

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 954**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01)
C07D 261/18 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2010 E 10714268 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2421833**

54 Título: **Derivados de resorcinol como inhibidores de HSP90**

30 Prioridad:

21.04.2009 EP 09158367

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

16.04.2015

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
11 Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**BRASCA, MARIA GABRIELLA;
CASALE, ELENA;
FERGUSON, RON;
POLUCCI, PAOLO y
ZUCCOTTO, FABIO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 533 954 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

Derivados de resorcinol como inhibidores de HSP90

La presente invención se refiere a derivados de resorcinol sustituido, que inhiben la actividad de la proteína de choque térmico HSP90. Los compuestos de la invención son útiles por tanto en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como cáncer y enfermedades neurodegenerativas. La presente invención proporciona también procedimientos para preparar estos compuestos y composiciones farmacéuticas que los comprenden, y describe métodos para tratar enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

Las terapias dirigidas actuales para el tratamiento del cáncer se basan en la identificación de proteínas específicas que dirigen la progresión tumoral, y en la identificación de un agente específico capaz de antagonizar el efecto de esta proteína. La mayoría de los esfuerzos de la industria farmacéutica se dirigen hacia un número muy limitado de dianas de proteína bien validadas. Un inconveniente común es el surgimiento de mutaciones resistentes al fármaco encontradas frecuentemente en pacientes de cáncer que se tratan con estos inhibidores específicos. Recientemente, la opinión común es que el bloqueo simultáneo de rutas de señalización implicadas en la progresión del cáncer se espera que determinen una mejor eficacia anti-tumoral, y también una menor probabilidad de resistencia al desarrollo. HSP90 pertenece a una pequeña familia de proteínas (GHKL, de ADN Girasa, HSP90, histidina quinasa, mutL) que tienen en común un modo de unión a ATP en forma de C muy específico (pliegue Bergerat). HSP90 es una de las proteínas más abundantes en las células, esencial para la viabilidad en eucariotas. La célula humana contiene cuatro isoformas de HSP90: la isoforma β citosólica, que se expresa de forma constitutiva, la forma α inducible, GRP94/gp96 en el retículo endoplasmático y la TRAP1/HSP75 mitocondrial. Las formas α y β muestran un 85% de identidad de secuencia.

HSP90 es un componente clave de una maquinaria chaperona, cataliza el pliegue y el control de calidad de las proteínas, denominadas clientes de HSP90, tanto en células normales como también bajo condiciones de estrés. La actividad chaperona, estrictamente dependiente de la actividad de ATPasa, está firmemente regulada por la unión de otras co-chaperonas reguladoras.

Hay fuertes evidencias de que en condiciones de enfermedad, tal como cáncer u otras enfermedades proliferativas, HSP90 se vuelve crítica, debido a la mutación o sobre-expresión de oncogenes específicos o también porque los tumores a menudo tienen una sobrecarga de proteínas mal plegadas que lleva a una necesidad creciente de la función chaperona.

Estructuralmente HSP90 es un homodímero de tres dominios estructurados principales: un dominio N terminal muy conservado, el dominio ATPasa, un dominio intermedio y un dominio C terminal. Los dominios N y C terminales pueden enlazar ATP. La mayoría de los inhibidores actualmente conocidos tal como geldanamicina, radicicol, diarilpirazoles y derivados de purina muestran una unión competitiva a ATP al sitio de unión a ATP N terminal, mientras la novobiocina es el prototipo de los inhibidores de unión al bolsillo C terminal.

En este momento hay un número creciente de clientes de HSP90 presentados (Jolly, et al., J. Natl. Cancer Inst. 92; 1564-1572 (2000)), que pertenecen a la familia de quinasas (Her2, B-RAF V600E, bcr-Abl, Flt3, NPM-ALK, Akt, Npm-Alk, ZAP-70), factores de transcripción (p53, HIF) telomerasa, otras chaperonas, la mayoría de ellas rigurosamente relacionadas con la progresión del cáncer. La inhibición de HSP90 perjudica la capacidad de plegar o estabilizar a sus proteínas cliente, llevando a la degradación dependiente de proteosoma de estas proteínas no plegadas. La degradación de estas proteínas cliente se usa frecuentemente como un marcador de la inhibición de HSP90, se usa típicamente la degradación de Her2 después del tratamiento con compuesto en células que sobre-expresan Her2, tal como células de cáncer de mama BT474.

