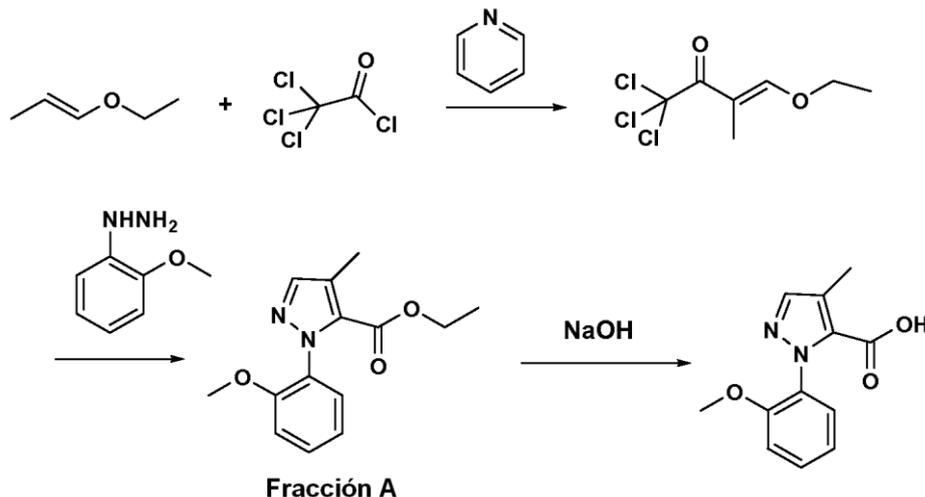


El compuesto del título se preparó de acuerdo al procedimiento de la literatura: Grigg, R.; Savic, V. Chem. Commun.

2000, (10), 873-874. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,52-7,63(1H, m), 7,41-7,48 (2H, m), 7,28-7,32 (1H,m), 6,8-6,85 (1H, m), 2,17 (3H, s).

Preparación G: ácido 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

5



Referencia: Martins, M.A.P. et al. J. Molecular Catalysis A: Chemical, 2007, 266, 100.

- 10 **Etapa G1.** Una mezcla de (E)-1-etoxiprop-1-eno (6,41 ml, 57,9 mmol) y piridina (4,68 ml, 57,9 mmol) se agrego a una solución de cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (10,53 g, 57,9 mmol) en DCM (15 ml) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a una relación de 6-10 gotas/min. Después que la adición se completo, la mezcla se agito a t.a por 24hrs. Filtrado, y lo filtrado se concentro en presión reducida (al inicio la temperatura del baño de agua fue t.a, después que la mayoría de DCM se evaporo, el baño de agua se calentó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ para proporcionar (E)- 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-metilbut-3-en-2-ona (2,55 g, 10,79 mmol, 18,64 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3): δ : 7,96(s, 1H), 4,21(q, J=7,1 Hz, 2H), 1,94(s, 3H), 1,41(t, J=7,2 Hz, 3H). Este material se recupero en la Etapa G2 sin purificación adicional.

- 15
20 **Etapa G2.** Una mezcla de (E)-1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-metilbut-3-en-2-ona (279 mg, 1,205 mmol) y (2-metoxifenil)hidrazina, HCl (253 mg, 1,446 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a reflujo por 3hrs. Se enfrió a t.a., después se separo por Pre-HPLC para proporcionar 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Fracción A, 30 mg, 0,113 mmol, 9,37 % de rendimiento) y 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (fracción B, 41 mg, 0,154 mmol, 12,81 % de rendimiento).

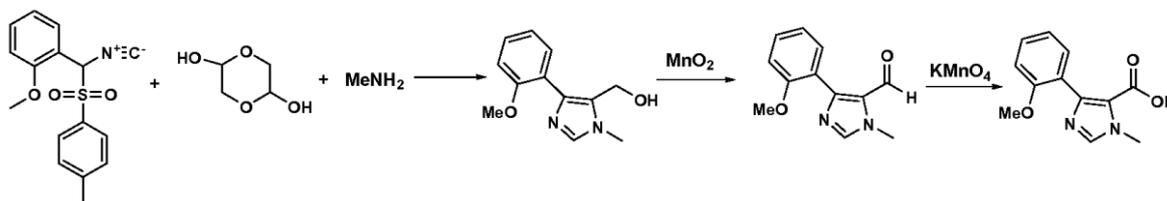
25 $^1\text{H-RMN}$ de la fracción A: (500MHz, CD_3OD): δ : 7,58 (s, 1H), 7,48-7,44(m, 1H), 7,35(d, J=7 Hz, 1H), 7,14(d, J=7,2 Hz), 7,10-7,07(m, 1H), 4,16(q, J=7,1 Hz, 2H), 3,76(s, 3H), 2,34(s, 3H), 1,11(t, J=7 Hz, 3H).

$^1\text{H-RMN}$ del isómero B: (500MHz, CD_3OD): δ : 7,91(s, 1H), 7,61(d, J=8,2 Hz, 1H), 7,36(d, J=7 Hz, 1H), 7,23(d, J=8,2 Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 4,41(q, J=7 Hz, 2H), 3,76(s, 3H), 2,35(s, 3H), 1,42(t, J=7 Hz, 3H).

- 30 **Etapa G3.** Hidrólisis de la fracción A: A una solución de 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (30 mg, 0,115 mmol) en MeOH (2 ml) se agrego hidróxido de sodio 3N (2 ml, 6,00 mmol). La mezcla resultante se agito a t.a por 2hrs, después se evaporo para remover el solvente. El residuo se recupero en EtOAc y agua, se acidifico con HCl 6N a pH=2, se dividió y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se seco (Na_2SO_4) y se evaporo para proporcionar ácido 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (23 mg, 0,094 mmol, 82 % de rendimiento), el cual se recupero en la siguiente reacción sin purificación adicional.

35

Preparación H: ácido 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico



- 40 Referencia: Luke, R.W.A.; Jones, CD.; McCoull, W; Hayter, B.R. WO Patent 2004013141, 2004.

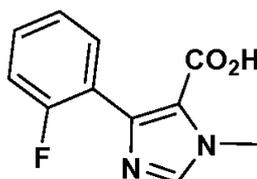
Etapa H1. A una solución de 1,4-dioxano-2,5-diol (120 mg, 0,995 mmol) en THF (8 ml) se agrego metilamina (2,8 ml,

0,664 mmol) a t.a. La mezcla resultante se agito a t.a por 75 min. Después, se agrego 1-(isociano(tosil)metil)-2-metoxibenceno (200 mg, 0,664 mmol) mientras la mezcla de reacción se mantuvo a <30 °C por un baño de agua. La mezcla de reacción se agito a t.a durante la noche. Se evaporo para dejar un sólido blanco, disuelto en DMF, y se purifico por Pre-HPLC para proporcionar (4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (84 mg, 0,377 mmol, 38,6 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H-RMN(MeOD), δ: 8,97(1H,s), 7,55(1H,t, J=7,5 Hz), 7,47(1H, d, J=8,0 Hz), 7,22(1H, d, 8,0 Hz), 7,15(1H, t, J=7,5 Hz), 4,67(2H,s), 4,05(3H,s), 3,89(3H,s).

Etapa H2. A una solución de (4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (84 mg, 0,385 mmol) en 1,4-Dioxano (5 ml), se agrego MnO₂ (147 mg, 1,693 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C por 4hrs o hasta que la LC/MS mostró el término de la reacción. La mezcla de reacción se filtro a través de celite, y se evaporo para proporcionar 4-(2-metoxifenil)-1-metil-¹H-imidazol-5-carbaldehído (78 mg, 0,325 mmol, 84 % de rendimiento), el cual se uso por la siguiente reacción sin purificación.

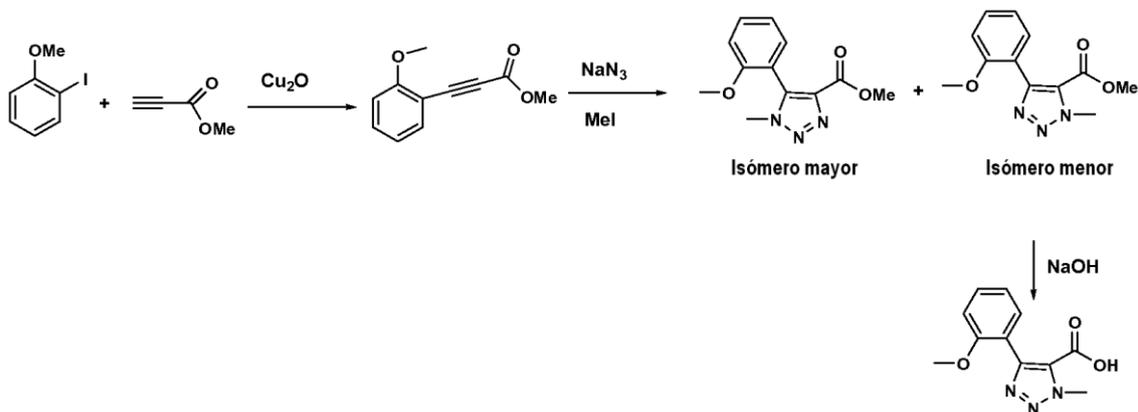
Etapa H3. A una solución de 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (78 mg, 0,361 mmol) en acetona (5 ml) y agua (1 ml) se agrego carbonato de potasio (100 mg, 0,721 mmol). Después que el potasio se disolvió, se agrego KMnO₄ (123 mg, 0,776 mmol) a t.a. La mezcla se agito por 24hrs. La LC/MS mostró el término. La mezcla se filtro a través de celite, se lavo con agua. La acetona se evaporo de lo filtrado, lo cual se extrajo con EtOAc (2x). La capa acuosa se acidifico con HOAc a PH=5, el volumen se redujo a la mitad, se congelo y se liofilizo para dejar un sólido, el cual se purifico por Pre-HPLC para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 0,173 mmol, 48 % de rendimiento). ¹H-RMN (MeOD), δ: 8,06(s, 1H), 7,41-7,36(m, 2H), 7,05-6,99(m, 2H), 3,98(s,3H), 3,80(s,3H).

Preparación I: ácido 4-(2-fluorofenil)--metil-1H-imidazol-5-carboxílico



El compuesto del título se preparó en 61 % del total por analogía a la **Preparación H**. ¹H-RMN(DMSO), δ: 7,93(s, 1H), 7,45-7,38(m, 2H), 7,23-7,17(m, 2H), 3,85(s,3H).

Preparación J: ácido 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico



Etapa J1: Referencia: Liliebris, C; Larsen, S.D; Ogg, D.; Palazuk, B.J; y Pleasdale, J.E. J.Med.Chem., 2002, 45, 1785.

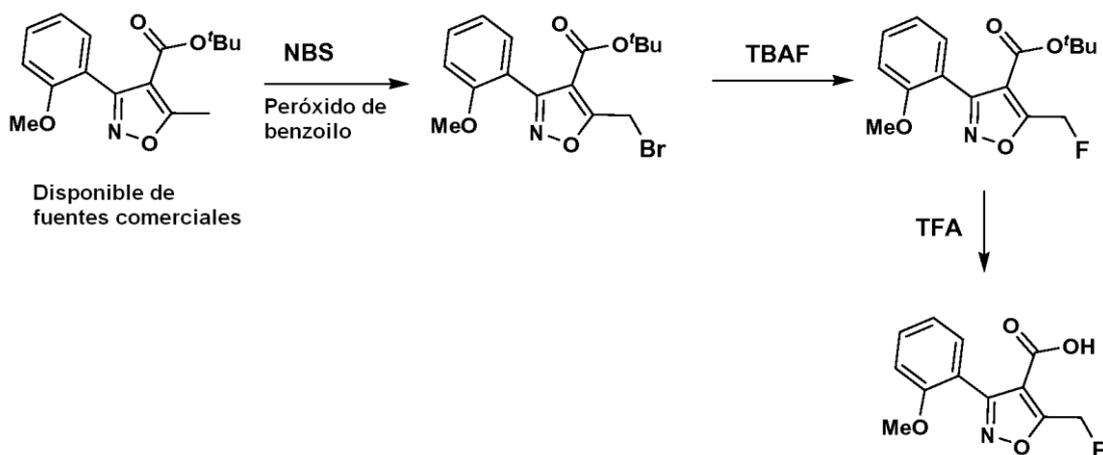
A una suspensión de propiolato de metilo (2, 1,314 ml, 15,41 mmol) y óxido de cobre(I) (1,086 g, 7,59 mmol) en DMF (20 ml), se agrego 1-yodo-2-metoxibenceno (1, 1,262 ml, 9,48 mmol). La mezcla resultante se calentó en un reactor de Microondas a 110 °C por 2hrs. La mezcla de reacción se filtro a través de una almohadilla corta de gel de sílice y se lavo con EtOAc. La capa orgánica se lavo con HCl 1M, salmuera y NaHCO₃ saturado, se seco (Na₂SO₄) y se concentro para dejar un aceite como producto crudo, el cual se purifico por cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/Hexano, 1:2) para proporcionar 3-(2-metoxifenil)propiolato de metilo 3 (932 mg, 4,66 mmol, 49,1 % de rendimiento). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃), δ: 7,54(1H, dd), 7,44(1H, td), 6,98-6,92(m,2H), 3,92(s,3H), 3,86(s,3H).

Etapa J2: Una mezcla de 3-(2-metoxifenil)propiolato de metilo (3, 932 mg, 4,90 mmol), azida de sodio (478 mg, 7,35 mmol), y yodometano (0,458 ml, 7,35 mmol) en agua (7 ml) y DMF(3 ml) se calentó a 100 °C en un reactor de Microondas por 6hrs. Se purifico por Prep-HPLC (Varian, 15-90B en min., B=90 % MeOH/10 % H₂O) para

proporcionar 5-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (701 mg, 2,69 mmol, 55,0 % de rendimiento), $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CD_3OD), δ : 7,52-7,56 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,12, (td, 1H), 7,06, (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86(s,3H), 3,82(s, 3H) y 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (185 mg, 0,711 mmol, 14,51 % de rendimiento), $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CD_3OD), δ : 7,49-7,46(m,2H), 7,10-7,07(m,2H), 4,32(s,3H), 3,79(s, 3H), 3,78(s,3H).

Etapa J3: A una solución de 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (183 mg, 0,74 mmol) en MeOH (5 ml) se agrego hidróxido de sodio (1,3 ml, 3M solución acuosa). La mezcla se agito a t.a por 2hrs, después se concentro al vacío. El residuo se recupero en agua, se lavo con éter (3x) para remover la posible impureza. La fase acuosa se acidifico con HCl 6M a pH 3, se extrajo con EtOAc (4x). La capa orgánica combinada se seco y se evaporo para proporcionar el compuesto del título (164 mg, 0,703 mmol, 95 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CD_3OD), δ : 7,46-7,42 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 4,32 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Preparación K: ácido 5-(fluorometil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol-4-carboxílico

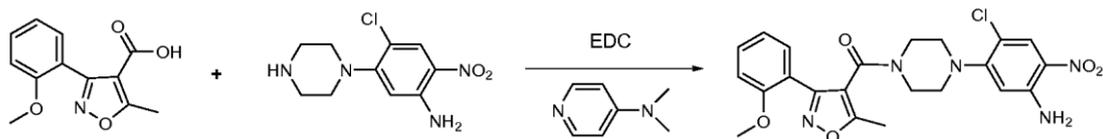


Etapa K1: Una solución de 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de terc-butilo (0,795 g, 2,75 mmol), NBS (0,978 g, 5,50 mmol) y peroxido de benzoilo (0,033 g, 0,137 mmol) en CCl_4 (10 ml) se agito a 90°C por 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y lo sólido se filtro. El solvente se removió al vacío. El producto se purifico por cromatografía instantánea (DCM, Rf 0,56) para dar 0,44 g (44 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,49-7,37 (2H, m), 7,04 (1H, t, J= 7,5 Hz), 6,96 (1H, d, J= 8,3 Hz), 4,79 (2H, s), 3,79 (3H, s), 1,38 (9H, s).

Etapa K2: Se preparo 5-(fluorometil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol-4-carboxilato de terc-butilo a partir de 5-(bromometil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol-4-carboxilato de terc-butilo por el método descrito en Sun, H.; DiMagno, S. G., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2050-2051. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3), 400 MHz): δ 7,49-7,37 (2H, m), 7,08-7,01 (1H, m), 6,97 (1H, d, J= 8,3 Hz), 5,72 (2H, d, J= 47,2 Hz), 3,79 (3H, s), 1,35 (9H, s).

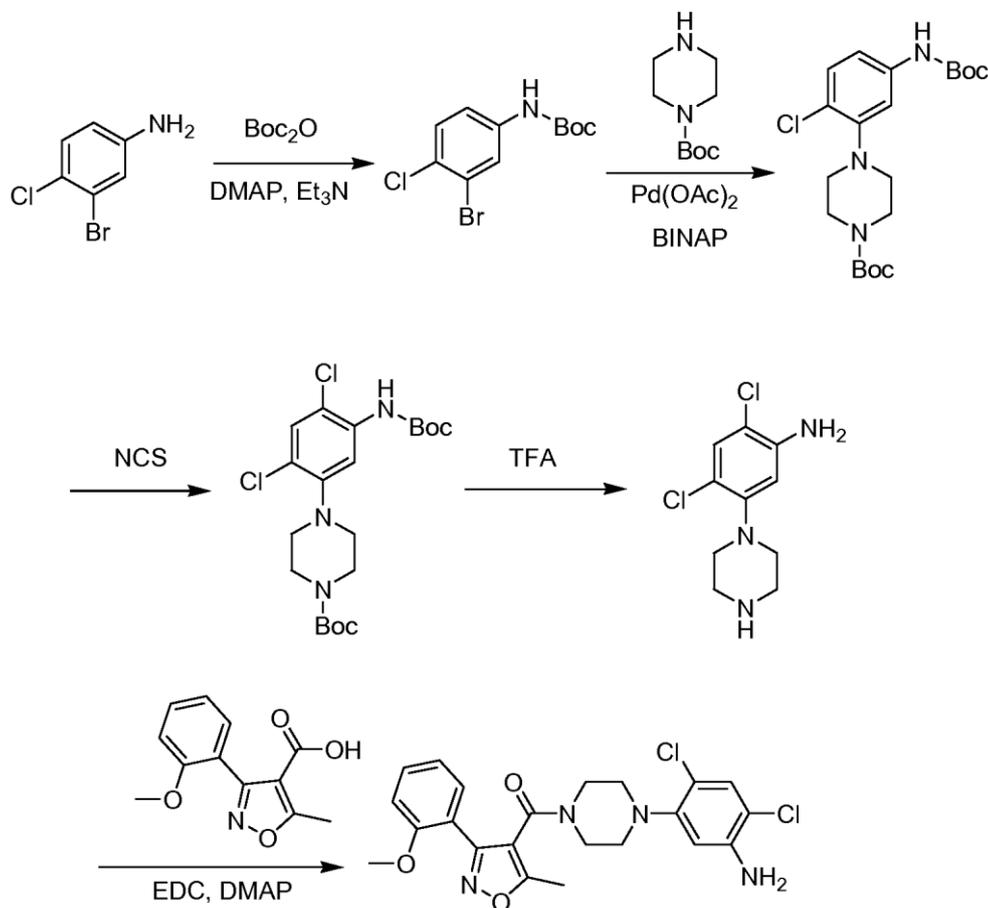
Etapa K3: Se trato 5-(fluorometil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol-4-carboxilato de terc-butilo con TFA/DCM (1:1) a temperatura ambiente por una hora seguido por evaporación de DCM/TFA al vacío, proporciono el compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,53-7,44 (1H, m), 7,42-7,35 (1H, m), 7,13-6,98 (2H, m), 5,74 (2H, d, J= 47,2 Hz), 3,78 (3H, s).

Preparación L. (4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metano



Una mezcla de ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (363 mg, 1,558 mmol, **Preparación A**), 4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)anilina (400 mg, 1,558 mmol, preparada como se describe en [El-Abadelah, M. M.; Nazer, M. Z.; El-Abadla, N. S.; Awadallah, A. M. Asian Journal of Chemistry 1999, 11(4), 1463-1468.]), EDC (448 mg, 2,337 mmol), y N,N-dimetilpiridin-4-amina (571 mg, 4,67 mmol) en DCM (5 ml)/DMF (3 ml) se agito durante la noche. La solución se diluyo con DCM, después se lavo con agua tres veces. La purificación vía cromatografía instantánea con EtOAc al 20 % en DCM proporciono el compuesto del título (286 mg, 0,606 mmol, 38,9 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3), 400 MHz): δ 8,11 (1H,s), 7,59(1H, d, J=7,53 Hz), 7,47 (1H, t, J=8,53 Hz), 7,08 (1H,t, J=7,53 Hz), 6,99 (1H, d, J=7,28 Hz), 6,03 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,8(2H, s) 3,22(2H,s), 3,01(2H, s), 2,57(3H, s), 2,46(2H,s).

Preparación M. (4-(5-amino-2,4-diclorofenil)piperazin-1-il)(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona



5 **Etapa M1:** a una solución de 3-bromo-4-cloroanilina (2,26 g, 10,95 mmol) en DCM (20 ml) se agrego trietilamina (3,32 g, 32,8 mmol). La solución se enfrió a 0 °C, seguido por la adición de dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,87 g, 13,14 mmol). El baño de agua helada se removió y se agrego *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (1,337 g, 10,95 mmol). La mezcla de reacción resultante se agito a TA durante la noche. El producto se purifico por cromatografía instantánea (Hexanos/DCM, 1:1, *R*_f 0,45) para dar 2,96 g (88 % de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,79 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 7,34 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,21 (1H, dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz), 6,44 (1H, s), 1,53 (9H, s).