Una gran tendencia de investigación en el campo de inhibidores de HSP90 se condujo inicialmente por la evidencia de que el compuesto natural geldanamicina podría bloquear en realidad la proliferación de múltiples células tumorales, uniéndose de forma competitiva al sitio de unión de ATP N terminal e inhibiendo la actividad y función ATPasa de HSP90. Sorprendentemente, este compuesto no era activo en células normales, quizás porque HSP90 está presente en un complejo activo (con alta afinidad por la geldanamicina) solo en células tumorales (Kamal et al. Nature 425, 407-410 (2003)). Otra razón potencial para la sensibilidad selectiva por tumores es la retención tumoral que muchos inhibidores de HSP90 muestran.

Tanespimicina (17-AAG), un derivado semisintético de geldanamicina (GDA), junto con otros derivados relacionados (alvespimicina, 17-DMAG, IPI-504) está bajo intensa evaluación clínica, aunque la eficacia parece estar limitada por un número de factores: una formulación voluminosa, dependencia en el metabolismo para generar el metabolito activo, carencia de enriquecimiento del paciente, toxicidad hepática posiblemente relacionada con el resto quinona. Esto sentó las bases de un intenso esfuerzo para la identificación de la segunda generación de inhibidores de HSP90 con un mejor perfil tipo fármaco y mejor tolerancia. Esto llevó a la identificación de derivados de purina y derivados de diaril-resorcinol.

La causa principal de enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington y priones, es la acumulación de proteínas mal plegadas que dan por resultado la formación de placa. Estas proteínas mal plegadas dependen de chaperonas moleculares (HSP70, HSP40, etc.) para la remaduración,

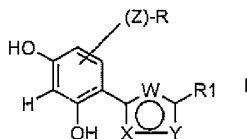
disgregación y resolubilización de agregados de proteína. Las proteínas de choque térmico se ha mostrado que proporcionan esta función en diversos modelos de cultivo celular. Las HSP pueden inducirse por HSF1, que está regulada estrechamente por HSP90 en las células normales. Se ha demostrado que los inhibidores de HSP90 tal como geldanamicina y los derivados de 17-AAG pueden interrumpir esta interacción y llevar a la inducción de HSP, dando por resultado actividades neuroprotectoras y la resolubilización y disgregación de proteínas mal plegadas. La sobre-expresión de HSP90 puede disminuir significativamente la acumulación de proteínas mal plegadas, que son responsables del Alzheimer, de hecho se ha demostrado una relación inversa entre los niveles de tau agregado y HSP70/90. La agregación tau anormal puede disminuirse (a través de degradación) por la sobre-expresión de HSP70, HSP27 y HSP40, que se desencadena por la inhibición de HSP90. La aplicación de inhibidores de HSP90 para la gestión de enfermedad de Parkinson encuentra base en el efecto in vivo de GDA en neurotoxicidad inducida por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) de un modelo de ratón para enfermedad de Parkinson. GDA protegió las neuronas de la toxicidad provocada por MPTP, que estaba relacionada estrechamente a los niveles de HSP70 aumentados. Además, también se ha mostrado que la sobre-expresión de HSP90 puede disminuir significativamente la acumulación de proteínas mal plegadas, que son responsables de discapacidades motoras, esclerosis múltiple, atrofia muscular espinal y bulbar y otras enfermedades.

Los compuestos de resorcinol 4,6-disustituidos con actividad farmacológica se describieron en el documento GB1.406.345. Otras solicitudes de patente describen compuestos fenil-heterocíclicos como inhibidores de HSP90, todos caracterizados por tener un patrón de sustitución particular del anillo pentaheterocíclico, como el documento WO2006/101052 en el nombre de Nippon Kayaku Kabushiki Kaisha; documentos WO2005/000300, WO2004/072051 y WO2004/056782 de Vernalis; documento WO2003/055860 de Ribotargets, documento WO2008/097640 de Synta Pharmaceuticals y documento WO2005/063222 de Kyowa Hakko Kogyo.

A pesar de estos desarrollos, aún hay una necesidad de agentes efectivos para dichas enfermedades.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) descritos a continuación, son inhibidores de HSP90 y son así útiles en la terapia como agentes antitumorales y antineurodegenerativos.