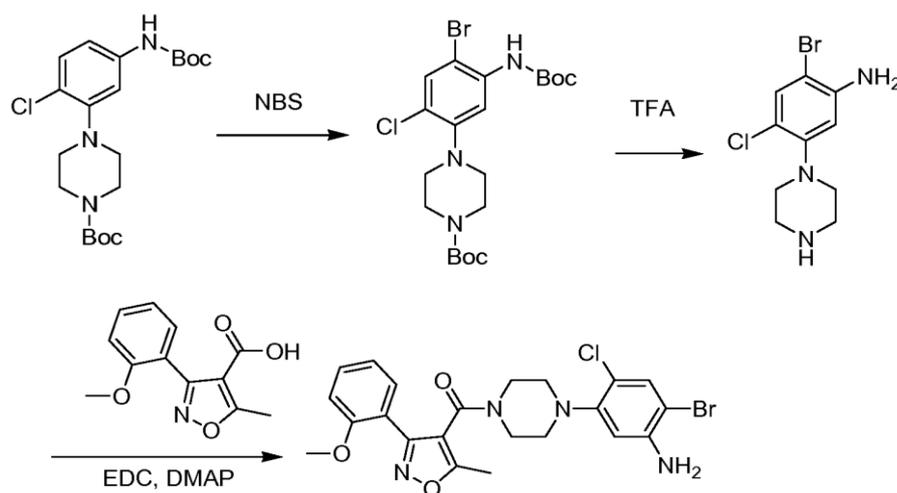
15 **Etapa M2:** La mezcla de reacción de 3-bromo-4-clorofenilcarbamato de *tert*-butilo (1,39 g, 4,53 mmol), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,689 g, 9,07 mmol), diacetoxipaladio (0,127 g, 0,567 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,282 g, 0,453 mmol) y carbonato de cesio (1,847 g, 5,67 mmol) en tolueno (10 ml) se agito a 110 °C durante la noche. Se agrego agua (150 ml), después la mezcla de reacción se enfrió a TA y el producto se extrajo con DCM (3 X 120 ml). El producto se purifico por cromatografía instantánea (EtOAc/DCM al 5 %, *R*_f 0,45) para dar 1,11 g (59 % de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,27-7,22 (2H, m), 6,86 (1H, dd, *J*₁ = 8,5 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz), 6,45 (1H, s), 3,60 (4H, t, *J* = 5,0 Hz), 3,00 (4H, t, *J* = 5,0 Hz), 1,52 (9H, s), 1,49 (9H, s).

20 **Etapa M3:** A una solución de 4-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-clorofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (570 mg, 1,384 mmol) en DCM (3 ml) y metanol (6 ml) a -40 °C, se agrego una solución de ácido trifluoroacético (0,107 ml, 1,384 mmol) en 1,5 ml de DCM. Se agrego NCS (222 mg, 1,661 mmol) y la temperatura se dejo elevarse a TA lentamente. La mezcla de reacción se agito a TA durante la noche. Se agrego solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y el producto se extrajo con DCM (3 X 50 ml). El producto se purifico por cromatografía instantánea (EtOAc/DCM 5 %, *R*_f 0,73) para dar 0,452 g (73 % de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,98 (1H, s), 7,34 (1H, s), 6,94 (1H, s), 3,60 (4H, t, *J* = 5,0 Hz), 3,01 (4H, t, *J* = 5,0 Hz), 1,54 (9H, s), 1,49 (9H, s).

30 **Etapa M4:** Una solución de 4-(5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2,4-diclorofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (94,8 mg, 0,212 mmol) en ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) y DCM (0,5 ml) se agito a TA por una hora. El solvente se evaporo para dar 97 mg del producto (96 % de rendimiento). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,23 (1H, s), 6,64 (1H, s), 3,37 (4H, t, *J* = 5,0 Hz), 3,22 (4H, t, *J* = 5,0 Hz).

Etapa M5: La mezcla de reacción del ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (0,131 g, 0,561 mmol), 2,4-dicloro-5-(piperazin-1-il)anilina, 2 TFA (0,253 g, 0,534 mmol), EDC (0,123 g, 0,641 mmol) y DMAP (0,130 g, 1,07 mmol) en DCM (4 ml) se agito a TA durante la noche. El producto crudo se purifico por cromatografía instantánea (MeOH/DCM, gradiente 2 % - 4 %, R_f 0,31 con MeOH al 3 %) para dar 0,221 g del compuesto del título (90 % de rendimiento). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,57-7,50 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,18-7,07 (2H, m), 6,43 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,24 (2H, s), 2,88 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,35 (2H, s).

Preparación N. (4-(5-amino-4-bromo-2-clorofenil)piperazin-1-il)(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona

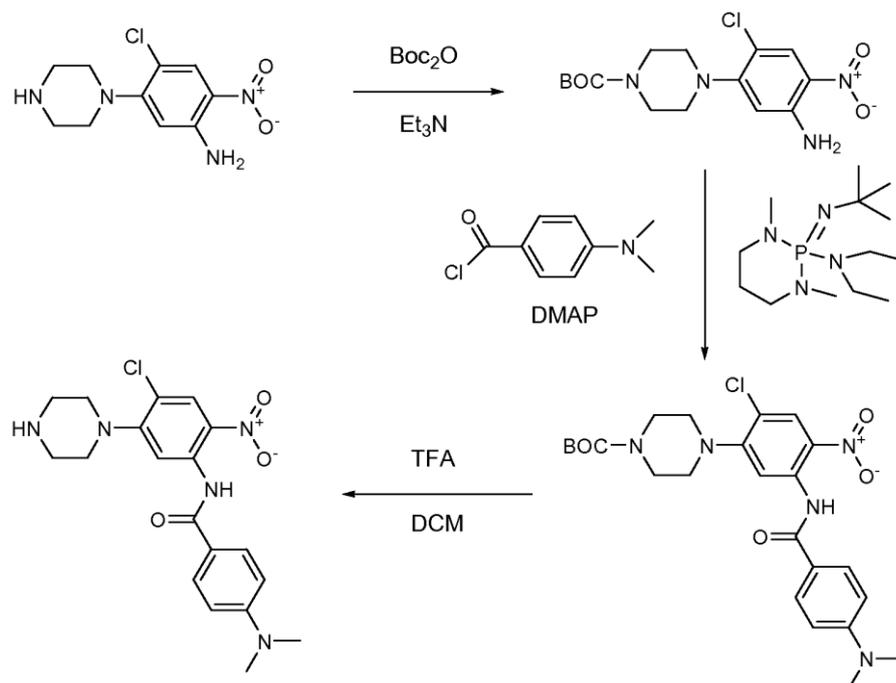


Etapa N1: a la solución de 4-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-clorofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (363 mg, 0,881 mmol), obtenida vía la **Etapa M2** de la **Preparación M** en DCM (10 ml) y metanol (5 ml) se agrego NBS (157 mg, 0,881 mmol). La mezcla de reacción resultante se agito a TA por una hora. La LCMS mostró que la reacción se completo. El solvente se evaporo al vacío y el producto se purifico por cromatografía instantánea (EtOAc/DCM al 5 %) para dar 435 mg (82 % de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃), 400 MHz): δ 7,97 (1H, s), 7,50 (1H, s), 6,93 (1H, s), 3,60 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,02 (4H, t, J = 5,0 Hz), 1,54 (9H, s), 1,49 (9H, s).

Etapa N2: Esta reacción se realizo por analogía a la **Etapa M4** de la **Preparación M**. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,37 (1H, s), 6,63 (1H, s), 3,37 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,22 (4H, t, J = 5,0 Hz).

Etapa N3: Esta reacción se realizo por analogía a la **Etapa M5** de la **Preparación M** para proporcionar el compuesto del título. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,62-7,54 (1H, m), 7,50-7,40 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,11-6,95 (2H, m), 6,19 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,20 (2H, s), 2,87 (2H, s), 2,56 (3H, s), 2,34 (2H, s).

Preparación O. N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida

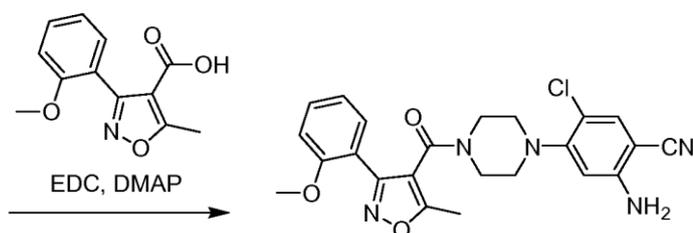
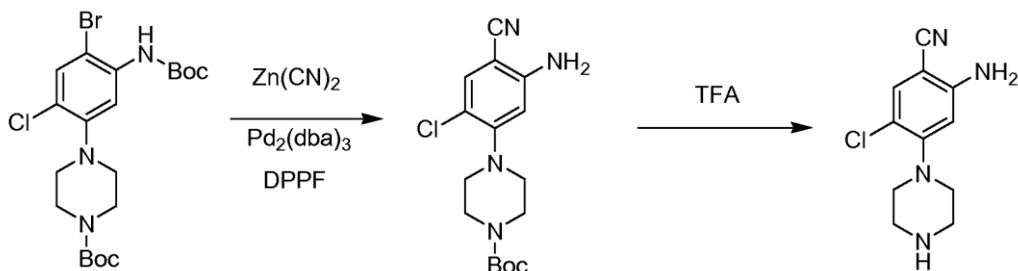


5 **Etapa O1:** Una mezcla de 4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)anilina (1,4 g, 5,45 mmol, preparada como se describe en [El-Abadelah, M. M.; Nazer, M. Z.; El-Abadla, N. S.; Awadallah, A. M. Asian Journal of Chemistry 1999, 11(4), 1463-1468.]), dicarbonato de di-terc-butilo (1,190 g, 5,45 mmol), y trietilamina (0,552 g, 5,45 mmol) en DCM (50 ml) se agito por 2h. Después el solvente se removió, la mezcla se purifico por columna en gel de sílice con EtOAc al 2 % en DCM dio 4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,8g, 91 %). ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): 58,16(1H,s), 6,22(1H,s), 3,61 (4H, m), 3,09(4H,m), 1,49(9H,s).

15 **Etapa O2:** Una mezcla de 4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2g, 3,36 mmol), cloruro de 4-(N,N-dimetilamino)benzoilo (803 mg, 4,37 mmol), BEMP (1846 mg, 6,73 mmol), y DMAP (411 mg, 3,36 mmol) en DCE (Volumen: 15 ml) se calentó a 85 °C por 4h. Se enfrió y se trató con unas pocas gotas de piperidina por 1h. Después, el solvente se removió y la mezcla se diluyo con MeOH, se formo un precipitado anaranjado. La filtración y lavado con MeOH dio 4-(2-cloro-5-(4-(dimetilamino)benzamido)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2g, 2,381 mmol, 70,8 % de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): 511,53 (1H,s), 8,82(1H,s), 8,31(1H,s), 7,89(2H, d, J=8,85 Hz), 6,74 (1H, d, J=8,85 Hz), 3,64 (4H, m), 3,27(4H,m), 3,09(6H,s), 1,50(9H,s).

20 **Etapa O3:** Se agito 4-(2-cloro-5-(4-(dimetilamino)benzamido)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2g, 2,381 mmol) en TFA/DCM (50 %, 10 ml) por 1h. Después, el solvente se removió y el residuo se seco a vacío para dar el compuesto del título como su sal de TFA (1,5g, 2,374 mmol, 100 %). ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): 510,74 (1H,s), 8,89 (2H,s), 7,81 (2H,d,J=8,85 Hz), 6,81 (2H,d,J=8,85 Hz), 3,35 (8H, m), 3,03 (6H,s).

25

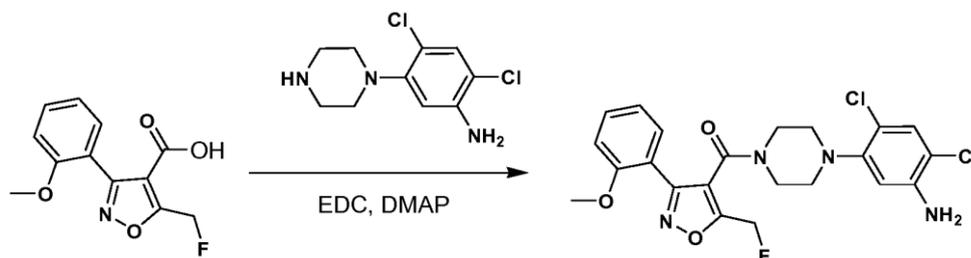
Preparación P. 2-amino-5-cloro-4-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)benzonitrilo

- 5 **Etapa P1:** A una mezcla de 4-(4-bromo-5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-clorofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,11 g, 2,26 mmol, obtenida vía la **Etapa N1** de la **Preparación N**) y dicianozinc (159 mg, 1,36 mmol), se agrego DMF (22 ml) y agua (0,30 ml). Se burbujeo nitrógeno en la mezcla por 5 min., seguido por la adición de Pd₂(dba)₃ (2,69 mg, 2,94 μmol) y DPPF (2,0 mg, 3,61 μmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C por 4 horas. El producto se purifico por cromatografía instantánea (EtOAc/DCM, gradiente 5 %-10 %) para dar 0,35 g del compuesto del título (EtOAc/DCM al 5 %, R_f 0,31). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,35 (1H, s), 6,28 (1H, s), 4,38 (2H, s), 3,60 (4H, t, J= 5,0 Hz), 3,03 (4H, t, J= 5,0 Hz), 1,49 (9H, s).

- 10 **Etapa P2:** Una solución de 4-(5-amino-2-cloro-4-cianofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 0,042 mmol) y TFA (0,2 ml, 2,60 mmol) en DCM (0,2 ml) se agito a temperatura ambiente por una hora. El solvente se evaporo al vacío para dar el producto. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,37 (1H, s), 6,54 (1H, s), 3,39 (4H, t, J= 5,0 Hz), 3,31 (4H, m).

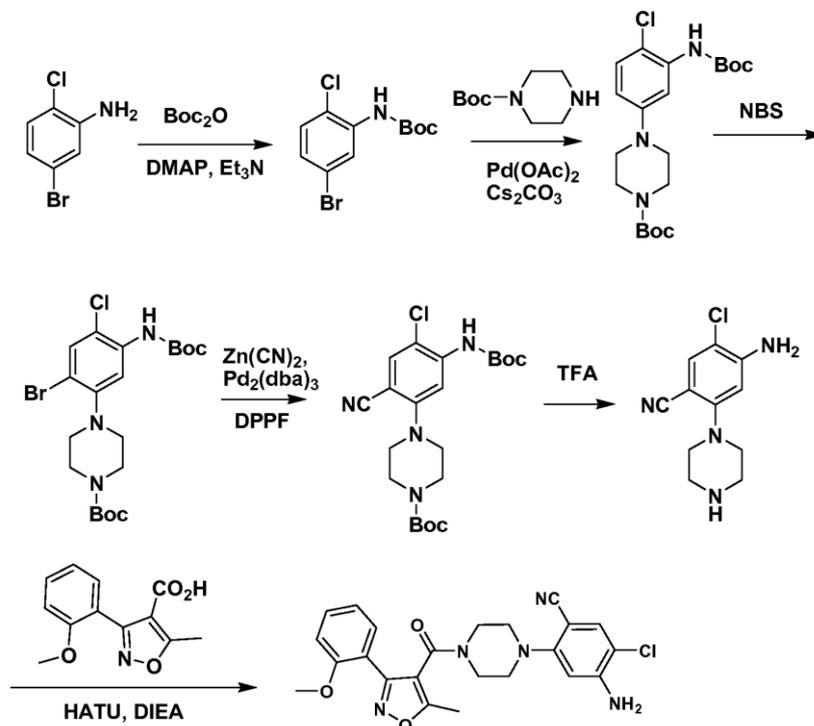
- 20 **Etapa P3:** La mezcla de reacción del ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (10,00 mg, 0,043 mmol), 2-amino-5-cloro-4-(piperazin-1-il)benzonitrilo, 2 TFA (16,6 mg, 0,036 mmol), EDC (9,59 mg, 0,050 mmol) y DMAP (8,73 mg, 0,071 mmol) en DCM (1 ml) se agito a temperatura ambiente durante la noche. El producto se purifico por HPLC preparativa (TFA MeOH 0,1 %/H₂O) para dar 11 mg (52 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,59 (1H, dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 1,8 Hz), 7,52-7,46 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,13-6,97 (2H, m), 6,06 (1H, s), 3,84 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,25 (2H, s), 2,98 (2H, s), 2,57 (3H, s), 2,43 (2H, s).

- 25 **Preparación Q. (4-(5-amino-2,4-diclorofenil)piperazin-1-il)(5-(fluorometil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol-4-il)metanona**



- 30 La preparación Q se sintetizo por analogía a la **Etapa M5** de la **Preparación M**, sustituyendo la Preparación K por ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,60-7,51 (2H, m), 7,20-7,07 (3H, m), 6,41 (1H, s), 5,57 (2H, d, J= MA Hz), 3,82 (3H, s), 3,75 (2H, m), 3,24 (2H, m), 2,89 (2H, m), 2,36 (2H, m).

Preparación R. 4-amino-5-cloro-2-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)benzonitrilo



5 **Etapa R1:** A 5-bromo-2-cloroanilina (2,917 g, 14,13 mmol) en DCM (15 ml) se agrego trietilamina (5,91 ml, 42,4 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C, y se agrego dicarbonato de di-terc-butilo (3,94 ml, 16,95 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agrego DMAP (1,726 g, 14,13 mmol). Se observaron burbujeo violento y precipitado dentro del primer minuto. La mezcla de reacción se agito a TA por 16 horas. El producto se purifico por cromatografía instantánea (DCM/Hexanos 1:1, Rf 0,61) para dar 4,21 g (97 % de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (1H, dd, J1 = 8,5 Hz, J2 = 2,5 Hz), 6,99 (1H, s), 1,55 (9H, s).

15 **Etapa R2:** La mezcla de reacción de 5-bromo-2-clorofenilcarbamato de terc-butilo (0,598 g, 1,951 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,727 g, 3,90 mmol), diacetoxipaladio (0,055 g, 0,244 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,121 g, 0,195 mmol) y carbonato de cesio (0,794 g, 2,438 mmol) en tolueno (15 ml) se agito a 110 °C durante la noche. Se agrego agua (150 ml), después la mezcla de reacción se enfrió a TA y el producto se extrajo con DCM (3 X 120 ml). El producto se purifico por cromatografía instantánea (EtOAc/DCM al 5 %, Rf 0,45) para dar 0,56 g (69 % de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,87 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, s), 6,52 (1H, dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,8 Hz), 3,57 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,15 (4H, t, J = 5,3 Hz), 1,54 (9H, s), 1,49 (9H, s).

25 **Etapa R3:** La mezcla de reacción de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-clorofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 0,461 mmol) y NBS (82 mg, 0,461 mmol) en DCM (4 ml) y MeOH (2 ml) se agito a temperatura ambiente por una hora. Solvente se evaporo y el producto se purifico por cromatografía instantánea (EtOAc/DCM al 5 %) para dar 216 mg (95 % de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,99 (1H, s), 7,53 (1H, s), 6,94 (1H, s), 3,61 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,00 (4H, t, J = 4,9 Hz), 1,54 (9H, s), 1,49 (9H, s).

30 **Etapa R4:** Se siguió el procedimiento como se describió en [Maligres, P. E. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 8193-8195.]. El producto se purifico por HPLC preparativa (TFA MeOH al 0,1 %/H₂O) para dar 60 mg (42 % de rendimiento). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,42 (1H, s), 6,45 (1H, s), 3,63-3,53 (4H, m), 3,05 (4H, t, J = 5,0 Hz), 1,48 (9H, s).

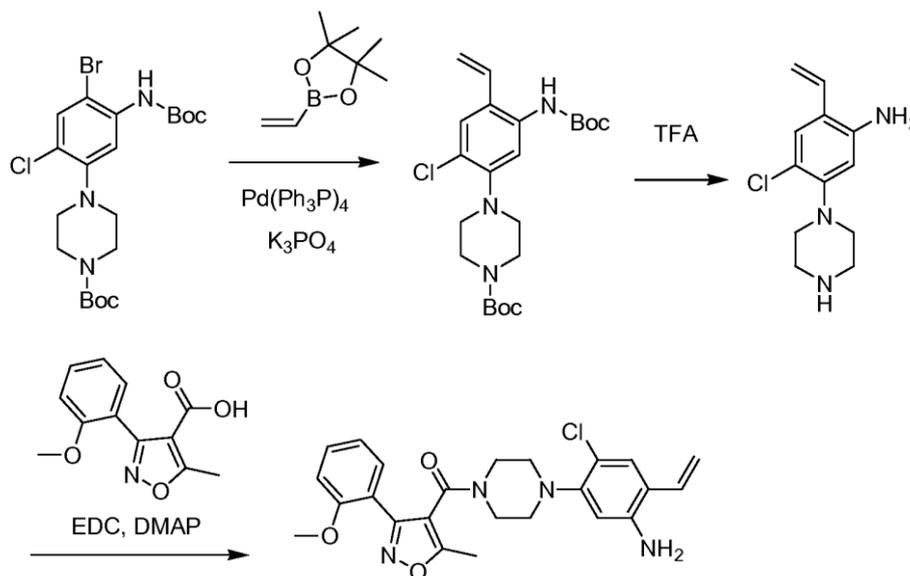
35 **Etapa R5:** La solución de 4-(5-amino-4-cloro-2-cianofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (144 mg, 0,428 mmol) y TFA (2 ml, 26,0 mmol) en DCM (2 ml) se agito a temperatura ambiente por una hora. El solvente se evaporo al vacío para dar el producto. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,47 (1H, s), 6,53 (1H, s), 3,42-3,37 (4H, m), 3,37-3,32 (4H, m).

40 **Etapa R6:** A una mezcla de ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (25,09 mg, 0,108 mmol), 4-amino-5-cloro-2-(piperazin-1-il)benzonitrilo, 2 TFA (50 mg, 0,108 mmol) y HATU (49,1 mg, 0,129 mmol) en NMP (1,5 ml) se agrego DIEA (0,045 ml, 0,258 mmol). La mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente durante la noche.

El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (TFA MeOH al 0,1 %/H₂O) para dar 20 mg (41 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,58 (1 H, dd, J=7,5, 1,5 Hz), 7,46 (1 H, td, J=7,9, 1,8 Hz), 7,41 (1 H, s), 7,07 (1 H, t, J=7,5 Hz), 6,98 (1 H, d, J=8,3 Hz), 6,09 (1 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,23 (2 H, s a), 3,01 (2 H, s a), 2,57 (3 H, s), 2,50 (2 H, s a).

5

Preparación S. (4-(5-amino-2-cloro-4-vinilfenil)piperazin-1-il)(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona

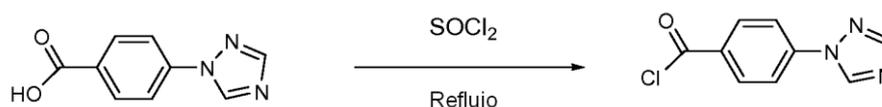


10 **Etapa S1:** Se disolvió 4-(4-bromo-5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-clorofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (162 mg, 0,330 mmol), obtenido vía la **Etapa N1** de la **Preparación N** en DMF (4 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml, seguido por la adición de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (50,8 mg, 0,330 mmol) y fosfato de tripotasio (0,495 ml, 0,990 mmol). Se burbujeo nitrógeno a través de la solución por 10 min. Se agrego Pd(Ph₃P)₄ (19,07 mg, 0,017 mmol) y la mezcla de reacción se agito a 85 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, 15 seguido por la adición de 30 ml de agua. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). El extracto combinado se seco sobre sulfato de sodio anhidro, el cual se removió por filtración. El producto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/DCM al 5 %, R_f 0,67) para dar 75 mg (52 % de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,63 (1H, s), 7,37 (1H, s), 6,68 (1H, dd, J₁ = 17,3 Hz, J₂ = 1 1,0 Hz), 6,42 (1H, s), 5,60 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,39 (1H, d, J = 1 1,0 Hz), 3,60 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,03 (4H, t, J = 5,0 Hz), 1,52 (9H, s), 1,49 (9H, s).

25 **Etapa S2:** Se trató 4-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-cloro-4-vinilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo con 1:1 mezcla de ácido trifluoroacético y DCM a temperatura ambiente por una hora para dar el producto desprotegido. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,61 (1H, s), 6,94 (1H, s), 6,80 (1H, dd, J₁ = 17,3 Hz, J₂ = 11,0 Hz), 5,76 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,42 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,41 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,31 (4H, m).

30 **Etapa S3:** A la mezcla de ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (0,182 g, 0,779 mmol), 4-cloro-5-(piperazin-1-il)-2-vinilanilina, 2 TFA (0,279 g, 0,599 mmol) y HATU (0,296 g, 0,779 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se agrego NMP (5,5 ml) y trietilamina (0,145 g, 1,438 mmol). La solución resultante se agito a temperatura ambiente por 13 horas. Se agregaron agua (50 ml) y DCM (50 ml) a la mezcla de reacción y las dos fases se separaron en un embudo separador. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 40 ml). El solvente se evaporó por rotoevaporador. El producto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua -10 nM acetato de amonio) para dar 0,146 g (54 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,58-7,48 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,18-7,06 (2H, m), 6,74 (1H, dd, J₁ = 17,3 Hz, J₂ = 1 1,0 Hz), 6,28 (1H, s), 5,50 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,17 (1H, d, J = 1 1,0 Hz), 3,81 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,24 (2H, s), 2,89 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,35 (2H, s).

Preparación T. cloruro de 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoilo

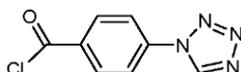


40

Ácido 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoico (100 mg, 0,529 mmol) en dicloruro sulfuroso (2 ml) se sometió a reflujo a 110 °C por 2h. Después, se removió el exceso de SOCl₂, el residuo se seco al vacío para dar cloruro de 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoilo (110 mg, 0,529 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco, el cual se uso en reacciones subsecuentes sin purificación adicional.

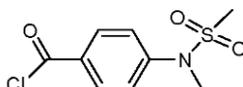
5

Preparación U. cloruro de 4-(1H-tetrazol-1-il)benzoilo



10 El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación T**.

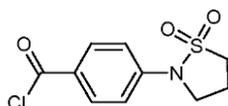
Preparación V. cloruro de 4-(N-metilmetilsulfonamido)benzoilo



15

El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación T**.

Preparación W. cloruro de 4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)benzoilo

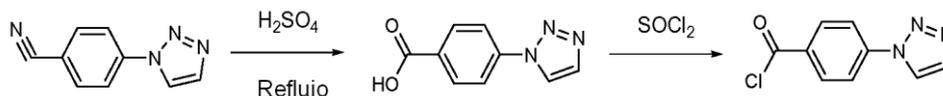


20

El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación T**.

Preparación X. cloruro de 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoilo

25

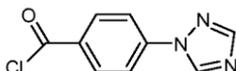


Etapla X1: 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo (200 mg, 1,175 mmol, preparado como se describió en WO 2006/067462 PCT/GB2005/005007 Página 57) en ácido sulfúrico (3 ml, 0,00 μmol)(50 %, 3 ml) se sometió a reflujo a 120 °C por 4h. Se enfrió, se diluyo con agua y se ajusto el pH a 4 con NaOH y Na₂CO₃, después se extrajo con acetato de etilo. Después el solvente se removió, se obtuvo un sólido blanco ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (180 mg, 0,952 mmol, 81 % de rendimiento). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8,80 (1H,s), 8,13 (2H,d,J=8,55 Hz), 8,01 (2H,d,J=8,55 Hz), 7,98 (H, s).

30

35 **Etapla X2:** El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación T**.

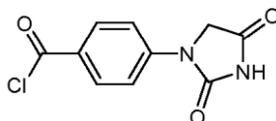
Preparación Y. cloruro de 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoilo



40

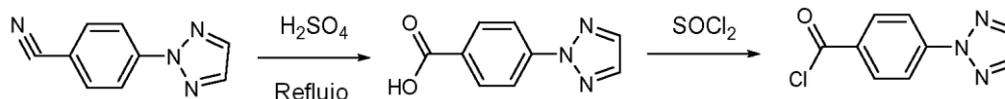
El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación T**.

Preparación Z. cloruro de 4-(2,4-dioximidazolidin-1-il)benzoilo



45

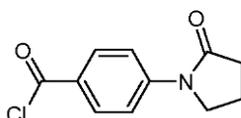
El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación T**.

Preparación AA. cloruro de 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoilo

5 **Etapa AA1:** 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo (170 mg, 0,999 mmol, preparado como se describió en WO 2006/067462 PCT/GB2005/005007 Página 57) en ácido sulfúrico (1g, 5,10 mmol)(50 %, 5 ml) se sometió a reflujo a 120 °C en baño de aceite por 4h. La mezcla se enfrió y se vertió en agua y el pH se ajusto a 3-4 con NaOH y Na₂CO₃. Se formo un precipitado blanco. Se extrajo con acetato de etilo y se drenó para dar el compuesto del título (170 mg, 0,899 mmol, 90 % de rendimiento). ¹H-RMN (CD₃OD-d₄ 500 MHz): δ 8,18 (4H,d,J=1,22 Hz), 7,89 (2H,s).

10

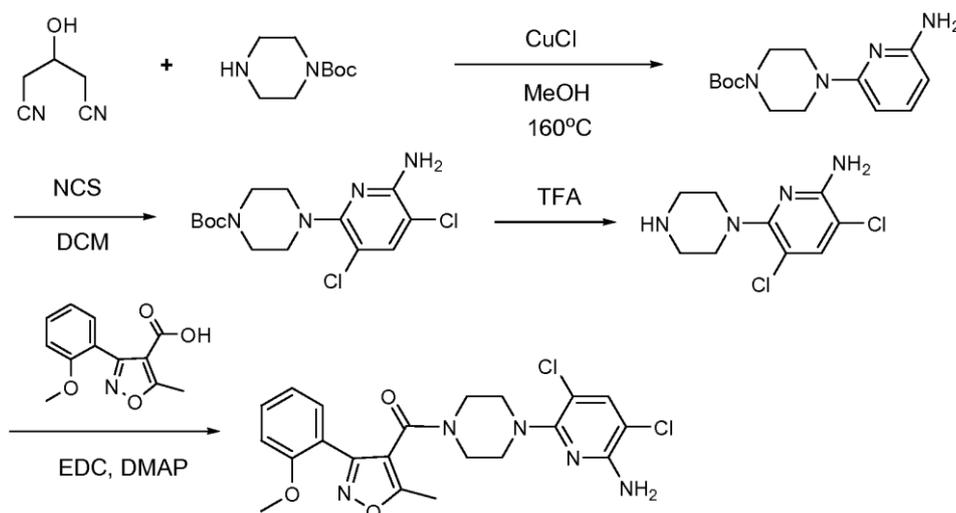
Etapa AA2: El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación T**.

Preparación AB. cloruro de 4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoilo

15

A una suspensión de ácido 4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoico (19,94 mg, 0,097 mmol) en DCM (5 ml) se agrego cloruro de oxalilo (solución 2M en DCM, 0,058 ml, 0,117 mmol) y 2 gotas de DMF. La mezcla resultante se agito a t.a por 1hr, después se concentro al vacío. El residuo (sólido blancuzco) se uso en reacciones subsecuentes sin purificación adicional.

20

Preparación AC: 4-(6-amino-3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il)(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona

25

30 **Etapa AC1:** Una mezcla de 3-hidroxipentandinitrilo (2555 mg, 23,20 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4322 mg, 23,20 mmol), y cloruro de cobre(I) (150 mg, 1,515 mmol) en MeOH (9,5 ml) se calentó a 160 °C en un tubo sellado por 1,5h. Se diluyo con MeOH y se filtro a través de celite para remover el CuCl. Lo filtrado se concentro y el residuo se purifico por columna en gel de sílice con DCM, después EtOAc/DCM al 3 % para dar un sólido blanco, 4,4'-(piridina-2,6-diil)dipiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5g, 5,59 mmol, 24,07 % de rendimiento). Se encendió con EtOAc/DCM al 10 % para dar 4-(6-aminopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite. (1,8g, 6,47 mmol, 27,9 % de rendimiento). ¹H-RMN (CD₃OD-d₄, 500 MHz): δ 7,67 (1H, t, J=8,55 Hz), 6,21 (1H, d, J=2,75 Hz), 6,19 (1H, d, J=2,75 Hz), 3,49 (4H,m), 3,31 (4H,m), 1,49 (9H,s).

35

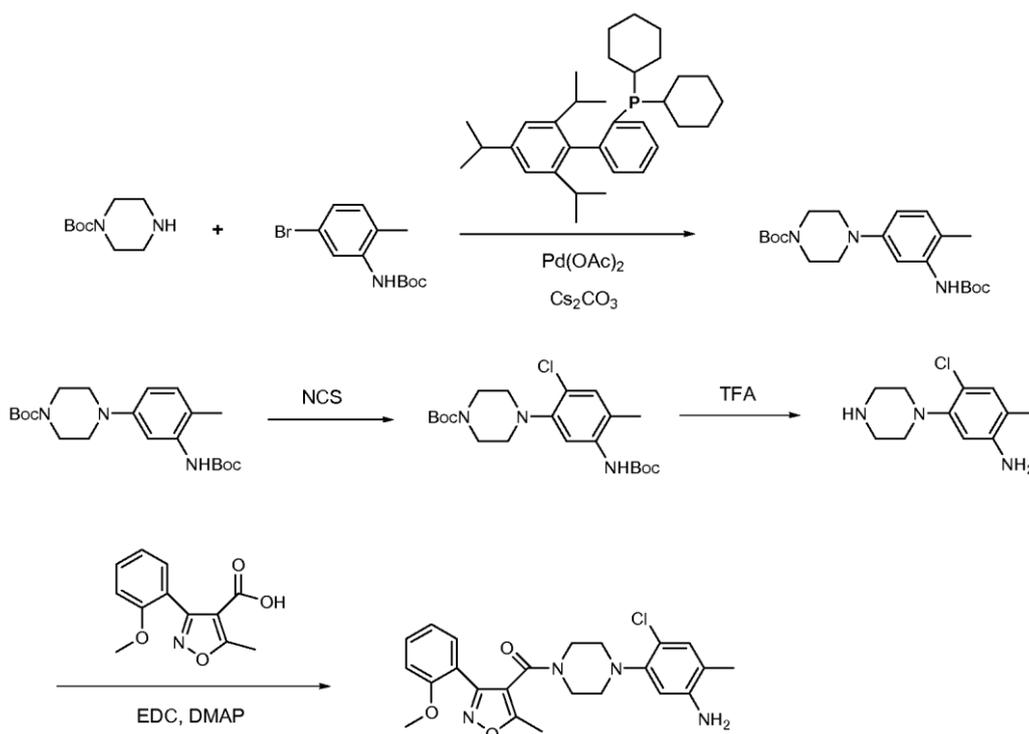
40 **Etapa AC2:** Una mezcla de 4-(6-aminopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 1,150 mmol) y NCS (307 mg, 2,299 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml)/CH₂Cl₂ (5,00 ml) se sometió a reflujo a 40 °C por 2h. La purificación en columna de gel de sílice con DCM, después EtOAc al 2 % en DCM dio 4-(6-amino-3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,305 mmol, 26,5 % de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,39 (1H,s), 4,71 (2H, s), 3,53(4H, m), 3,21(4H, m), 1,47(9H,s).

40

Etapa AC3: Se trató 4-(6-amino-3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,305 mmol) con TFA/DCM al 50 % por 1h, después se drenó y se secó a vacío para dar 3,5-dicloro-6-(piperazin-1-il)piridin-2-amina (110 mg, 0,305 mmol). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD-d}_4$, 500 MHz): δ 7,51 (1H,s), 3,51(4H,m), 3,31(4H,m).

5 **Etapa AC4:** Una mezcla de ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-carboxílico (71,0 mg, 0,305 mmol, Preparación A), 3,5-dicloro-6-(piperazin-1-il)piridin-2-amina (110 mg, 0,305 mmol) EDC (76 mg, 0,396 mmol), y DMAP (112 mg, 0,914 mmol) en DCM (2 ml) se agitó por 3h a TA. La purificación por HPLC dio el compuesto del título (91 mg, 0,193 mmol, sólido blanco, 63,3 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,58(1H, d, $J=7,53$ Hz), 7,46 (1H,t, $J=7,53$ Hz), 7,43 (1H,s), 7,06(1H,t, $J=7,53$ Hz), 6,99(1H, d, $J=8,28$ Hz), 3,80(3H, s), 3,78(2H,m), 3,23(4H,m), 2,72(2H, s), 2,56(3H,s).

Preparación AD: (4-(5-amino-2-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-il)(3-(2-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il)metanona



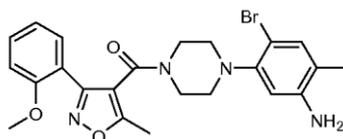
15
20 **Etapa AD1:** Una mezcla de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,47 g, 29,4 mmol), 5-bromo-2-metilfenilcarbamato de terc-butilo (2,8 g, 9,78 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,233 g, 0,489 mmol), diacetoxipaladio (0,066 g, 0,294 mmol), y Reactivo 5 (9,56 g, 29,4 mmol) (Cs_2CO_3) en tolueno (45 ml) se calentó a 100-110 °C por 2 días. Después el solvente se removió, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Después se removió el EtOAc, el residuo se purificó por columna con DCM, después EtOAc/DCM(2 %) para dar 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5g, 6,39 mmol, 65,3 % de rendimiento, sólido blanco). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,57(1H, s), 7,00(1H,d, $J=8,55$ Hz), 6,55 (1H,d, $J=8,24$ Hz), 6,31(1H, s), 3,56(4H,m), 3,09 (4H,m), 2,15(3H, s), 1,52(9H,s), 1,48(9H,s).

25
30 **Etapa AD2:** Una mezcla de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,255 mmol) y NCS (37,5 mg, 0,281 mmol) en DCM (2 ml) se agitó durante la noche. La purificación por HPLC dio 4-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo, TFA (100 mg, 0,185 mmol, 72,5 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,65(1H, s), 7,13(1H,s), 6,32(1H, s), 3,59(4H,m), 2,99 (4H,m), 2,16(3H, s), 1,52(9H,s), 1,48(9H,s).

35 **Etapa AD3:** 4-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo, TFA (100 mg, 0,185 mmol) se trató con TFA/DCM al 50 % por 1h. Después el solvente se removió, el residuo se secó al vacío.
Etapa AD4: El compuesto del título se preparó por analogía a la Preparación L, sustituyendo el producto de la Etapa AD3 por 4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)anilina. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8,25 (2H,s), 7,50(1H, dd, $J=7,63$ Hz, 1,53 Hz), 7,41 (1H,td, $J=8,24$ Hz, 1,53 Hz), 7,13 (1H,s), 7,01(1H,t, $J=7,63$ Hz), 6,94(1H, d, $J=8,55$ Hz), 6,66 (1H,s), 3,77(2H, s), 3,74(3H,s), 3,20(2H,s), 2,85(2H, s), 2,49(3H,s), 2,37(2H, s), 2,15(3H,s).

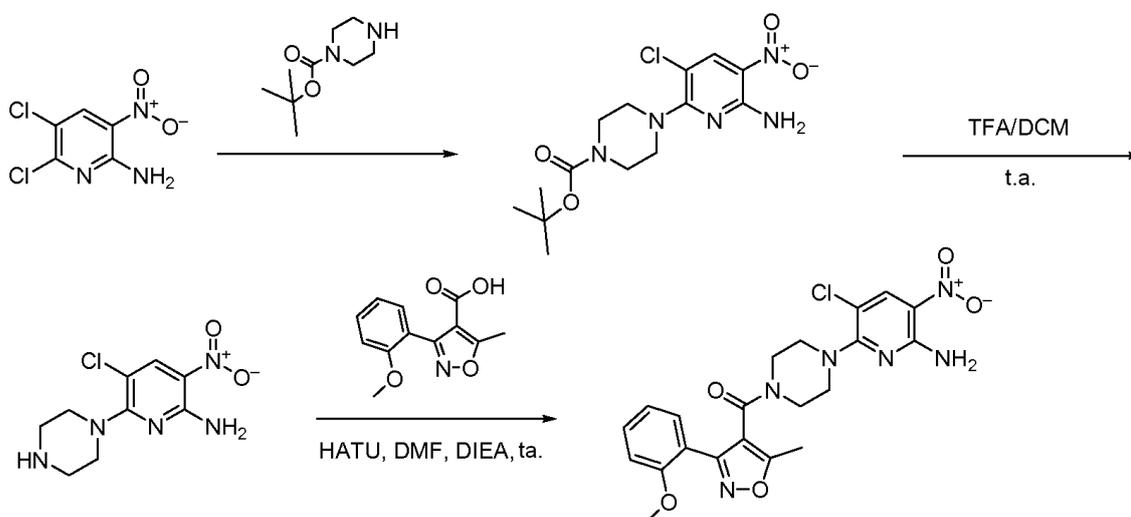
40

Preparación AE. (4-(5-amino-2-bromo-4-metilfenil)piperazin-1-il)(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona



5 Preparada por analogía a la **Preparación AD**, sustituyendo NBS por NCS en la **Etapa AD2**. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 8,44 (2H,s), 7,47(1H, dd, J=7,63 Hz, 1,53 Hz), 7,40(1H,td, J=8,24 Hz, 1,53 Hz), 7,35 (1H,s), 6,98(1H,t,J=7,63 Hz), 6,94(1H, d, J=8,55 Hz), 6,76 (1H,s), 3,74(2H, s), 3,72(3H,s), 3,20(2H,s), 2,83(2H, s), 2,46(3H,s), 2,36(2H, s), 2,16(3H,s).

10 **Preparación AF. (4-(6-amino-3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-il)(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona**



15 **Etapa AF1:** A una mezcla de 5,6-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (40 mg, 0,192 mmol, preparada como se describe en: [Micheli, F.; Cugola, A.; Donati, D.; Missio, A.; Pecunioso, A.; Reggiani, A.; Tarzia, G. *Bioorg. Med. Chem.*, 1997, 5(12), 2129.]) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (43,0 mg, 0,231 mmol) se agrego CH₂Cl₂ (5 ml) seguido por DIEA (0,050 ml, 0,288 mmol). La mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente por 3 h. El solvente se evaporo bajo presión reducida y el producto se uso directamente por siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (1 H, s), 3,64 - 3,71 (4 H, m), 3,57 (4 H, s a), 1,50 (9 H, s).