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

Z es $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_p$, en donde p es 0, 1, 2 o 3, NH, O, S, $>\text{S}=\text{O}$, $>\text{SO}_2$ o $>\text{C}=\text{O}$;

R es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_7$ o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_7$, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloalqueniilo $\text{C}_4\text{-C}_7$, fenilo, naftilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado que comprende uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, o es un grupo CONHR_2 , CH_2NHR_2 , NHCOR_2 , NHCONHR_2 en donde R_2 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_7$ o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_7$ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloalqueniilo $\text{C}_4\text{-C}_7$, fenilo, naftilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado que comprende uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno;

X es N, NH u O;

W es CH e Y es N, NH u O;

R_1 es grupo NH_2 , NHCONHR_2 , NHCOR_2 , NHSO_2R_2 o CONHR_2 , en donde R_2 es como se define anteriormente; siendo el anillo que contiene X, Y y W como se define anteriormente un grupo heteroarilo,

en donde los sustituyentes opcionales en esta memoria se seleccionan independientemente de: halógeno, nitro, grupos oxo ($=\text{O}$) ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilendioxo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniiloxi, heterocicililcarboniloxi, alquilidenoaminooxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicililalquiloxicarbonil-amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicililamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicililcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicililaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilalcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicililsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicililaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato. A su vez, cuando sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar adicionalmente sustituido por uno o más de los grupos mencionados anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En particular, los compuestos de la fórmula (I) son derivados de 4-(1H-pirazol-3-il)benceno-1,3-diol si los significados de X es NH, Y es N y W es CH, o X es N, Y es NH y W es CH;

derivados de 4-(isoxazol-5-il)benceno-1,3-diol si X, Y y W son respectivamente O, N y CH; y

5 derivados de 4-(isoxazol-3-il)benceno-1,3-diol si X, Y y W son respectivamente O, N y CH.

Como se afirma anteriormente, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de HSP90 y son así útiles en terapia anticáncer y de enfermedades neurodegenerativas.

La presente invención también proporciona procedimientos para sintetizar los derivados de resorcinol de fórmula (I) preparados a través de un procedimiento que consiste en transformaciones sintéticas estándar.

10 La presente invención también describe un método para tratar enfermedades mediadas por proteína HSP90.

Un método preferido descrito por la presente invención es para tratar una enfermedad mediada por la proteína HSP90 seleccionada del grupo que consiste en cáncer y trastornos neurodegenerativos.

15 Otro método preferido descrito por la presente invención es para tratar tipos específicos de cáncer que incluyen aunque no están limitados a: carcinoma tal como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, que incluye cáncer de células pequeñas del pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y piel, que incluye carcinoma de célula escamosa; tumores hematopoyéticos de línea linfocítica que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de célula pilosa y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de línea mieloide, que incluyen leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; 20 tumores de origen mesenquimal, que incluyen fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocarcinoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

25 Otro método preferido descrito por la presente invención es para tratar tipos específicos de trastornos neurodegenerativos que incluyen aunque no están limitados a: enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington, esclerosis múltiple y atrofia muscular espinal y bulbar.

30 La presente invención describe además un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con terapia de radiación o régimen de quimioterapia para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticáncer. Además la invención proporciona un método in vitro para inhibir la actividad de proteína HSP90 que comprende poner en contacto la proteína dicha con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa de matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes de receptor del anti-factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, 40 agentes anti-angiogénesis (por ejemplo, inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de la señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de otros cdks, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.

45 Adicionalmente, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, o composiciones farmacéuticas del mismo y uno o más agentes quimioterapéuticos, como un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticáncer.

En aún otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, para usar como un medicamento.

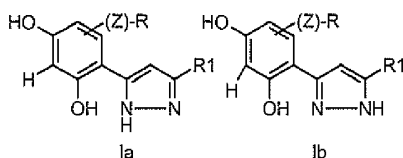
50 Finalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, para el uso en un método para tratar una enfermedad provocada por y/o asociada con una actividad HSP90 alterada, en particular cáncer o un trastorno neurodegenerativo.