20

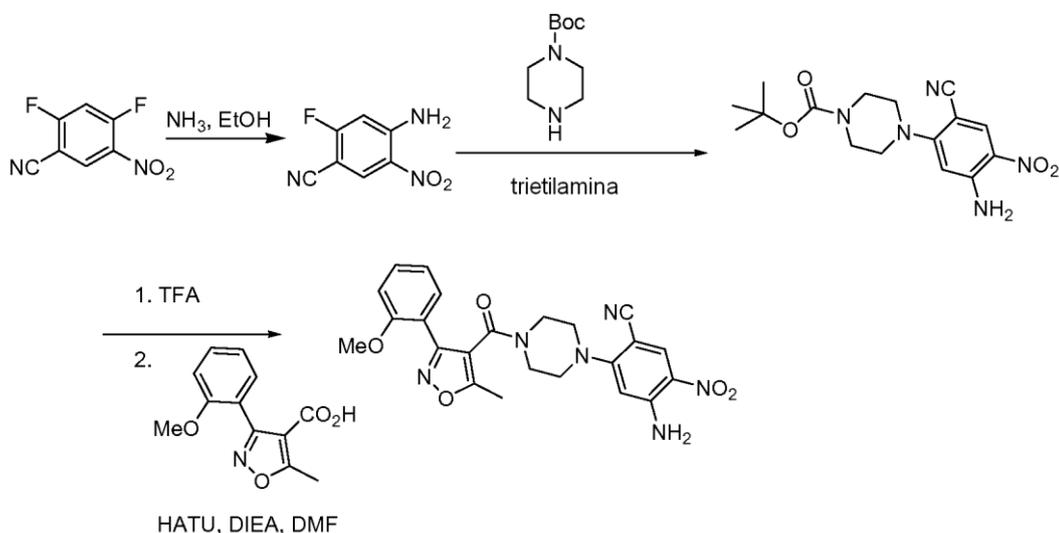
Etapa AF2: Se trato 4-(6-amino-3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de t-butilo (0,192 mmol) con TFA 50 % en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente por ½ h. El solvente se evaporo y el residuo se seco bajo bomba a vacío para dar 5-cloro-3-nitro-6-(piperazin-1-il)piridin-2-amina, Sal TFA. LCMS - Fenomenex Luna C18 3,0 x 50 mm S 10, 0 a 100 % de B sobre el gradiente de 2,0 minutos, tiempo de espera 1 minuto, A = acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 %, B = acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Relación de flujo: 4 ml/min. Tiempo de retención: 0,630 min, m/e 258,02 (M+1)⁺.

25

Etapa AF3: A una solución de 5-cloro-3-nitro-6-(piperazin-1-il)piridin-2-amina, TFA (0,192 mmol) en DMF (2 ml) se agrego DIEA (0,134 ml, 0,768 mmol), ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (44,8 mg, 0,192 mmol) y HATU (73,0 mg, 0,192 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se purifico por HPLC preparativa para proporcionar 69 mg (73,7 % por 3 etapas) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,25 (1 H, s), 7,58 (1 H, dd, J=7,5, 1,7 Hz), 7,52 - 7,39 (1 H, m), 7,08 -7,06 (1 H, m), 6,97 (1 H, d, J=7,9 Hz), 3,79 (3 H, s), 3,72 (2 H, s a), 3,55 (2 H, s a), 3,16 (2 H, s a), 2,98 (2 H, s a), 2,55 (3 H, s).

30

35

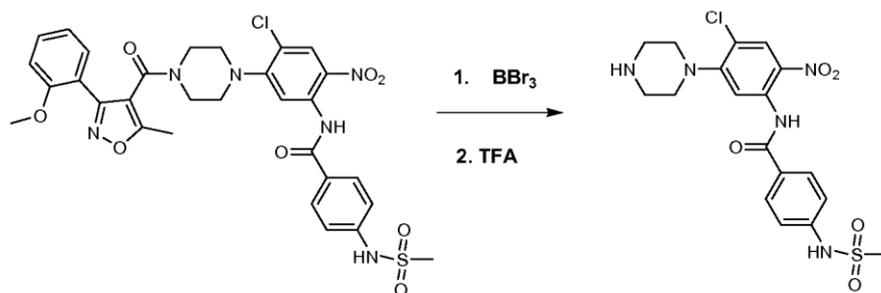
Preparación AG. 4-amino-2-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-5-nitrobenzonitrilo

5 **Etapa AG1:** A una mezcla de 2,4-difluoro-5-nitrobenzonitrilo (2 g, 10,86 mmol, preparada como se describe en: [Ohmori, J.; Sakamoto, S. et. al. J. Med. Chem., 1994, 37(4),467-475.]) en etanol (1,25 ml), se agrego amoníaco (6,25 ml, 10,86 mmol) a t.a. La mezcla se agito durante la noche. Se filtro para recolectar lo precipitado, se lavo con H₂O (3x). Lo sólido se seco al vacio por 24 hrs para proporcionar 1,9g de 4-amino-2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (1,8 g, 9,44 mmol, 87 % de rendimiento), el cual se uso en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H-RMN (CD₃OD, 500 MHz): δ 8,55 (1H, s), 6,82 (1H, s). m/e(M+H): 182,1.

15 **Etapa AG2:** A una solución de 4-amino-2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (132 mg, 0,730 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (136 mg, 0,730 mmol) en DMF (3 ml), se agrego trietilamina (0,102 ml, 0,730 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un reactor de Microondas por 50 min, se enfrió a t.a., se purifico por prep-HPLC para proporcionar 4-(5-amino-2-ciano-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,328 mmol, 44,9 % de rendimiento). ¹H-RMN (CD₃OD, 500 MHz): δ 8,42 (1H, s), 6,45 (1H, s), 3,65-3,61(4H,m), 3,28-3,25(4H,m), 1,51(9H,s). m/e(M+H): 348,3.

20 **Etapa AG3:** Se preparo 4-amino-5-nitro-2-(piperazin-1-il)benzonitrilo por analogía a la Etapa AF2 de la Preparación AF, sustituyendo 4-(5-amino-2-ciano-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo por 4-(6-amino-3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de t-butilo.

25 **Etapa AG4:** El compuesto del título se preparó por analogía a la Etapa AF3 de la Preparación AF, sustituyendo 4-amino-5-nitro-2-(piperazin-1-il)benzonitrilo por 5-cloro-3-nitro-6-(piperazin-1-il)piridin-2-amina. ¹H-RMN (CD₃OD, 500 MHz): δ 8,38 (1H, s), 7,57-7,52(2H, m), 7,17-7,11(2H, m), 6,27 (1H, s), 3,80(3H, s), 3,37(4H, br. S), 3,25-3,19(4H, m), 2,53(3H, s). m/e(M+H): 463,1.

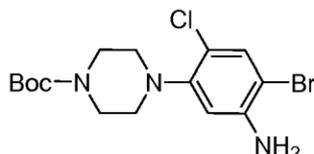
Preparación AH. N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida

30 **Etapa AH1:** Se preparo N-(4-Cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida como se describió en el Ejemplo 50. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,56 (1 H, s), 8,56 (1 H, s), 8,29 (1 H, s), 7,99 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,59 (1 H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,45 - 7,52 (1 H, m), 7,36 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,19 (1 H, s), 7,11 (1 H, t, J=7,5 Hz), 7,02 (1 H, d, J=8,3 Hz), 3,83 (5 H, s), 3,34 - 3,15 (4 H, m), 3,13 (3 H, s), 2,59 (5 H, s).

Etapa AH2: N-(4-Cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida se trató con tribromuro de boro como se describió en el Ejemplo 117. El producto crudo (140 mg) se trató con ácido trifluoroacético 0,8 M en DCM (4,0 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó al vacío y el producto se purificó por HPLC preparativa (TFA MeOH al 0,1 %/H₂O) para dar 53 mg (55 % de rendimiento) del compuesto del título.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 7,98 (2 H, d, J=8,9 Hz), 7,41 (2 H, d, J=8,9 Hz), 3,48 - 3,53 (4 H, m), 3,42 - 3,48 (4 H, m), 3,08 (3 H, s).

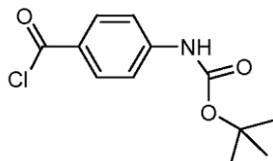
Preparación AI. 4-(5-amino-4-bromo-2-clorofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



A la solución de 2-bromo-4-cloro-5-(piperazin-1-il)anilina, 3 TFA (128 mg, 0,202 mmol, preparada como se describe en la Etapa N2 de la Preparación N) y DIEA (0,106 ml, 0,607 mmol) en DCM (4,5 ml) se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (0,047 ml, 0,202 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por una hora. El solvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía instantánea (éter 10 %/DCM, R_f 0,6) para dar 55 mg (70 % de rendimiento).

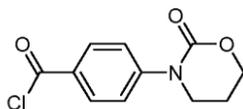
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,40 (1 H, s), 6,41 (1 H, s), 4,05 (2 H, s a), 3,54 - 3,63 (4 H, m), 2,88 - 2,98 (4 H, m), 1,49 (9 H, s).

Preparación AJ. 4-(clorocarbonil)fenilcarbamato de terc-butilo



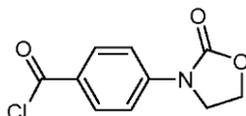
El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación AB**.

Preparación AK cloruro de 4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)benzoilo



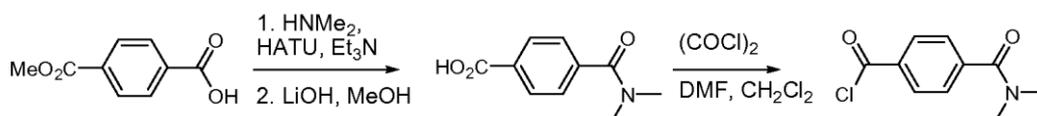
El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación AB**.

Preparación AL. cloruro de 4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoilo



El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación AB**.

Preparación AM. cloruro de 4-(dimetilcarbamoil)benzoilo



Etapa AM1: A una solución de ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (100 mg, 0,555 mmol) en THF (5 ml) se agregó HATU (211 mg, 0,555 mmol), dimetilamina (0,278 ml, 0,555 mmol) y trietilamina (0,077 ml, 0,555 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. por 4 hrs. Se evaporó para remover el solvente. El residuo se disolvió en EtOAc (10 ml), se

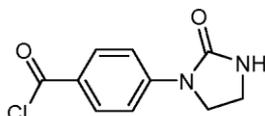
lavo con agua(3x), salmuera. Se seco (Na_2SO_4), y se evaporo para proporcionar 4-(dimetilcarbamoil)benzoato de metilo (100 mg, 0,458 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD 500 MHz): δ 8,10 (1H, d, $J=6,4$ Hz), 7,55 (1H,d, $J=6,4$ Hz), 3,94 (3H,s), 3,13(3H,s), 2,99(3H, s). m/e (M+H): 208,1

- 5 **Etapa AM2:** A una solución de 4-(dimetilcarbamoil)benzoato de metilo (100 mg, 0,483 mmol, crudo de la preparación anterior) en MeOH (4 ml), se agrego LiOH (1 ml, 3,00 mmol). La mezcla se agito a t.a por 1,5hrs. Se evaporo para remover el solvente. El residuo se disolvió en agua (3 ml), se neutralizo con HCl 6M a pH=3, se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se seco (Na_2SO_4) y se evaporo para proporcionar ácido 4-(dimetilcarbamoil)benzoico (64 mg, 0,315 mmol, 65,2 % de rendimiento) como un sólido, el cual se uso por la siguiente reacción directamente.

Etapa AM3: El compuesto del título se preparó del producto de Etapa AM2 por analogía a la **Preparación AB**.

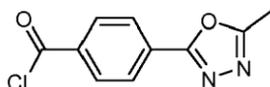
Preparación AN. cloruro de 4-(2-oxoimidazolidin-1-il)benzoilo

15



El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación AB**.

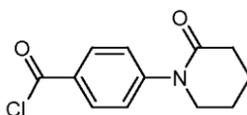
- 20 **Preparación AO. cloruro de 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoilo**



El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación T**.

25

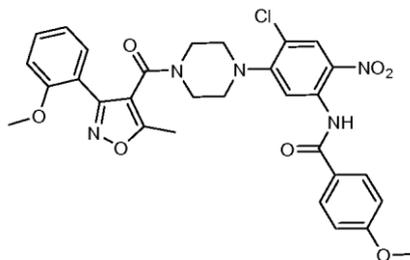
Preparación AP. cloruro de 4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoilo



- 30 El compuesto del título se preparó por analogía a la **Preparación AB**.

Ejemplo 1

- 35 **N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-metoxibenzamida**

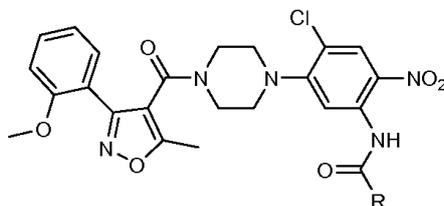


- Una mezcla de (4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona (16 mg, 0,034 mmol, **Preparación L**), cloruro de 4-metoxibenzoylo (12 mg, 0,068 mmol), DMAP (6 mg, 0,034 mmol), y BEMP (19 mg, 0,068 mmol) en DCE (1 ml) se calentó a 80 °C por 3h. Se enfrió a TA, la mezcla se trató con piperidina (0,3 ml) por 1h y se concentro al vacío. La purificación por HPLC dio el compuesto del título (15,7 mg, 0,025 mmol, 74,9 % de rendimiento).

- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 11,54 (1H,s), 8,59 (1H,s), 8,28 (1H,s), 7,96(2H, d, $J=8,85$ Hz), 7,59 (1H, d, $J=7,63$ Hz), 7,50 (1H,t, $J=8,53$ Hz), 7,13 (1H,t, $J=8,53$ Hz), 7,04 (3H, m), 3,91 (3H, s), 3,83(2H, s), 3,82(3H, s), 3,53(2H,s), 3,27(2H, s), 3,18(2H, s), 2,59(3H, s). HPLC/MS (Método I): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 606; R_t = 1,74 min.

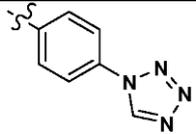
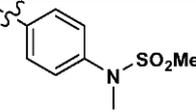
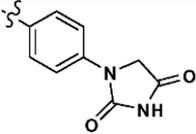
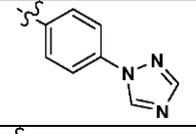
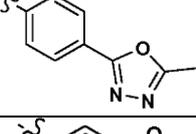
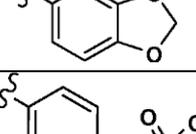
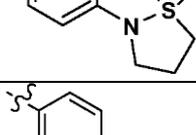
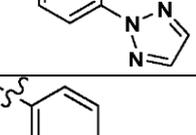
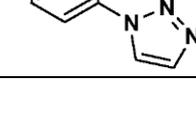
45

Ejemplos 2-40

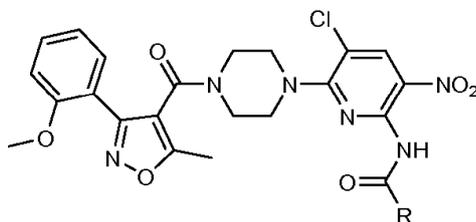


- 5 Los Ejemplos 2-40 se sintetizaron por analogía al Ejemplo 1, sustituyendo la Preparación del Cloruro del ácido por cloruro de 4-metoxibenzoilo.

| Ejemplo | R | Preparación de Cloruro del ácido | MH ⁺ | RT | Método LC/MS |
|---------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------|------|--------------|
| 2 | fenilo | Comercial | 598 (MNa ⁺) | 1,71 | |
| 3 | 4-clorofenilo | Comercial | 610 | 1,83 | |
| 4 | tiofen-2-ilo | Comercial | 604 (MNa ⁺) | 1,66 | |
| 5 | tiazol-2-ilo | Comercial | 583 | 1,38 | |
| 6 | ciclopentilo | Comercial | 568 | 1,48 | |
| 7 | pirid-2-ilo | Comercial | 577 | 1,42 | |
| 8 | fur-2-ilo | Comercial | 566 | 1,62 | |
| 9 | ciclobutilo | Comercial | 554 | 1,64 | |
| 10 | 5-clorotiofen-2-ilo | Comercial | 638 (MNa ⁺) | 1,83 | |
| 11 | 4-metiltiofenilo | Comercial | 644 (MNa ⁺) | 1,81 | |
| 12 | ciclopropilo | Comercial | 540 | 1,52 | |
| 13 | 4-difluorometoxifenilo | Comercial | 642 | 1,72 | |
| 14 | 4-(N,N-dimetilamino) fenilo | Comercial | 641,26 (MNa ⁺) | 1,77 | |
| 15 | 4-etoxifenilo | Comercial | 620 | 1,81 | I |
| 16 | tiofen-3-ilo | Comercial | 604 (MNa ⁺) | 1,65 | I |
| 17 | 4-metil-tiofen-2-ilo | Comercial | 596 | 1,77 | I |
| 18 | 5-metilisoxazol-2-ilo | Comercial | 603 (MNa ⁺) | 1,63 | I |
| 19 | tiazol-4-ilo | Comercial | 583 | 1,57 | I |
| 20 | p-CO ₂ Me-fenilo | Comercial | 656 (MNa ⁺) | 1,68 | I |
| 21 | pirazin-2-ilo | Comercial | 578 | 1,51 | I |
| 22 | 4-cianofenilo | Comercial | 601 | 1,6 | I |
| 23 | 4-acetamidofenilo | Comercial | 633 | 1,45 | I |
| 24 | 4-metilfenilo | Comercial | 612 (MNa ⁺) | 1,78 | I |
| 25 | 4-etilfenilo | Comercial | 604 | 1,89 | I |
| 26 | 4-trifluorometilfenilo | Comercial | 644 | 2,16 | J |
| 27 | 4-nitrofenilo | Comercial | 621 | 1,66 | I |
| 28 | 4-fluorofenilo | Comercial | 594 | 1,7 | I |
| 29 | 5-bromopirid-2-ilo | Comercial | 657 | 2,21 | J |
| 30 | 4-(N,N-dietilamino) fenilo | Comercial | 669 (MNa ⁺) | 1,77 | I |
| 31 | 5-trifluorometilpirid-2-ilo | Comercial | 646 | 2,19 | M |
| 32 | 3-fluoro-4-metoxifenilo | Comercial | 625 | 2,05 | M |
| 33 | 2,4-difluorofenilo | Comercial | 678 | 2,34 | M |

| | | | | | |
|----|---|-----------|-----|------|---|
| 34 |  | U | 645 | 1,81 | M |
| 35 |  | V | 684 | 1,88 | M |
| 36 |  | Z | 675 | 1,73 | M |
| 37 |  | T | 644 | 1,81 | M |
| 38 |  | AO | 658 | 1,72 | I |
| 39 |  | Comercial | 620 | 2,09 | J |
| 40 |  | W | 695 | 1,91 | M |
| 41 |  | AA | 643 | 2,17 | J |
| 42 |  | X | 643 | 1,81 | M |

Ejemplos 43-46



5

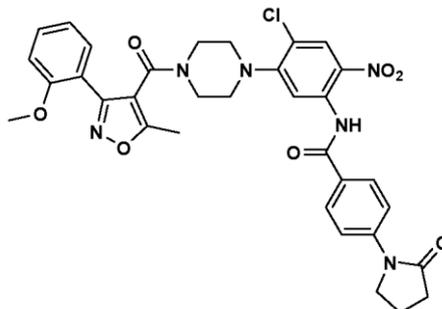
Los Ejemplos 43-46 se sintetizaron por analogía al Ejemplo 1, sustituyendo la Preparación AF por la Preparación L, y la Preparación del Cloruro del ácido apropiada por cloruro de 4-metoxibenzoilo.

| Ejemplo | R | Preparación de Cloruro del ácido | MH ⁺ | RT | Método LC/MS |
|---------|----------------------------|----------------------------------|-----------------|------|--------------|
| 43 | 4-metoxifenilo | Comercial | 607 | 2,04 | |
| 44 | 4-(N,N-dimetilamino)fenilo | Comercial | 620 | 2,11 | |

| | | | | | |
|----|-------------------|-----------|-----|------|--|
| 45 | pirid-2-ilo | Comercial | 578 | 2,88 | |
| 46 | 4-acetamidofenilo | | 634 | 1,79 | |

Ejemplo 47

5 **N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida**

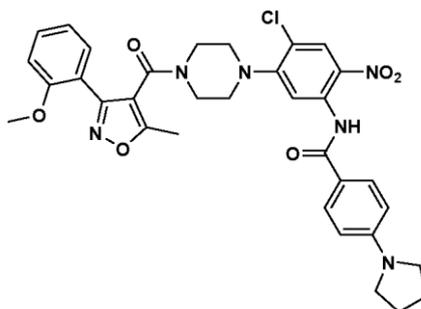


10 A una solución de (4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona (Preparación L, 27 mg, 0,046 mmol) y ácido 4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoico (18,91 mg, 0,092 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se agregó triclorofosfina (12,66 mg, 0,092 mmol). La mezcla resultante se calentó a 150 °C en un reactor de Microondas por 50 min. Se enfrió a temperatura ambiente, y se apago con agua, se evaporó para remover el solvente. El residuo se recuperó en EtOAc, se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se secó y se evaporó, se purificó por Pre-HPLC para proporcionar N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida, TFA (7,8 mg, 9,58 μmol, 20,80 % de rendimiento). ¹H-RMN (500MHz, CD₃OD), δ 11,59(s, 1H), 8,60(s, 1H), 8,31(s, 1H), 8,04(d, J= 9 Hz, 2H), 7,81-7,94(m, 2H), 7,61(dd, J= 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,51(td, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,14(t, J=7,5 Hz, 1H), 7,04(d, J=8,0 Hz, 1H), 3,98(t, J=7,2 Hz, 2H), 3,84(s, 3H), 3,35-3,21(m,8H), 2,76 (t, J=8,2 Hz, 2H), 2,60(s, 3H), 2,31-2,23(m,2H). HPLC/MS (Método F): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 659; R_t = 3,42 min.

20

Ejemplo 48

25 **N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(pirrolidin-1-il)benzamida**

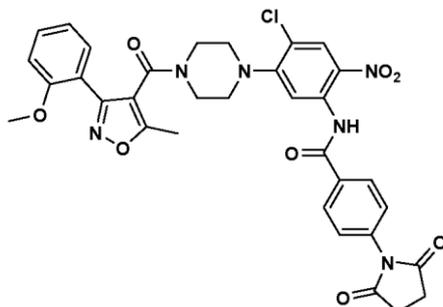


30 El **Ejemplo 48** se sintetizó por analogía al **Ejemplo 47**, sustituyendo ácido 4-(pirrolidin-1-il)benzoico por ácido 4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoico. HPLC/MS (Método D): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 645; R_t = 2,12 min.

Ejemplo 49

N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)benzamida

5



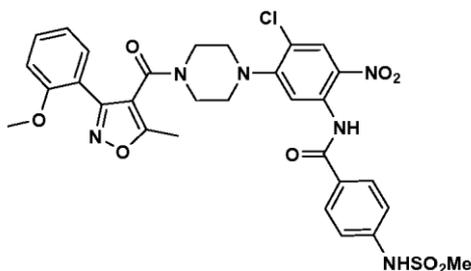
El **Ejemplo 49** se sintetizó por analogía al **Ejemplo 47**, sustituyendo ácido 4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)benzoico por ácido 4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoico. HPLC/MS (Método D): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 673; R_t = 1,71 min.

10

Ejemplo 50

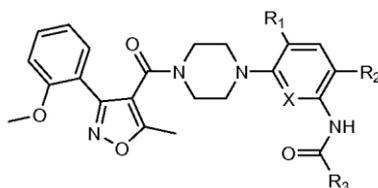
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(metansulfonamido)benzamida

15



El **Ejemplo 50** se sintetizó por analogía al **Ejemplo 47**, sustituyendo ácido 4-(metilsulfonamido)benzoico por ácido 4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoico. HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 669; R_t = 1,87 min.

20

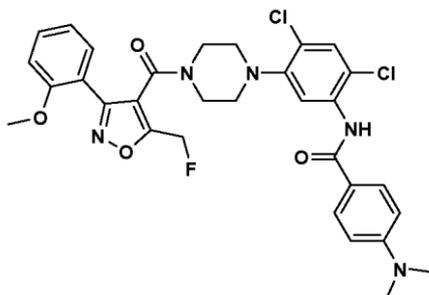
Ejemplos 51-68

25 Los **Ejemplos 51-68** se sintetizaron por analogía al **Ejemplo 1**, sustituyendo la preparación de amina apropiada por Preparación L y la preparación del cloruro del ácido apropiado por cloruro de 4-metoxibenzoilo.

| Ejemplo | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Preparación de Amina | Preparación de Cloruro del Ácido | MH ⁺ | TA | Método LC/MS |
|---------|----|----------------|-----------------|--------------------------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------|------|--------------|
| 51 | N | Cl | Cl | tiazol-2-il | AC | Comercial | 573 | 1,53 | I |
| 52 | N | Cl | Cl | 4-(N,N-dimetilamino)fenilo | AC | Comercial | 631 (MNa ⁺) | 1,43 | I |
| 53 | CH | Cl | CH ₃ | 4-(N,N-dimetilamino)fenilo | AD | Comercial | 588 | 1,85 | M |
| 54 | CH | Br | CH ₃ | 4-(N,N-dimetilamino)fenilo | AE | Comercial | 632, 634 | 1,91 | J |
| 55 | CH | Cl | Cl | 4-(N,N-dimetilamino)fenilo | M | Comercial | 608 | 2,35 | G |
| 56 | CH | Cl | Cl | tiazol-2-ilo | M | Comercial | 572 | 2,80 | B |
| 57 | CH | Cl | Cl | 4-(acetamido)fenilo | M | Comercial | 622 | 2,16 | B |
| 58 | CH | Cl | Br | 4-(N,N-dimetilamino)fenilo | N | Comercial | 652 | 2,04 | H |
| 59 | CH | Cl | Br | fenilo | N | Comercial | 609 | 1,50 | K |
| 60 | CH | Cl | Br | 4-metoxifenilo | N | Comercial | 639 | 2,77 | E |
| 61 | CH | Cl | Br | 4-etoxifenilo | N | Comercial | 653 | 2,86 | E |
| 62 | CH | Cl | Br | tiazol-2-ilo | N | Comercial | 616 | 3,66 | L |
| 63 | CH | Cl | Br | fur-2-ilo | N | Comercial | 599 | 3,42 | L |
| 64 | CH | Cl | Br | 4-acetamidofenilo | N | Comercial | 666 | 1,84 | H |
| 65 | CH | Cl | CN | 4-(N,N-dimetilamino)fenilo | P | Comercial | 599 | 1,85 | H |
| 66 | CH | CN | Cl | 4-metoxifenilo | R | Comercial | 586 | 1,88 | H |
| 67 | CH | Cl | CN | 4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo | P | AB | 639 | 1,71 | H |
| 68 | CH | CN | NO ₂ | 4-(N,N-dimetilamino)fenilo | AG | Comercial | 610 | 1,92 | L |

Ejemplo 69

N-(2,4-dicloro-5-(4-(5-(fluorometil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)fenil-4-(dimetilamino)benzamida



5

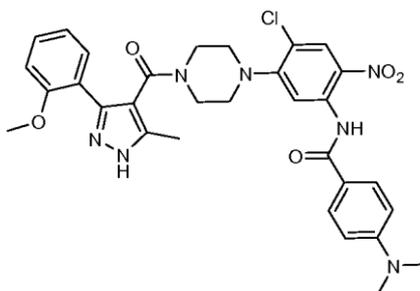
El **Ejemplo 69** se sintetizó por analogía al **Ejemplo 1**, sustituyendo la **Preparación Q** por la **Preparación L** y cloruro de 4-(N,N-dimetilamino)benzoilo por cloruro de 4-metoxibenzoilo. HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 626; R_t = 2,02 min.

10

Ejemplo 70

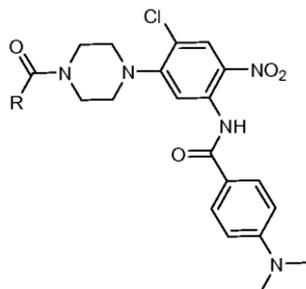
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida

15



A una solución de N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida, 2 TFA (Preparación D, 35 mg, 0,055 mmol) en DMF (2 ml) se agregó ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Preparación O, 15,44 mg, 0,066 mmol), HATU (25,3 mg, 0,066 mmol), seguido por DIEA (0,048 ml, 0,277 mmol). La reacción se agitó a t.a. por 10 mins. Se purificó por prep-HPLC para proporcionar 14 mg (33 %) del compuesto del título. HPLC/MS (Método SZ6): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 618; R_t = 2,98 min.

20

Ejemplos 71-76

Los **Ejemplos 71-76** se prepararon por analogía al **Ejemplo 70**, sustituyendo la preparación del heterociclo apropiado por la preparación D.

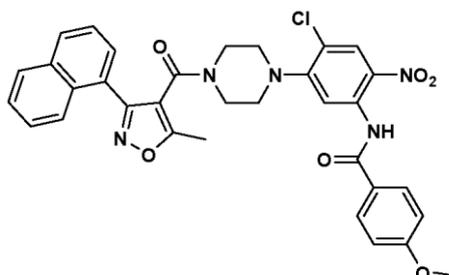
| Ejemplo | R | preparación de Heterociclo | MH ⁺ | RT | Método LC/MS |
|---------|---|----------------------------|-----------------|------|--------------|
| 71 | | E | 622 | 3,07 | E |

| | | | | | |
|----|--|-----------|-----|------|---|
| 72 | | F | 621 | 3,18 | E |
| 73 | | G | 618 | 2,11 | D |
| 74 | | Comercial | 589 | 2,09 | D |
| 75 | | J | 620 | 3,69 | F |
| 76 | | C | 653 | 2,54 | G |

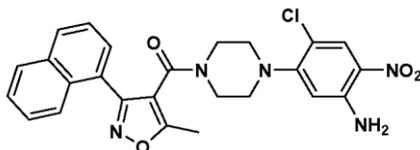
Ejemplo 77

N-(4-cloro-5-(4-(5-metil-3-(naftalen-1-il)isoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-metoxibenzamida

5

**Etapas 77A.**

10 **(4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(5-metil-3-(naftalen-1-il)isoxazol-4-il)metanona**



15 Una mezcla de ácido 3-(1-naftil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (394 mg, 1,558 mmol), 4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)anilina (400 mg, 1,558 mmol, preparada como se describe en [El-Abadelah, M. M.; Nazer, M. Z.; El-Abadla, N. S.; Awadallah, A. M. *Asian Journal de Chemistry* 1999, 11(4), 1463-1468.]), EDC (448 mg, 2,337 mmol), y DMAP (571 mg, 4,67 mmol) en DCM (5 ml)/DMF (3 ml) se agito durante la noche.

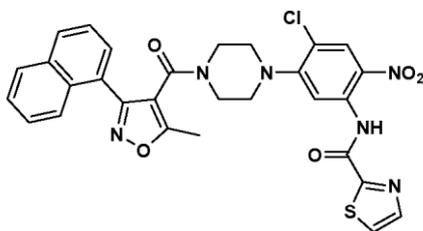
Etapas 77B.

20

El **Ejemplo 77** se sintetizo por analogía al **Ejemplo 1**, sustituyendo el producto de la **Etapas 77A** por la **preparación L**. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 626; R_t = 2. min.

Ejemplo 78

N-(4-cloro-5-(4-(5-metil-3-(naftalen-1-il)isoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)tiazol-2-carboxamida

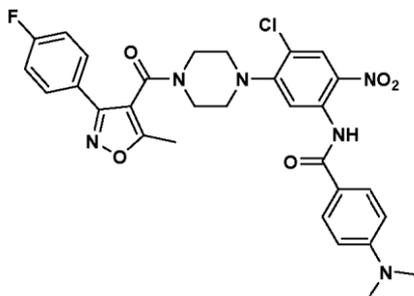


5

El **Ejemplo 78** se sintetizo por analogía al **Ejemplo 77**, sustituyendo cloruro de tiazol-2-carbonilo por cloruro de p-metoxilbenzoilo en la **Etapa 77B**. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 603; R_t = 2,16 min.

10 **Ejemplo 79**

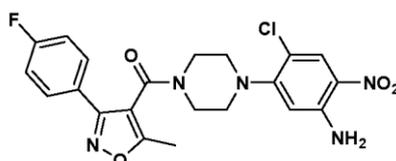
N-(4-cloro-5-(4-(3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida



15

Etapa 79A.

(4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona



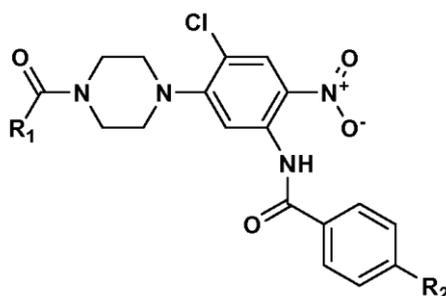
20

La **Etapa 79A** se realizo por analogía a la **Etapa 77A**, sustituyendo ácido 3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico por ácido 3-(1-naftil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico.

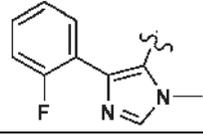
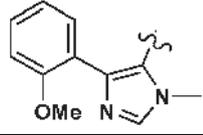
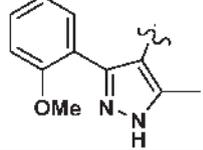
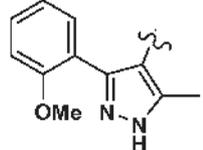
25 **Etapa 79B.**

El **Ejemplo 79** se sintetizo por analogía al **Ejemplo 1**, sustituyendo el producto de la **Etapa 79A** por la **preparación L** y cloruro de 4-(N,N-dimetilamino)benzoilo por cloruro de p-metoxibenzoilo. HPLC/MS (Método I): (ES+) m/z (M+Na)⁺ = 629; R_t = 1,82 min.

30

Ejemplos 80-83

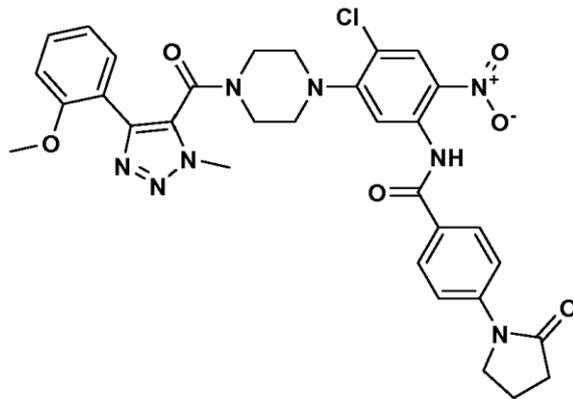
Los Ejemplos 80-83 se sintetizaron por analogía al Ejemplo 79, sustituyendo la preparación del heterociclo apropiado por ácido 3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4- carboxílico y el cloruro del ácido comercialmente disponible por cloruro de 4-(N,N-dimetilamino)benzoilo.

| Ejemplo | R ₁ | R ₂ | preparación del Heterociclo | MH ⁺ | RT | Método LC/MS |
|---------|--|------------------|-----------------------------|-----------------|------|--------------|
| 80 |  | N,N-dimetilamino | I | 606 | 2,07 | D |
| 81 |  | N,N-dimetilamino | H | 618 | 1,79 | J |
| 82 |  | metoxi | D | 605 | 3,27 | F |
| 83 |  | acetamido | D | 632 | 2,78 | F |

5

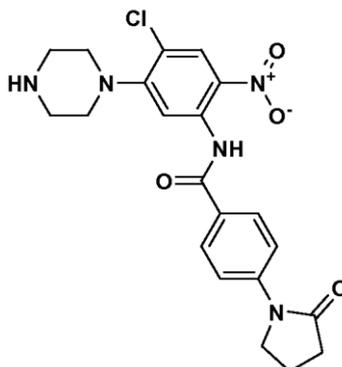
Ejemplo 84

10 **N-(4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida**



Etapa 84A.

N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida



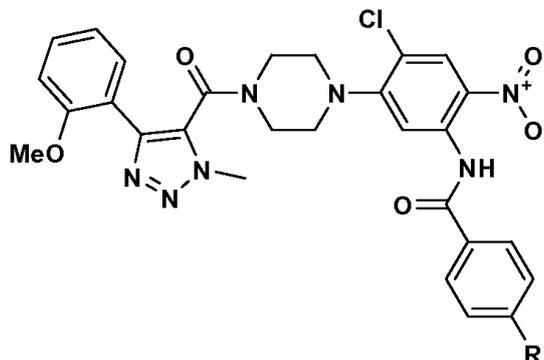
5

N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida se preparó por analogía a la **preparación O**, sustituyendo la **preparación AB** por cloruro de 4-(N,N-dimetilamino)benzoilo.

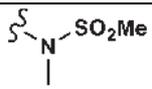
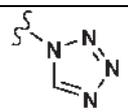
10 Etapa 84B.

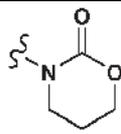
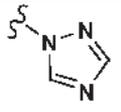
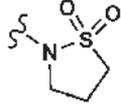
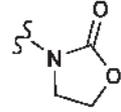
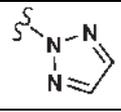
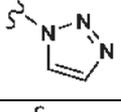
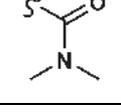
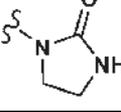
El compuesto del título se preparó por analogía al **Ejemplo 70**, sustituyendo la **preparación J** por la **preparación D**. HPLC/MS (Método F): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 660; R_t = 3,24 min.

15 Ejemplos 85-99



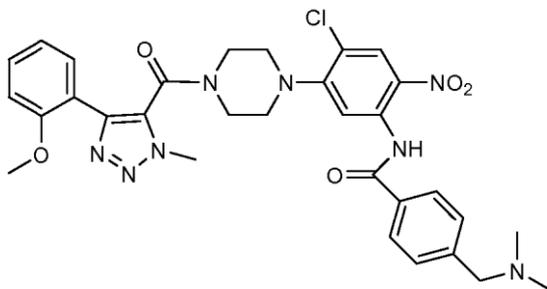
20 Los Ejemplos 85-99 se prepararon por analogía al **Ejemplo 84**, sustituyendo la preparación del cloruro de ácido apropiado por la preparación AB en la Etapa 84A.

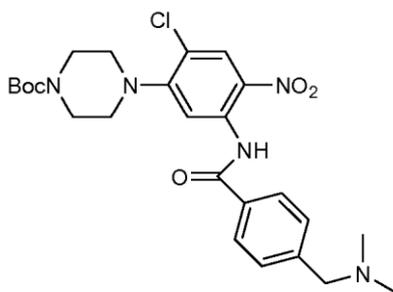
| Ejemplo | R | Preparación del Cloruro del Ácido | MH ⁺ | RT | Método LC/MS |
|---------|---|-----------------------------------|-----------------|------|--------------|
| 85 | metoxi | Comercial | 607 | 3,51 | F |
| 86 | acetamido | Comercial | 648 | 2,99 | F |
| 87 |  | V | 683 | 1,79 | M |
| 88 | N-metilamino | AJ | 605 | 3,38 | F |
| 89 |  | U | 644 | 1,71 | M |

| | | | | | |
|----|---|----|-----|------|---|
| 90 |  | AK | 675 | 1,76 | D |
| 91 |  | T | 643 | 1,87 | J |
| 92 |  | W | 695 | 1,82 | J |
| 93 |  | AL | 661 | 1,81 | D |
| 94 |  | AA | 643 | 1,96 | M |
| 95 |  | X | 643 | 1,83 | J |
| 96 |  | AM | 647 | 2,95 | F |
| 97 |  | AN | 660 | 2,98 | F |

Ejemplo 98

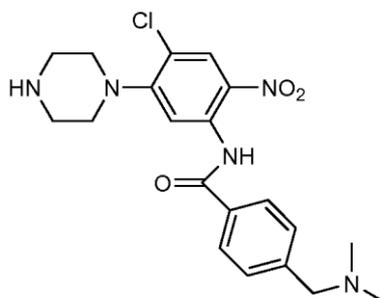
5 N-(4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida



Etapa 98A**4-(2-cloro-5-(4-((dimetilamino)metil)benzamido)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

5

Una mezcla de 4-(5-amino-2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,280 mmol), cloruro de 4-(clorometil)benzoilo (106 mg, 0,561 mmol), BEMP (154 mg, 0,561 mmol), y DMAP (34 mg, 0,28 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó durante la noche a 80 °C. Se enfrió, trato con 0,5 ml de dimetilamina en agua (40 %) por 10 2h. La purificación por HPLC dio 4-(2-cloro-5-(4-((dimetilamino)metil)benzamido)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (94 mg, 0,165 mmol).

Etapa 98B.**15 N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida**

4-(2-cloro-5-(4-((dimetilamino)metil)benzamido)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo se agito en 20 TFA/DCM (50 %) por 1h. Después se removió el solvente, el residuo se seco al vacío durante la noche.

Etapa 98C.

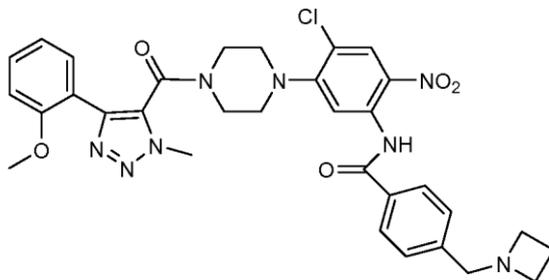
Una mezcla de ácido 4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico (44,7 mg, 0,192 mmol), N-(4-cloro-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida (85 mg, 0,160 mmol), HATU (79 mg, 0,208 mmol), y DMAP (78 mg, 0,639 mmol) en NMP (2 ml) se agito por 3h. La purificación por HPLC, después de la purificación en columna de sílice proporciono el compuesto del título (28 mg, 0,041 mmol). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 511,62 (1H,s), 8,57 (1H,s), 8,31 (1H,s), 8,06 (2H, d, J= 8,24 Hz), 7,81 (1H, d, J= 7,24 Hz), 7,69 (2H, d, J= 7,93 Hz), 7,43 (1H,t, J= 8,24 Hz), 7,13 (1H, t, J= 7,32 Hz), 7,01 (1H, d, J= 7,24 Hz), 4,28 (2H, s), 4,20 (2H, s), 3,94 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,25 (4H,s), 2,83 (6H, s), 2,68 (2H,m). HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 633; R_t = 1,52 min.

30

Ejemplo 99

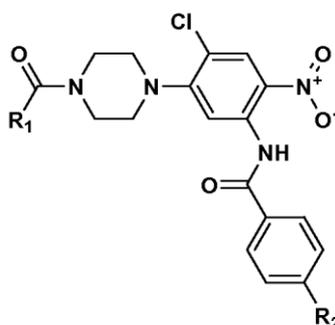
4-(azetidín-1-ilmetil)-N-(4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)benzamida

5



El compuesto del título se sintetizó por analogía al **Ejemplo 98**, sustituyendo azetidina por dimetilamina en la **Etap** **98A**. HPLC/MS (Método M): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 645; R_t = 1,36 min.