A menos que se especifique otra cosa, cuando se refiere a los compuestos de fórmula (I) per se además de cualquier composición farmacéutica del mismo o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprende, la presente

invención incluye todos los isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

Los N-óxidos son compuestos de fórmula (I) en donde en uno de los átomos de nitrógeno de la molécula hay un átomo de oxígeno unido a través de un enlace dativo. Si un centro quiral u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, que incluyen enantiómeros y diastereómeros, está previsto que estén cubiertos en esta memoria. Los compuestos que contienen un centro quiral pueden usarse como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida, o la mezcla racémica puede separarse usando técnicas bien conocidas y un enantiómero individual puede usarse solo. En casos en que los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como trans (E) están en el alcance de esta invención.

En casos en donde los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tal como tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como que está incluida en esta invención si existen en equilibrio o predominantemente en una forma. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, fumárico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinnámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) también incluyen las sales con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferiblemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares. Como tal, a menos que se proporcione otra cosa, cuando en los compuestos de fórmula (I), solo una de las siguientes formas tautoméricas de fórmula (1a) y (1b), se indica, la otra restante tiene aún que considerarse como comprendida en el alcance de la invención:



en donde Z, R y R₁ son como se definen anteriormente.

Con el término átomo de halógeno se propone un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con el término "alquilo C₁-C₇ lineal o ramificado", se propone cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

Con el término "alqueno C₂-C₇" se propone una cadena hidrocarbonada C₂-C₇ alifática que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, aunque no están limitados a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1 o 2-butenilo y similares.

Con el término "alquino C₂-C₇" se propone una cadena hidrocarbonada C₂-C₇ alifática que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, aunque no están limitados a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1 o 2-butinilo y similares.

Con el término "cicloalquilo C₃-C₇" se propone, a menos que se proporcione otra cosa, un anillo monocíclico todo de carbono de 3 a 7 miembros, que puede contener uno o más dobles enlaces pero no tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexeno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno.

Con el término "heterociclilo" se propone un anillo carbocíclico, de 3 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado, donde uno o más átomos de carbono se sustituyen por nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos no limitantes de grupos heterocíclico son, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo mono, bi o poli-carbocíclico con de 1 a 4 sistemas anulares, opcionalmente además condensados o unidos los unos a los otros por enlaces sencillos, en donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", en donde el término "aromático" se refiere a un sistema de enlace de electrones π completamente conjugado. Ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo son grupos fenilo, α- o β-naftilo o bifenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 8 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O u S; el anillo de heteroarilo puede opcionalmente estar adicionalmente condensado o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. Ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilos son, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo,

benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo; benzopirano, 2,3-dihidrobenzoxazino, 2,3-dihidroquinoxalino y similares.

Según la presente invención y a menos que se proporcione otra cosa, cualquiera de los grupos R, R₁ y R₂ anteriores puede estar sustituido opcionalmente, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o más grupos, por ejemplo, 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalquenoiloxi, heterocicilcarboniloxi, alquilidenoaminooxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloalcoxycarbonilo, heterocicilalquiloalcoxycarbonilamino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilalcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato. A su vez, cuando sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar adicionalmente sustituido por uno o más de los grupos mencionados anteriormente.

Con el término alquilo polifluorado o alcoxi polifluorado se propone cualquiera de los grupos alquilo C₁-C₈ o alcoxi lineal o ramificado que están sustituidos por más de un átomo de flúor tal como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

Con el término hidroxialquilo se propone cualquiera de los alquilos C₁-C₈ anteriores, que portan un grupo hidroxilo tal como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares.

Por todo lo anterior, está claro para el experto que cualquier grupo cuyo nombre es un nombre compuesto tal como, por ejemplo, arilamino tiene que considerarse como construido convencionalmente por las partes de las que deriva, por ejemplo, por un grupo amino que está adicionalmente sustituido por arilo, en donde arilo es como se define anteriormente.

Asimismo, cualquiera de los términos tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, heterocicilcarbonilo, heterocicilcarbonilamino, cicloalquiloalcoxycarbonilo y similares, incluyen grupos en donde los restos alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C₃-C₇ y heterociclilo son como se definen anteriormente.

Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) se representan por compuestos en donde X es N, Y es NH y W es CH y Z, R y R₁ tienen los significados descritos anteriormente, en adelante los derivados de 4-(1H-pirazol-3-il)benzeno-1,3-diol.