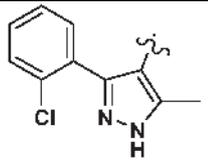
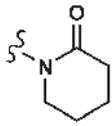
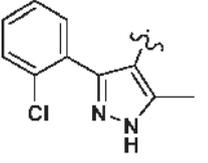
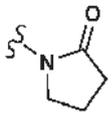
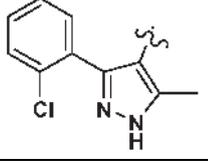
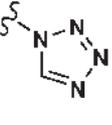
10 Ejemplos 100-106



Los Ejemplos 100-106 se prepararon por analogía al **Ejemplo 84**, sustituyendo la Preparación del cloruro de ácido apropiado por la Preparación AB y la Preparación del heterociclo apropiado por la Preparación J.

15

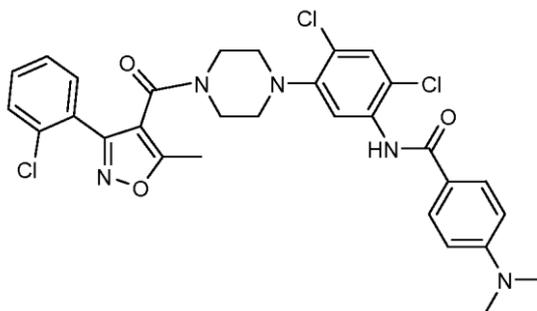
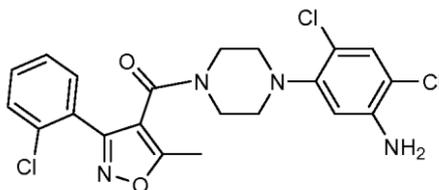
| Ejemplo | R ₁ | R ₂ | Preparación del Heterociclo | Preparación del Cloruro del Ácido | MH ⁺ | RT | Método LC/MS |
|---------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------|------|--------------|
| 100 | | | D | AB | 659 | 2,99 | F |
| 101 | | | H | AB | 659 | 2,59 | F |
| 102 | | metoxi | H | Comercial | 605 | 2,73 | F |
| 103 | | | E | AM | 650 | 2,86 | F |

| | | | | | | | |
|-----|---|---|---|----|-----|------|---|
| 104 |  |  | E | AP | 676 | 3,01 | F |
| 105 |  |  | E | AB | 662 | 3,14 | F |
| 106 |  |  | E | U | 647 | 2,16 | J |

Ejemplo 107

N-(2,4-dicloro-5-(4-(3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida

5

**Etapa 107A**

10

(4-(5-amino-2,4-diclorofenil)piperazin-1-il)(3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metanona se preparó por analogía a la **Preparación M**, sustituyendo ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico por ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico en la **Etapa M5**.

Etapa 107B

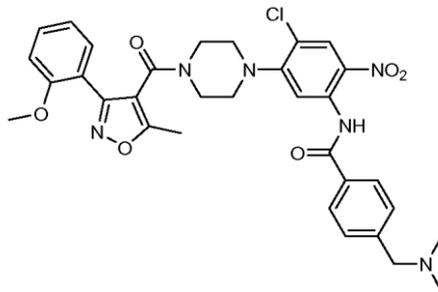
El compuesto del título se preparó por analogía al **Ejemplo 1**, sustituyendo cloruro de N,N-dimetilaminobenzoilo por cloruro de p-metoxibenzoilo.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,89 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,59 - 7,63 (1 H, m), 7,46 - 7,58 (5 H, m), 6,87 (2 H, d, J=9,0 Hz), 3,74 (2 H, s a), 3,40 (2 H, s a), 3,09 (6 H, s), 2,93 (2 H, s a), 2,58 (3 H, s), 2,43 (2 H, s a). HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z (M+Na)⁺ = 612; R_t = 2,12 min.

20

Ejemplo 108**N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida**

5

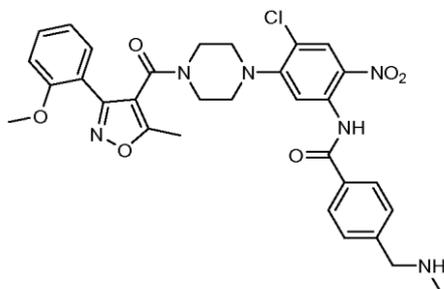


Una mezcla de **Preparación L** (20 mg, 0,042 mmol), cloruro de 4-(clorometil)benzoilo (16 mg, 0,084 mmol), BEMP (23 mg, 0,084 mmol) y DMAP (5,2 mg, 0,042 mmol) en DCE (1 ml) se calentó por 4h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, trato con dimetilamina (0,3 ml, 50 % en agua) y agito por 3h. La purificación por HPLC proporciono el compuesto del título como su sal de TFA (20,6 mg, 0,027 mmol, 64,4 % de rendimiento). ^1H RMN (CD_3OD 500 MHz): δ 8,26 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,12 (2H, d, $J=8,24$ Hz), 7,74 (1H, d, $J=8,24$ Hz), 7,54 (2H, m), 7,16 (2H, m), 7,04 (3H, m), 4,45 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,31 (4H, s), 3,15 (2H, s), 2,91 (6H, s), 2,55 (3H, s). HPLC/MS (Método M): (ES+) m/z (M+H) $^+$ = 634; R_t = 1,39 min.

15

Ejemplo 109**N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-((metilamino)metil)benzamida**

20

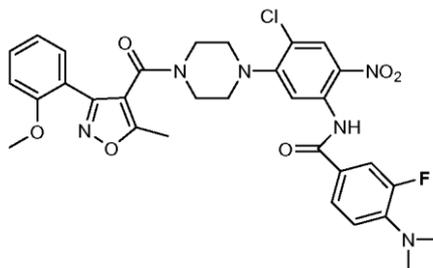


El compuesto del título se preparó por analogía al **Ejemplo 108**, sustituyendo metilamina por dimetilamina. HPLC/MS (Método M): (ES+) m/z (M+H) $^+$ = 619; R_t = 1,33 min.

25

Ejemplo 110**4-(azetidín-1-il)-N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-3-fluorobenzamida**

30



Una mezcla de la **Preparación L** (12 mg, 0,025 mmol), cloruro de 3,4-difluorobenzoilo (22,45 mg, 0,127 mmol), BEMP (34,9 mg, 0,127 mmol), y DMAP (3,11 mg, 0,025 mmol) en DCE (1 ml) se calentó por 3h. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con azetidina (72,6 mg, 1,271 mmol) durante la noche. La purificación por HPLC dio el compuesto del título como su sal de TFA (4,5 mg, 5,78 μmol , 22,73 % de rendimiento).

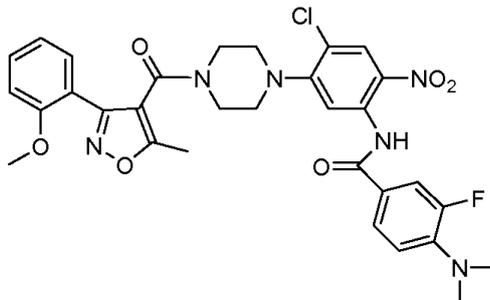
35

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 11,47 (1H,s), 8,56 (1H,s), 8,28 (1H,s), 7,61 (3H, m), 7,50 (1H, t, $J=8,85$ Hz), 7,13 (1H, t,

J=7,32 Hz), 7,03 (1H, d, J=8,24 Hz), 6,47 (1H, t, J=8,85), 4,17 (4H, t, J=9,2 Hz), 3,83 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,35 (2H,s), 3,27 (2H, s), 3,17 (2H, s), 2,59 (3H, s), 2,45 (2H,m). HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 649; R_t = 2,26 min.

5 Ejemplo 111

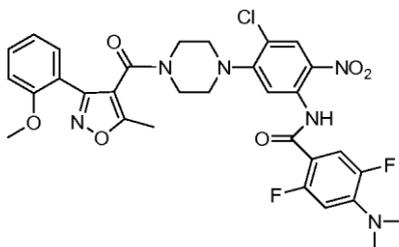
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)-3-fluorobenzamida



10 El compuesto del título se preparó por analogía al **Ejemplo 110**, sustituyendo dimetilamina por azetidina. HPLC/MS (Método M): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 637; R_t = 2,18 min.

15 Ejemplo 112

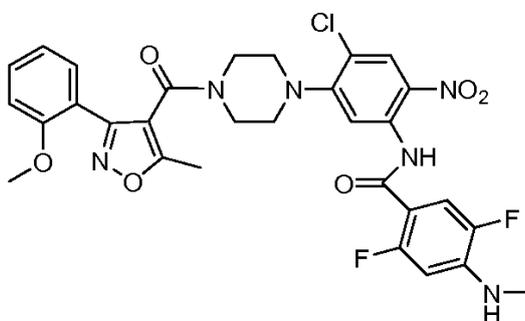
N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)-2,5-difluorobenzamida



20 El compuesto del título se preparó por analogía al **Ejemplo 110**, sustituyendo cloruro de 3,4,6-trifluorobenzilo por cloruro de 3,4-difluorobenzilo y dimetilamina por azetidina. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 655; R_t = 2,25 min.

25 Ejemplo 113

N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-2,5-difluoro-4-(metilamino)benzamida

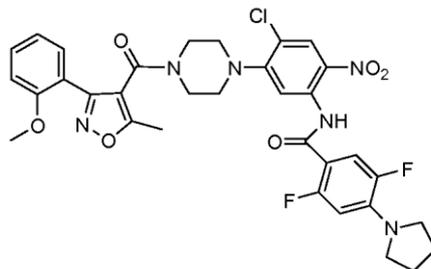


30 El compuesto del título se preparó por analogía al **Ejemplo 112**, sustituyendo metilamina por dimetilamina. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 641; R_t = 2,17 min.

Ejemplo 114

N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzamida

5



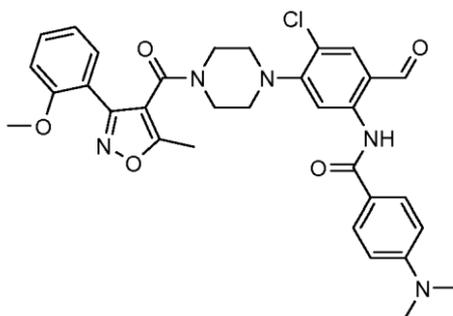
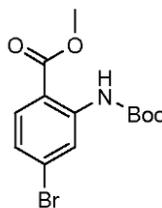
El compuesto del título se preparó por analogía al **Ejemplo 112**, sustituyendo pirrolidina por dimetilamina. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 681; R_t = 2,37 min.

10

Ejemplo 115

N-(4-cloro-2-formil-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida

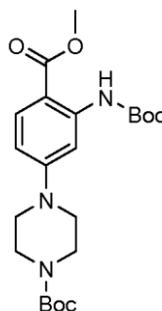
15

**Etapla 115A**

20

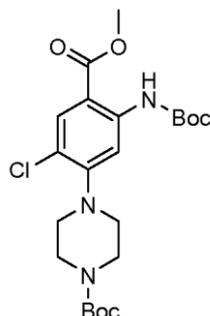
2-amino-4-bromobenzoato de metilo (1,26 g) fue Boc -protegido como se describe en la **Etapla M1** de la **Preparación M** para dar 0,86 g de 4-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)benzoato de metilo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,32 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 2,0 Hz), 3,92 (3H, s), 1,54 (9H, s).

25

Etapla 115B

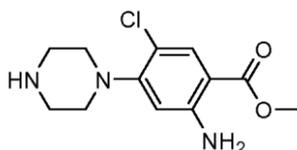
Se burbujeo nitrógeno en una mezcla de 4-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)benzoato de metilo (0,62 g, 1,878 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,350 g, 1,878 mmol), diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,045 g, 0,094 mmol) y carbonato de cesio (1,835 g, 5,63 mmol) en tolueno (4 ml) por 10 min., seguido por la adición de diacetoxipaladio (0,013 g, 0,056 mmol). La mezcla de reacción se agito a 110 °C por dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA. Se agregaron agua y acetato de etilo (30 ml/ 30 ml). Las dos capas se separaron en un embudo separador. La capa acuosa se extrajo una vez más con 30 ml de acetato de etilo. El producto se purifico por cromatografía instantánea (1 % de EtOAc/ DCM, Rf 0,44) para dar 0,56 g (69 % de rendimiento) de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,48 (1H, s), 8,01 (1H, d, J= 2,5 Hz), 7,87 (1H, d, J= 9,0 Hz), 6,46 (1H, dd, J1 = 9,0 Hz, J1 = 2,5 Hz), 3,86 (3H, s), 3,57 (4H, t, J= 5,0 Hz), 3,36 (4H, t, J= 5,0 Hz), 1,53 (9H, s), 1,49 (9H, s).

Etapa 115C



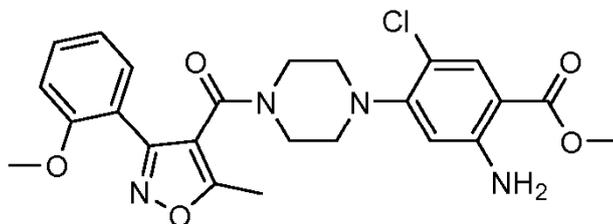
A una solución de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, 0,827 mmol) en DCM (4 ml) a -78 °C se agrego TFA (0,064 ml, 0,827 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C, seguido por la adición de NCS (110 mg, 0,827 mmol) y MeOH (2,000 ml). La mezcla de reacción resultante se agito a TA por 16 horas. El producto se purifico por cromatografía instantánea (2 % EtOAc/ DCM, Rf 0,50) para dar 150 mg (77 % de rendimiento) de 4-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-cloro-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-Butilo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,31 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,98 (1H, s), 3,90 (3H, s), 3,61 (4H, t, J= 4,8 Hz), 3,14 (4H, t, J= 4,8 Hz), 1,53 (9H, s), 1,49 (9H, s).

Etapa 115D



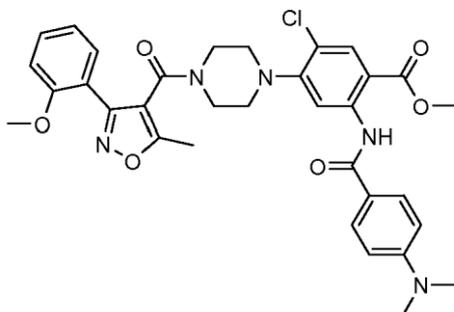
Una solución de 4-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-cloro-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,277 mmol) y TFA ml, 5,19 mmol) en DCM (0,4 ml) se agito a TA por una hora. El solvente se evaporo al vacío para dar 89 mg de 2-amino-5-cloro-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo. HPLC/MS mostró MS (ESI+) (m/z) 270 ([M + H]⁺).

Etapa 115E



Ácido 3-(2-Metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico y 2-amino-5-cloro-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo (Sal TFA) se acoplaron bajo las condiciones descritas en la **Preparación M** para dar metilo 2-amino-5-cloro-4-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)benzoato de metilo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,82 (1H, s), 7,60-7,47 (2H, m), 7,13-6,97 (2H, m), 6,01 (1H, s), 3,85 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,25 (2H, s), 2,99 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,42 (2H, s).

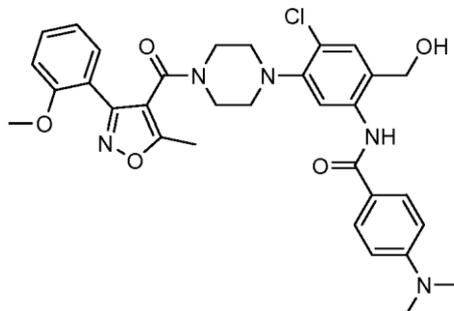
Etapa 115F



- 5 La mezcla de reacción de 2-amino-5-cloro-4-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (27,5 mg, 0,057 mmol), cloruro de 4-(dimetilamino)benzoilo (52,1 mg, 0,284 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,693 mg, 5,67 μ mol) y 2-terc-Butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (78 mg, 0,284 mmol) en DCE (1,5 ml) se agito a 80 °C por 6 horas. El producto se purifico por HPLC preparativa (0,1 % de TFA MeOH/H₂O) para dar 25 mg (49 % de rendimiento) de 5-cloro-2-(4-(dimetilamino)benzamido)-4-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)benzoato de metilo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,06 (1H,s), 8,53 (1H, s), 8,05-7,99 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 1,5 Hz), 7,53-7,46 (1H, m), 7,15-6,99 (4H, m), 3,95 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,28 (2H, s), 3,15 (6H, s), 2,59 (3H, s).
- 10

Etapa 115G

15



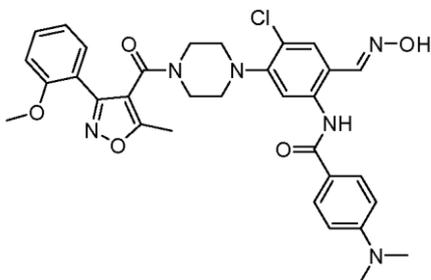
- A una solución de 5-cloro-2-(4-(dimetilamino)benzamido)-4-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (108 mg, 0,171 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (3 ml) a temperatura ambiente se agrego borohidruro de sodio (32,3 mg, 0,854 mmol). La mezcla de reacción resultante se agito a 40 °C por 2 horas. El producto se purifico por HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O-10 nM acetato de amonio) para dar 90 mg (81 % de rendimiento) de N-(4-cloro-2-(hidroximetil)-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,39 (1H,s), 8,03 (1H, s), 7,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 1,8 Hz), 7,52-7,45 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,1 1-6,99 (2H, m), 6,74 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,71 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,77 (2H, s), 3,23 (2H, s), 2,97 (2H, s), 3,07 (6H, s), 2,57 (3H, s), 2,46 (2H, s).
- 20
- 25

Etapa 115H

Una solución de N-(4-cloro-2-(hidroximetil)-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida (60 mg, 0,099 mmol) en DCM (1,2 ml) se agregó a PCC (300 mg, 0,278 mmol) en un vial de 8 ml. La mezcla de reacción se agitó a TA por 40 min. El PCC en alúmina básica se removió por filtración. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc/ DCM, 20 % de gradiente a 40 %, R_f 0,66) para dar 11,0 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,00 (1H,s), 9,77 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,97 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,61-7,56 (2H, m), 7,52-7,45 (1H, m), 7,15-6,99 (2H, m), 6,77 (2H, d, J= 9,0 Hz), 3,83 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,26 (2H, s), 3,17 (2H, s), 3,09 (6H, s), 2,59 (3H, s). HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 602; R_t = 2,07 min.

Ejemplo 116

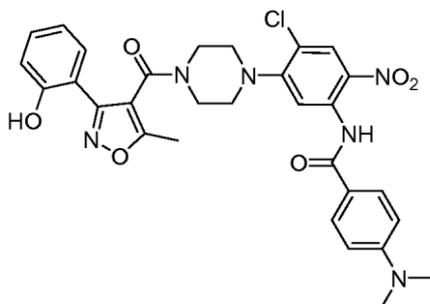
(E)-N-(4-cloro-2-((hidroxiimino)metil)-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida



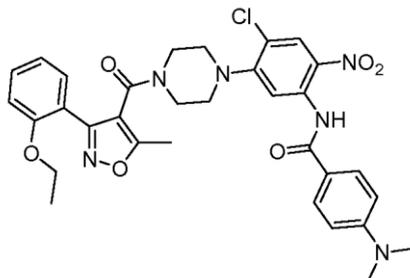
La mezcla de reacción de N-(4-cloro-2-formil-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida (Ejemplo 115, 7,7 mg, 0,013 mmol), hidroxilcloruro de hidroxilamina (1,8 mg, 0,026 mmol) y trietilamina (3,6 μL, 0,026 mmol) en DMF (1,2 ml), MeOH (0,240 ml) y DCM (0,240 ml) se agitó a TA durante la noche. El producto se purificó por HPLC preparativa (10 mM NH₄OAc AcCN/H₂O) para dar 2,7 mg del compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (1 H, s a), 8,48 (1 H, s), 8,31 (1 H, s), 7,87 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,58 (1 H, s), 7,55 - 7,44 (2 H, m), 7,18 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,10 (1 H, t, J=7,5 Hz), 6,81 (2 H, d, J=9,0 Hz), 3,75 (3 H, s), 3,03 (6 H, s). HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 617; R_t = 1,98 min.

Ejemplo 117

N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-hidroxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida



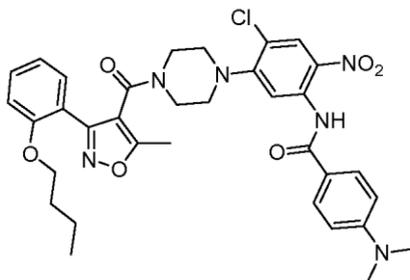
A N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida (Ejemplo 14, 50 mg, 0,081 mmol) en 7 ml de DCM a -78 °C se agregó 0,24 ml de 1,0 M de tribromuro de boro en DCM. La solución se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente se evaporó al vacío y el producto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, 10 mM de NH₄OAc) para dar 42 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,52 (1H,s), 8,70 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,90 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,45-7,33 (2H, m), 7,15-7,07 (1H, m), 7,04-6,95 (1H, m), 6,88 (2H, d, J= 8,8 Hz), 4,07-4,00 (2H, m), 3,38 (4H, s), 3,12 (6H, s), 2,99 (2H, s), 2,57 (3H, s). HPLC/MS (Método G): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 605; R_t = 2,29 min.