Otra clase preferida de compuestos de fórmula (I) se representan por compuestos en donde X es O, Y es N y W es CH y Z, R y R₁ tienen los significados descritos anteriormente, en adelante los derivados de 4-(isoxazol-5-il)benzeno-1,3-diol.

Otra clase preferida de compuestos de fórmula (I) se representan por compuestos en donde X es N, Y es O, W es CH y Z, R y R₁ tienen los significados descritos anteriormente, en adelante los derivados de 4-(isoxazol-3-il)benzeno-1,3-diol.

Los compuestos específicos (cpd.) de la invención se enumeran a continuación:

1. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
2. 5-[2-(4-clorofenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
3. N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxamida,
4. N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
5. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida,
6. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(dimetilamino)etil]isoxazol-3-carboxamida,
7. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazol-3-carboxamida,
8. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]isoxazol-3-carboxamida,
9. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
10. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(3-hidroxipropil)isoxazol-3-carboxamida,

11. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-metoxietil)isoxazol-3-carboxamida,
12. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(3-metoxipropil)isoxazol-3-carboxamida,
13. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-fluoroetil)isoxazol-3-carboxamida,
14. N-[2-(acetilamino)etil]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
- 5 15. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[3-(dimetilamino)propil]isoxazol-3-carboxamida,
16. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]isoxazol-3-carboxamida,
17. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]isoxazol-3-carboxamida,
18. N-(acetidin-3-ilmetil)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
19. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N,N-dimetilisoxazol-3-carboxamida,
- 10 20. 5-[2-(4-aminofenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
21. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(furan-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida,
22. N-bencil-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
23. N-(ciclohexilmetil)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
24. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]isoxazol-3-carboxamida,
- 15 25. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(piperidin-1-il)etil]isoxazol-3-carboxamida,
26. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]isoxazol-3-carboxamida,
27. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]isoxazol-3-carboxamida,
28. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]isoxazol-3-carboxamida, terc-butilo,
29. {2-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino}etil}metilcarbamato,
- 20 30. N-(trans-4-aminociclohexil)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
31. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)isoxazol-3-carboxamida,
32. 4-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo,
33. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
34. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
- 25 35. N-ciclohexil-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
36. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(metilamino)etil]isoxazol-3-carboxamida,
37. 5-[2-[4-(bencilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
38. 5-[2-[4-(acetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
39. 5-[2-(4-amino-3-clorofenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
- 30 40. 5-[2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
41. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
42. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
43. 5-[2,4-dihidroxi-6-[4-(propan-2-ilamino)fenoxi]fenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
44. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
- 35 45. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
46. N-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
47. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[1-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,

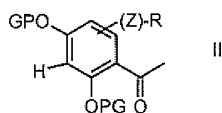
48. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
49. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(4-aminociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
50. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(4-(dimetilamino)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
51. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(4-acetilamino)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
- 5 52. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(4-aminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
53. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(4-dimetilaminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
54. N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
55. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
56. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
- 10 57. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
58. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-idroxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
59. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
60. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-aminociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
61. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-(dimetilamino)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-
- 15 carboxamida,
62. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-acetilamino)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
63. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-aminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
64. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-dimetilaminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-
- carboxamida,
- 20 65. N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
66. N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-(propan-2-il-amino)fenoksi)fenil]isoxazol-3-
- carboxamida,
67. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-(propan-2-il-amino)fenoksi)fenil]-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-
- carboxamida,
- 25 68. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-(propan-2-il-amino)fenoksi)fenil]-N-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
69. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-(propan-2-il-amino)fenoksi)fenil]-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-
- carboxamida,
70. N-(1-ciclohexil)piperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
71. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-idroxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
- 30 72. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
73. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-aminociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
74. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-dimetilaminociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
75. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-acetilaminociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
76. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-aminometilciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
- 35 77. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-dimetilaminometilciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
78. N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
79. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
80. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
81. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,