Ejemplo 118**N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-etoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida**

5

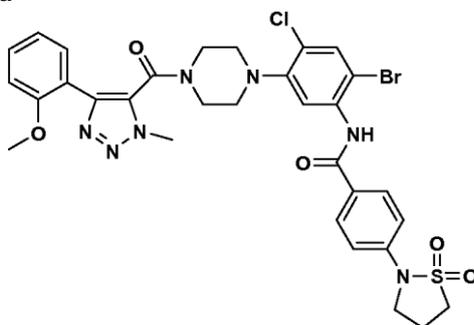
A la solución de N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-hidroxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida (**Ejemplo 117**, 17 mg, 0,028 mmol), etanol (2,461 μ L, 0,042 mmol) y tri-n-butil fosfina (10,40 μ L, 0,042 mmol) en THF (2 ml) a 0 $^{\circ}$ C se agrego DIAD (8,19 μ L, 0,042 mmol). La mezcla de reacción se agito a 0 $^{\circ}$ C por 3 min. y a TA durante la noche. El solvente se evaporo al vacío. El producto se purifico por HPLC preparativa (0,1 % de TFA, MeOH/H₂O) para dar 6 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,48 (1H,s), 8,61 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,90 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,58-7,43 (2H, m), 7,14-6,98 (2H, m), 6,78 (2H, d, J= 9,0 Hz), 3,79 (2H, s), 3,25-3,12 (4H, m), 3,10 (6H, s), 2,60 (3H, s), 2,47 (2H, s). HPLC/MS (Método B): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 633; R_t = 2,94 min.

15

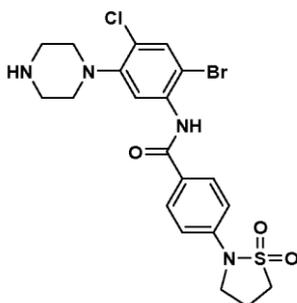
Ejemplo 119**N-(5-(4-(3-(2-butoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-4-cloro-2-nitrofenil)-4-(dimetilamino)benzamida**

20

El compuesto del título se sintetizo por analogía al Ejemplo 118, sustituyendo n-butanol por etanol. HPLC/MS (Método B): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 647; R_t = 3,14 min.

Ejemplo 120**N-(4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-2-bromofenil)-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)benzamida**

30

Etapa 120A**N-(4-cloro-2-bromo-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)benzamida**

5

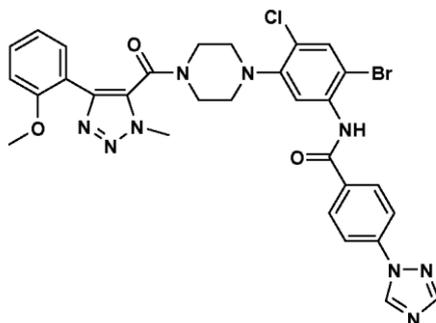
N-(4-cloro-2-bromo-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)benzamida se preparó por analogía a la **Preparación O**, sustituyendo la **Preparación AI** por el producto de la **Etapa O1** y la **Preparación W** por cloruro de 4-(N,N-dimetilamino)benzoilo.

10

Etapa 120B

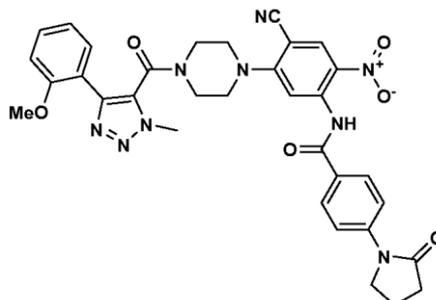
El compuesto del título se preparó por analogía al **Ejemplo 70**, sustituyendo la **Preparación J** por la **Preparación D**. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+Na)⁺ = 730; R_t = 1,75 min.

15

Ejemplo 121**N-(2-bromo-4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin-1-il)fenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida**

20

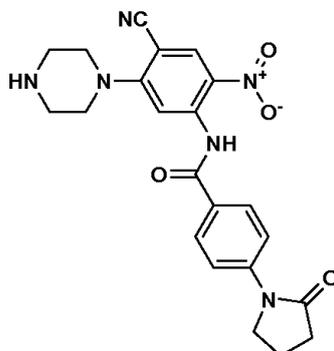
El compuesto del título se preparó por analogía al Ejemplo 120, sustituyendo la Preparación Y por la Preparación W en la **Etapa 120A**. HPLC/MS (Método J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 678; R_t = 1,77 min.

Ejemplo 122**N-(4-ciano-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida**

30

Etapa 122A

N-(4-ciano-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida



5

N-(4-ciano-2-nitro-5-(piperazin-1-il)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida se preparó por analogía a la **Preparación O**, sustituyendo el producto de la **Etapa AG2** de la **Preparación AG** por el producto de la **Etapa O1** y la **Preparación AB** por cloruro de N,N-dimetilbenzoilo.

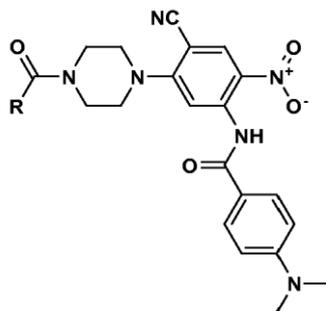
10

Etapa 122B

El compuesto del título se preparó por analogía al **Ejemplo 70**, sustituyendo la **Preparación J** por la **Preparación D**. HPLC/MS (Método F): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 651; R_t = 2,93 min.

15

Ejemplos 123-124



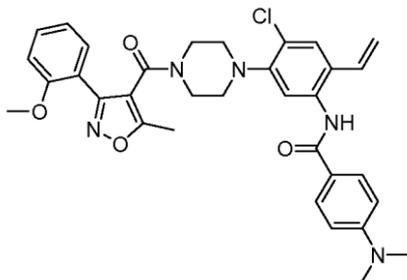
Los Ejemplos 123-124 se prepararon por analogía al **Ejemplo 122**, sustituyendo cloruro de 4-(N,N-dimetilamino)benzoilo por la **Preparación AB** y la **Preparación del Heterociclo** apropiado por la **Preparación J**.

20

| Ejemplo | R | Preparación del Heterociclo | MH ⁺ | RT | Método LC/MS |
|---------|---|-----------------------------|-----------------|------|--------------|
| 123 | | E | 662 | 3,14 | F |
| 124 | | E | 647 | 2,16 | F |

Ejemplo 125

N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-vinilfenil)-4-(dimetilamino)benzamida



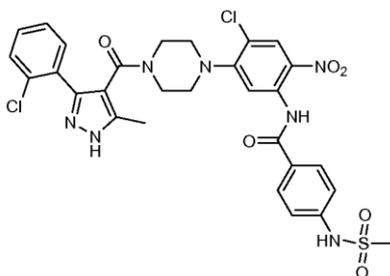
5

El compuesto del título se sintetizó por analogía al **Ejemplo 1**, sustituyendo la **Preparación S** por la **Preparación O** y cloruro de 4-(N,N-dimetilamino)benzoilo por cloruro de 4-metoxibenzoilo. HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 600; R_t = 1,88 min.

10

Ejemplo 126

N-(4-cloro-5-(4-(3-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida

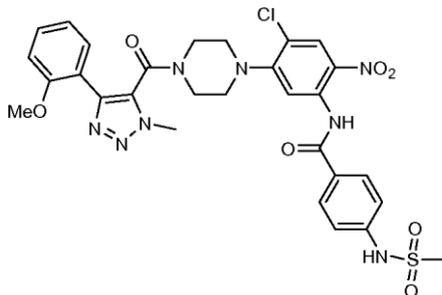


15

El compuesto del título se preparó por analogía al **Ejemplo 70**, sustituyendo la **Preparación AH** por la **Preparación O** y la **Preparación E** por la **Preparación D**. HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 670; R_t = 1,76 min.

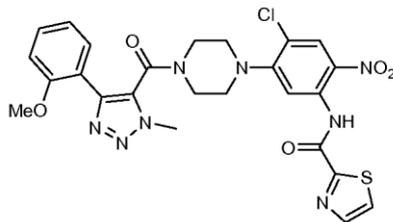
Ejemplo 127

N-(4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida



25

El compuesto del título se preparó por analogía al **Ejemplo 126**, sustituyendo la **Preparación J** por la **Preparación E**. HPLC/MS (Método H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 669; R_t = 1,82 min.

Ejemplo 128**N-(4-cloro-5-(4-(4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-2-nitrofenil)tiazol-2-carboxamida**

5

El compuesto del título se preparó por analogía al **Ejemplo 84**, sustituyendo cloruro de tiazol-2-carbonilo por la **Preparación AB** en la Etapa **84A**. HPLC/MS (Método J): (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 583; R_t = 1,91 min.

10 Materiales y Métodos*Células y virus*

15 Células de riñón canino Madin Darby (MDCK) y de influenza A/WSN/33 se obtuvieron de ATCC. Influenza A/Islands de Salomon/3/06 e influenza A/Brisbana/10/2007 se obtuvieron de la CDC.

Compuestos

20 Los compuestos de prueba, a 100x de la concentración de prueba final, se diluyeron serialmente en DMSO en etapas de 3 veces. Un ul del compuesto diluido se agregó a cada cavidad de una placa de 96 cavidades.

Ensayos antivirales

25 Para ensayos antivirales, células MDCK se re-suspendieron en medio de ensayo (MEM con pen/estrep más 0,125 % de BA (albúmina bovina) y 1 ug/ml de tripsina tratada con TPCK) a 4,5 x 10⁵ células por ml. El virus se agregó para multiplicidad final de infección (MOI, por sus siglas en inglés) de 0,001 unidades que forman placa por célula y se agregaron 100 ul a cada cavidad de una placa de 96 cavidades (1 ul de compuesto/cavidad). Para ensayos de citotoxicidad, solamente las células se agregaron a las placas de ensayo. 48 horas post-infección, la replicación viral en la presencia de inhibidor se determinó por medición de la actividad de neuraminidasa viral vía activación del sustrato apagado de ácido 2'-(4-Metilunbeliferil)- α -D-N-acetilneuramínico (MUNANA). Una solución de sustrato 5x se agregó para proporcionar una concentración final de 100 uM de MUANA, 50 mM de MES, 2 mM de CaCl₂ y 0,25 % de NP-40. Después de una incubación de 30 minutos a 37 °C las placas se leyeron en un lector de placa de fluorescencia ajustado a 360 nm de excitación y emisión de 460 nm. La citotoxicidad se evaluó vía tinte de violeta de cristal de células tratadas. Las células se lavaron una vez con PBS, tinte por 20 min con 0,5 % de violeta de cristal en 20 % de metanol, lavaron con agua y secaron en aire. 50 ul de metanol se agregó a cada cavidad para solubilizar la violeta de cristal y 50 ul de PBS se agregaron antes de que la absorbancia se leyera a 540 nM.

Referencias

40 Chen J, Deng YM. 2009. Influenza virus antigenic variation, host antibody production and new approach to control epidemic. Virol J. Mar 13; 6:30.

45 Deyde VM, Sheu TG, Trujillo AA, Okomo-Adhiambo M, Garten R, Klimov AI, Gubareva LV. 2010. Detection of molecular markers of drug resistance in 2009 pandemic influenza A (H1N1) viruses by pyrosequencing. Antimicrob Agents Chemother. Mar; 54(3): 1102-10.

Moscona A. 2009. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. N Engl J Med. Mar 5; 360(10):953-6.

50 Soepandi PZ, Burhan E, Mangunegoro H, Nawas A, Aditama TY, Partakusuma I, Isbaniah F, Malik S, Benamore R, Baird JK, Taylor WR. 2010. Clinical course of H5N1 avian influenza in patients at the Persahabatan Hospital, Jakarta, Indonesia, 2005-2008. Chest 09-2644.

55 Zimmer SM, Burke DS. 2009. Historical perspective— Emergence of influenza A (H1N1) viruses. N Engl J Med. Jul 16; 361(3):279-85.

Tabla de Actividad 1

| Ejemplo | Actividad de A/H1N1/WSN | Actividad de A/H1N1/Islas Salomon | Actividad de A/H3N2/Brisbana |
|---------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| 1 | +++ | +++ | ++ |
| 5 | +++ | +++ | ++ |
| 9 | +++ | ++ | + |
| 14 | +++ | +++ | +++ |
| 24 | +++ | +++ | + |
| 35 | +++ | +++ | ++ |
| 37 | +++ | +++ | ++ |
| 38 | ++ | ++ | +++ |
| 43 | ++ | ++ | +++ |
| 47 | +++ | +++ | ++ |
| 52 | ++ | ++ | + |
| 54 | ++ | ++ | + |
| 55 | +++ | +++ | ++ |
| 56 | ++ | + | + |
| 65 | +++ | ++ | + |
| 66 | + | + | + |
| 68 | ++ | +++ | +++ |
| 69 | ++ | ++ | + |
| 70 | +++ | ++ | + |
| 72 | +++ | +++ | ++ |
| 73 | ++ | +++ | ++ |
| 81 | +++ | +++ | + |
| 84 | +++ | +++ | +++ |
| 92 | +++ | +++ | ++ |
| 93 | +++ | +++ | ++ |
| 102 | +++ | ++ | + |
| 120 | ++ | ++ | + |
| 122 | ++ | ++ | ++ |
| 124 | +++ | +++ | +++ |
| 125 | ++ | ++ | + |

Clave de Tabla: + = EC₅₀ < 10 uM; ++ = EC₅₀ < 1 uM; +++ = EC₅₀ < 0,1 uM

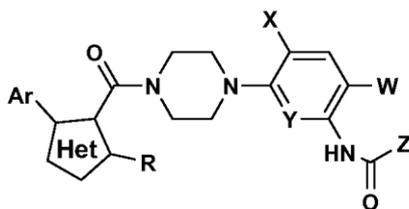
Tabla de Actividad 2

| Ejemplo | A/H5N1/Duck_MN | A/H5N1/Duck_PA | A/H5N1/Gull_PA |
|---------|----------------|----------------|----------------|
| 5 | +++ | +++ | +++ |
| 8 | ++ | +++ | +++ |
| 11 | ++ | +++ | +++ |
| 13 | ++ | ++ | +++ |
| 14 | +++ | ++ | +++ |
| 15 | ++ | ++ | +++ |
| 77 | ++ | ++ | +++ |
| 78 | ++ | ++ | +++ |
| 93 | ++ | ++ | +++ |

Clave de Tabla: + = EC₅₀ < 10 uM; ++ = EC₅₀ < 1 uM; +++ = EC₅₀ < 0,1 uM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, que incluye sales del mismo farmacéuticamente aceptables:



(I)

5 en el que Het es un heterociclo de 5 o 6 elementos con -N, -O o -S adyacente al sustituyente -Ar o adyacente al punto de unión para el sustituyente -Ar;

Ar es arilo o heteroarilo;

R es -CH₃, -CH₂F o -CH=CH₂;

10 W es -NO₂, -Cl, -Br, -CHO, -CH=CH₂ o -CN;

X es -Cl, -CH₃ o -CN;

Y es -CH o -N; y

Z es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, OR¹, o NHR¹, en donde R¹ se

15 el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo todo de carbono monocíclico o fusionado en donde uno o más anillos no tienen un sistema de electrón-pi completamente conjugado; en donde el grupo de anillo todo de carbono monocíclico o fusionado puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupo(s) sustituyente(s)

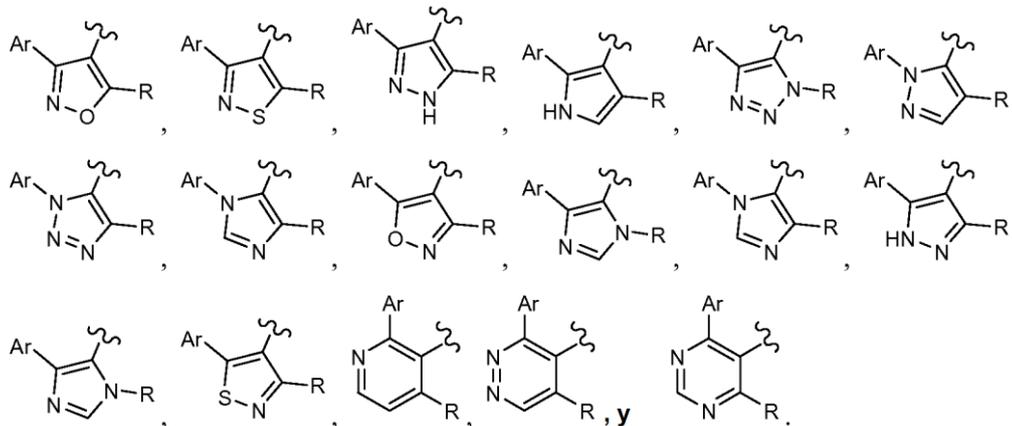
20 individualmente seleccionados de alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalo-metansulfonamido, trihalometansulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y -NR^xR^y,

25 el término "arilo sustituido" significa que el arilo está sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y,

30 el término "heteroarilo sustituido" significa que el heteroarilo está sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tioalcoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, en donde R^x y R^y son como se han definido anteriormente, y

35 en donde R^x y R^y son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrogeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo, y combinados, un anillo heteroalíclico de cinco o seis elementos.

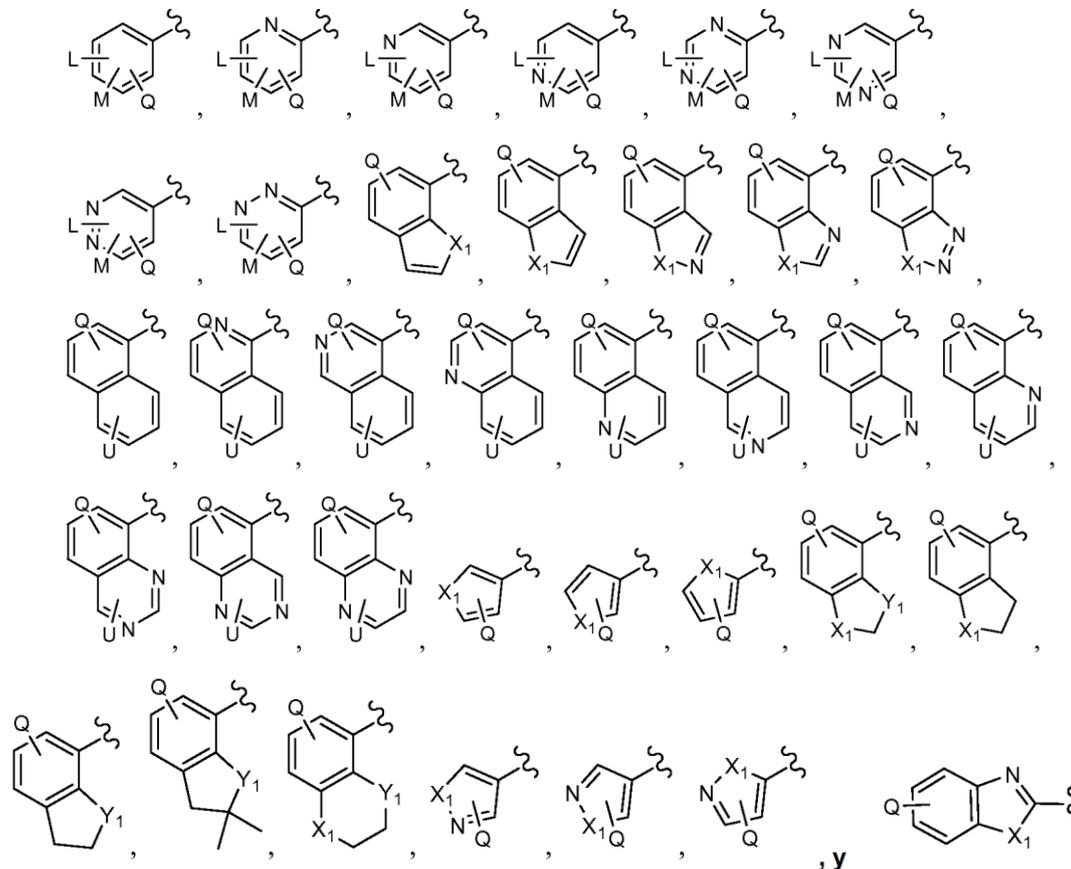
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Het se selecciona del grupo de:



3. El compuesto de la reivindicación 2, el que que Het es un heterociclo de 5 o 6 elementos con -N adyacente al punto de unión para el sustituyente -Ar.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar se selecciona del grupo de:

5



en donde

- 10 L es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino o amido;
M es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino o amido;
Q es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino o amido;
U es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino o amido;
X₁ es O, NH, N-alquilo, N-arilo, S o CH₂;
15 Y₁ es O, NH, N-alquilo, N-arilo, S o CH₂.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Ar es fenilo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que Ar es fenilo sustituido con metoxi o hidroxilo.

20

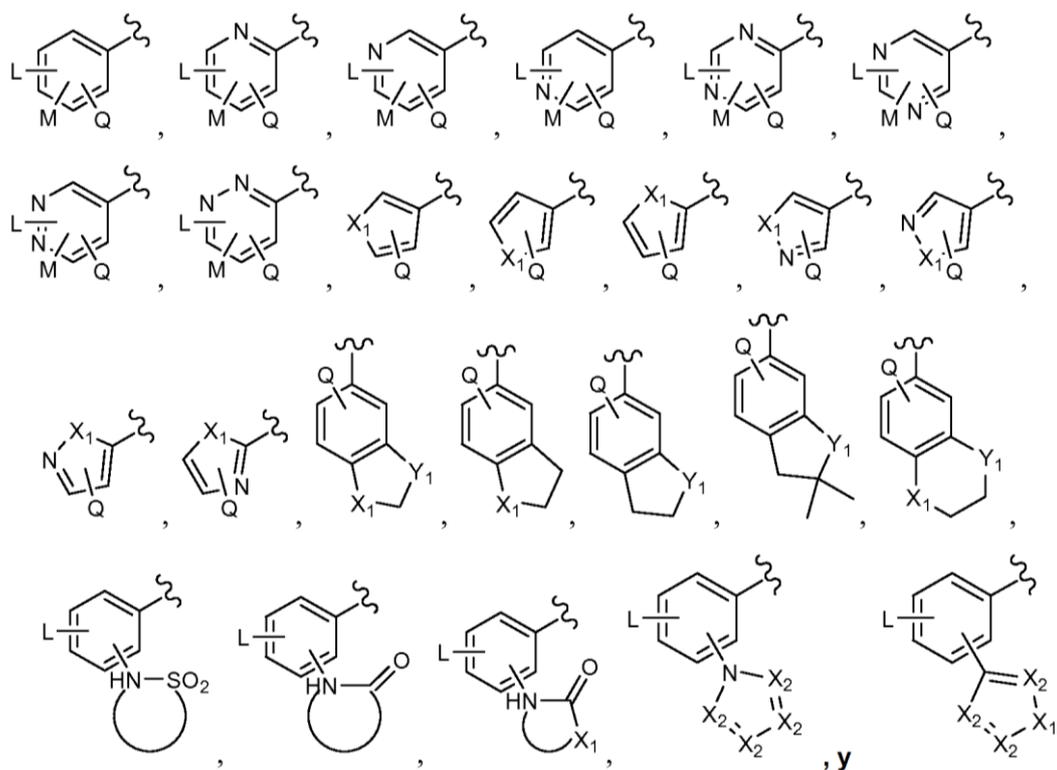
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W es -NO₂, -Cl, -Br o -CN.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -Cl o -CN.

25

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es -CH o -N y Ar es fenilo sustituido con metoxi o hidroxilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es arilo sustituido o heteroarilo sustituido el cual se selecciona del grupo de:



en donde

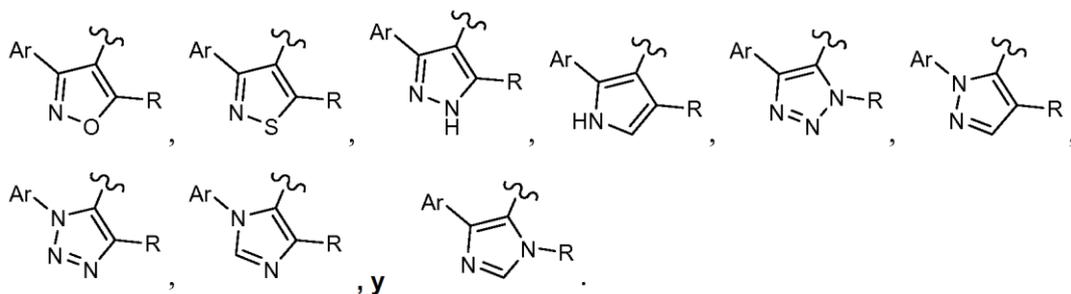
- 5 L es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino o amido;
 M es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino o amido;
 Q es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino o amido;
 U es H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino o amido;
 10 X₁ es O, NH, N-alquilo, N-arilo, S o CH₂;
 X₂ es N o CH; y
 Y₁ es O, NH, N-alquilo, N-arilo, S o CH₂.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que Z es fenilo sustituido.

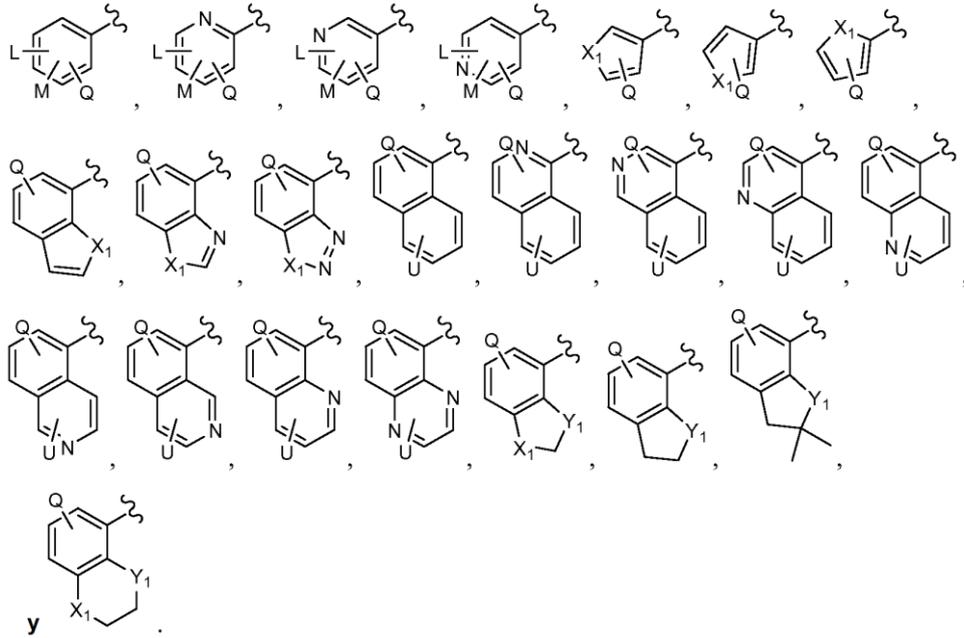
15 12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que tal fenilo está sustituido con un componente que contiene nitrógeno.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es -CH₃ o -CH₂F.

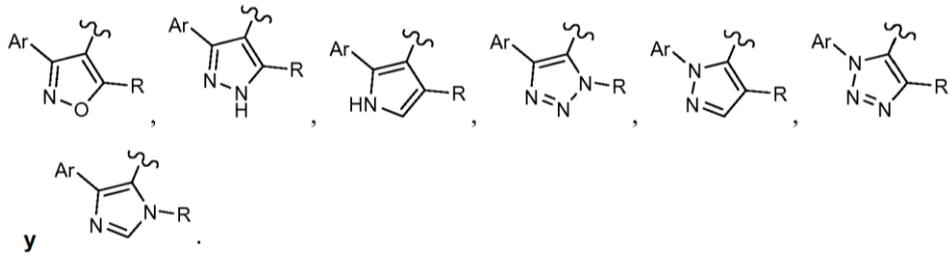
20 14. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Het se selecciona del grupo de:



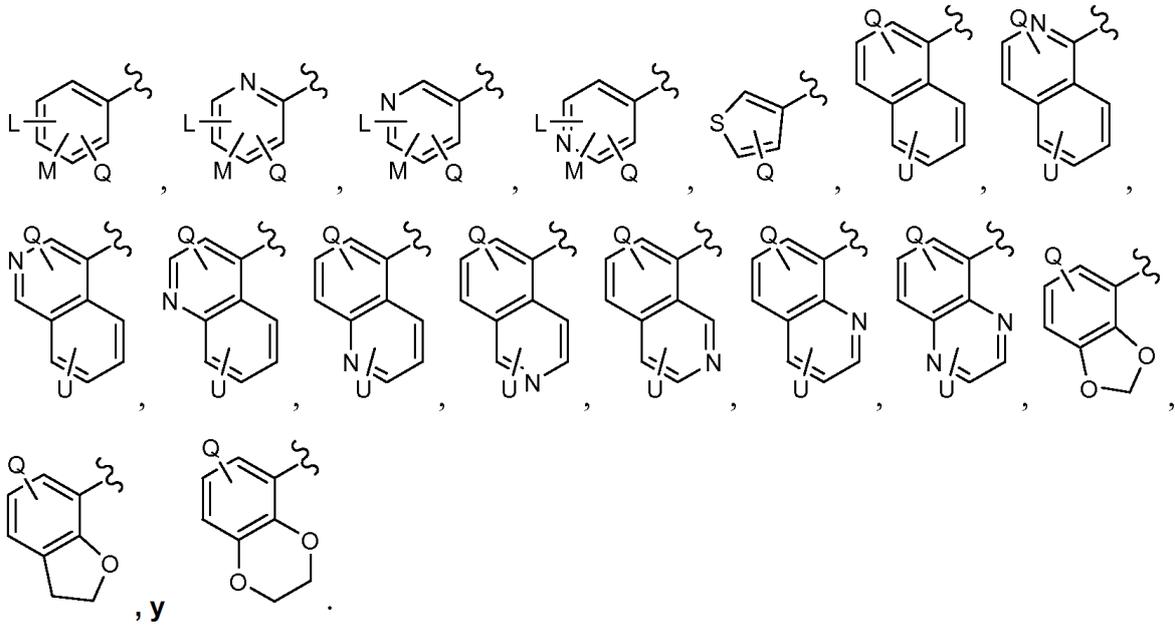
15. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Ar se selecciona del grupo de:



- 5 16. El compuesto de la reivindicación 7, en el que W es -NO₂, -Cl o -Br.
 17. El compuesto de la reivindicación 8, en el que X es -Cl.
 18. El compuesto de la reivindicación 9, en el que Y es -CH o -N.
 10 19. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R es -CH₃.
 20. El compuesto de la reivindicación 14, en el que Het se selecciona del grupo de:



- 15 21. El compuesto de la reivindicación 15, en el que Ar se selecciona del grupo de:



22. El compuesto de la reivindicación 21, en el que Ar es fenilo.

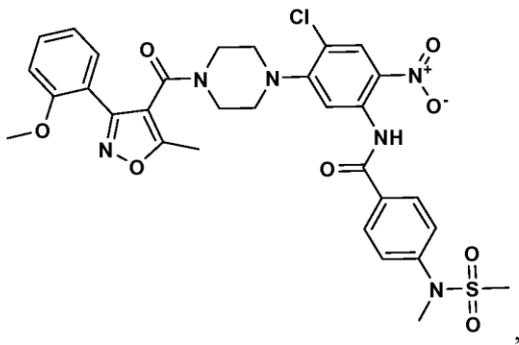
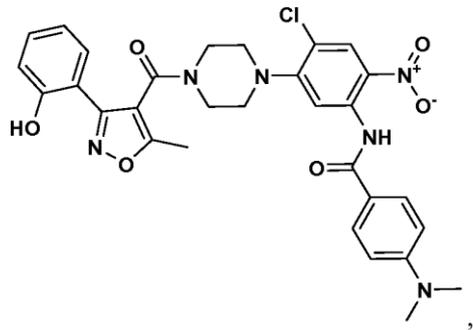
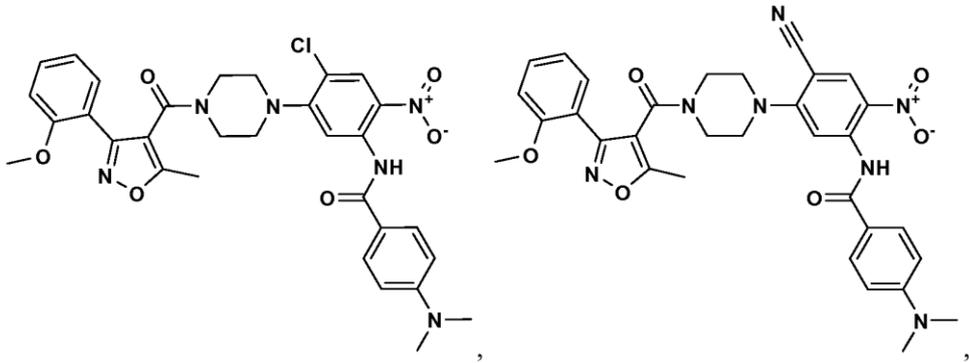
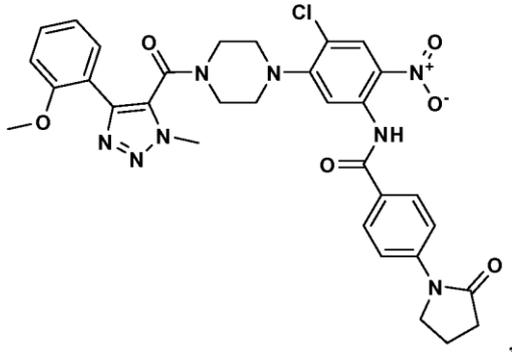
5 23. El compuesto de la reivindicación 22, en el que Ar es fenilo sustituido con metoxi o hidroxilo.

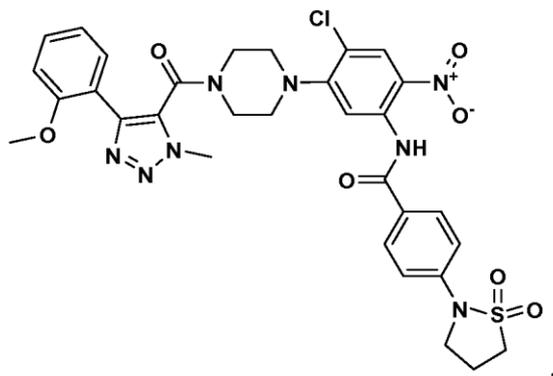
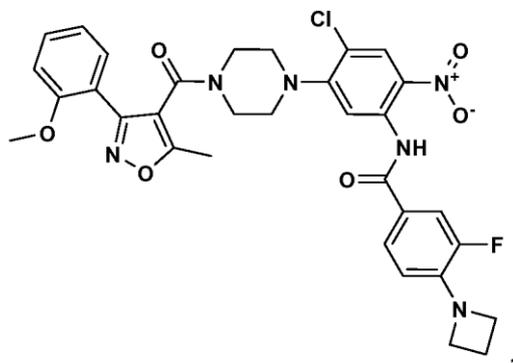
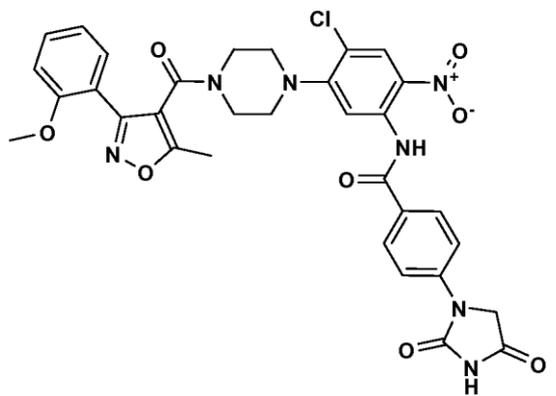
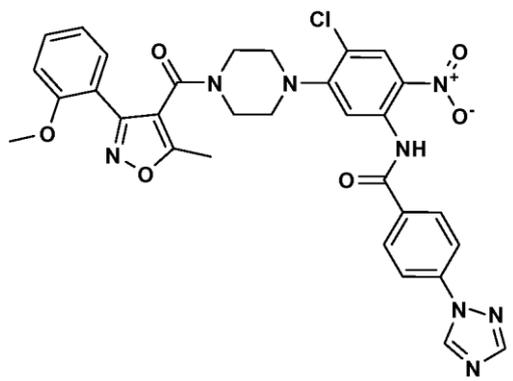
24. El compuesto de la reivindicación 16, en el que W es $-\text{NO}_2$ o $-\text{Br}$.

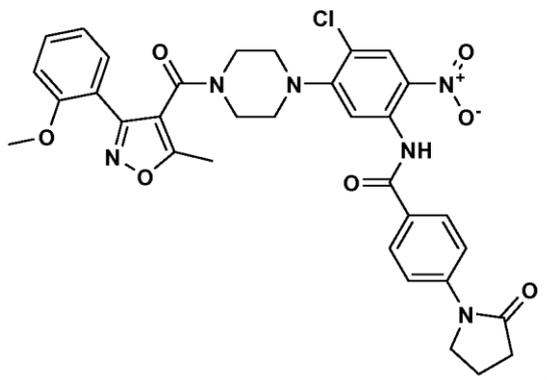
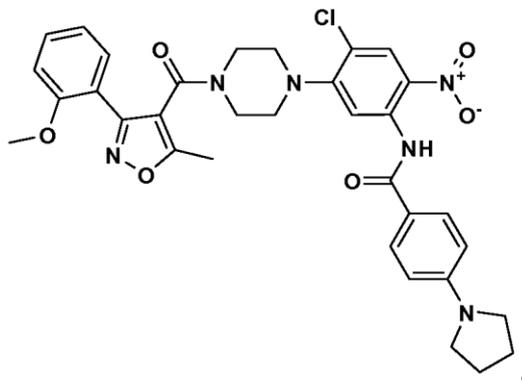
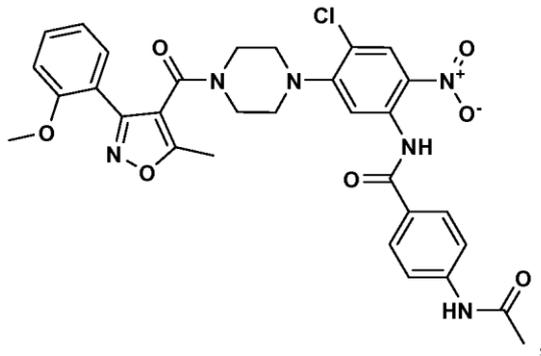
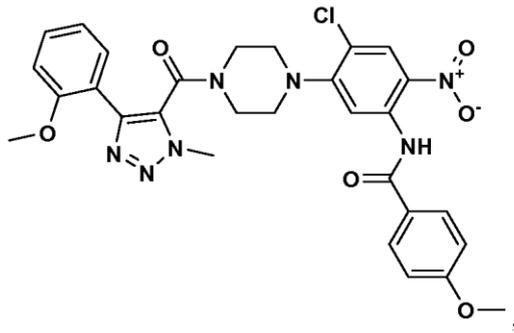
25. El compuesto de la reivindicación 18, en el que Y es $-\text{CH}$.

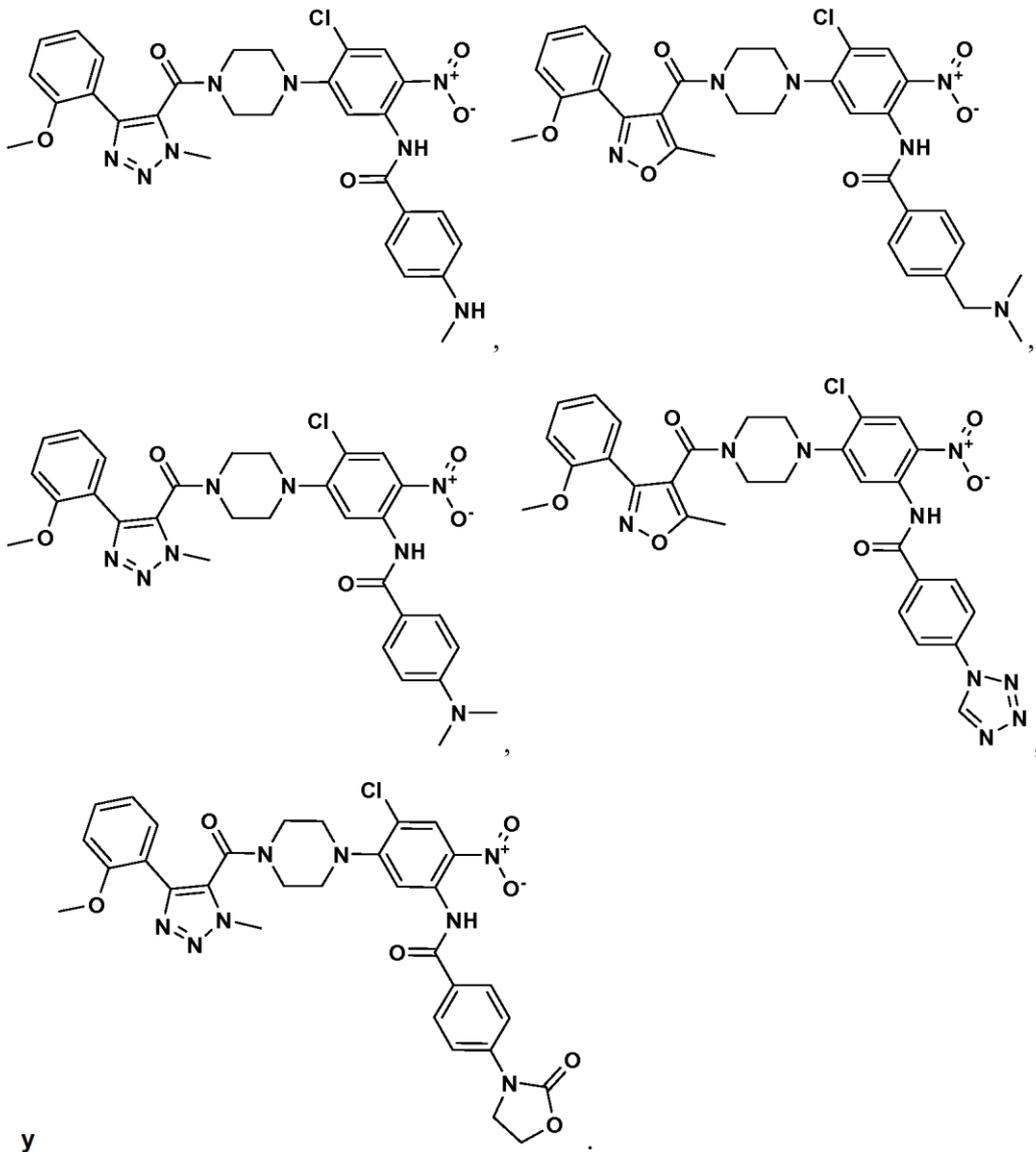
10

26. Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:









27. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva antiviral de uno o más de los compuestos de Fórmula I de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

28. Un compuesto de Fórmula I de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para su uso en un procedimiento para tratar un mamífero infectado con el virus de la influenza.