82. N-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
83. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-(propan-2-il-amino)fenoxi)fenil]-N-[1-(4-idroxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
84. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
- 5 85. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(4-aminociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
86. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(4-(dimetilamino)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
87. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(4-(acetilamino)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
88. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(4-(aminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
89. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(4-(dimetilaminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
- 10 90. N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
91. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
92. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
93. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
- 15 94. 3-[2-(4-carbamoilfenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida,
95. 3-[2-(4-carbamoilfenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida,
96. 3-[2-(4-carbamoilfenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida,
97. 3-[2-(4-carbamoilfenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida,
98. N-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxamida,
- 20 99. 3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida,
100. 3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida,
101. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(metilamino)etil]isoxazol-3-carboxamida,
102. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-etilpiperidin-3-il)isoxazol-3-carboxamida,
103. N-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
- 25 104. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
105. 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
106. N-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
107. N-(1-cicloheptilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
108. N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
- 30 109. N-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-5-[2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]isoxazol-3-carboxamida-1,3-dioxolano,
110. 5-[2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]-N-[1-(1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
111. 5-[2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]-N-[1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
- 35 112. 5-[2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]-N-[1-(7,12-dioxaspiro[5.6]dodec-3-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
113. 5-[2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]-N-{1-[(2R,3S)-2,3-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]piperidin-4-il}isoxazol-3-carboxamida,
- 40 114. N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-[2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]isoxazol-3-carboxamida,

115. N-[1'-(ciclohexilmetil)-1,4'-bipiperidin-4-il]-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-3-carboxamida,
116. N-(1'-bencil-1,4'-bipiperidin-4-il)-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-3-carboxamida,
117. (4-{4-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)butil)carbamato de terc-butilo,
- 5 118. N-[1-(4-aminobutil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida
119. (3-{4-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)propil)carbamato de terc-butilo,
120. N-[1-(3-aminopropil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
121. 5-{2,4-dihidroxi-6-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenoxi]fenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
- 10 122. 5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
123. 5-{2,4-dihidroxi-6-[4-(propan-2-ilamino)fenoxi]fenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
124. 5-{2-[4-(ciclobutilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
125. 5-{2,4-dihidroxi-6-[4-(pirrolidin-1-il)fenoxi]fenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
126. 3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida,
- 15 127. 3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida,
128. 3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida,
129. 4-[(3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-5-il)carbonil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo,
130. 3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(piperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida,
- 20 131. 3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida,
132. 3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida,
133. 5-[2-(benciloxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
- 25 134. 4-(3-aminoisoxazol-5-il)-5-(4-nitrofenoxi)benceno-1,3-diol,
135. 1-{5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il}-3(1-metilpiperidin-4-il)urea,
136. N-{5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il}-1-metilpiperidina-4-carboxamida y
137. N-{5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il}etanosulfonamida.

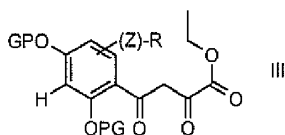
30 La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, caracterizado en que el procedimiento comprende:

1a) condensar un compuesto de fórmula (II):

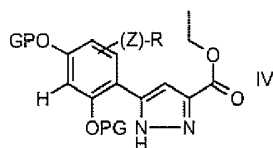


35 en donde PG representa un grupo bencilo (Bn), metilo (Me), metoximetilo (MOM) o 2-metoxietoximetilo (MEM) y Z y R son como se definen anteriormente, con oxalato de etilo en presencia de una base tal como hidruro sódico, etóxido sódico, bis-trimetilsililamida de litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF), dioxano;

1 b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (III):

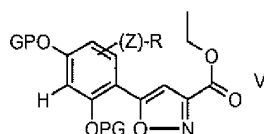


en donde PG, Z y R son como se definen anteriormente, con hidrato de hidrazina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), hidrocloreto de hidrazina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$) o sulfato de hidrazina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$) en un disolvente tal como etanol, THF, ácido acético, piridina para dar un compuesto de fórmula (IV):



5 en donde PG, Z y R son como se definen anteriormente;

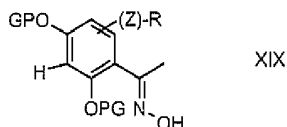
o 1'b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se define anteriormente con hidrocloreto de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$) o sulfato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$) en un disolvente tal como piridina, etanol, para dar un compuesto de fórmula (V):



10 en donde PG, Z y R son como se definen anteriormente;

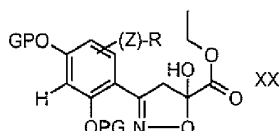
5a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define anteriormente con $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ o $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ en un disolvente tal como etanol, THF o ácido acético, en presencia de una base tal como acetato de sodio y potasio;

5b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XIX):

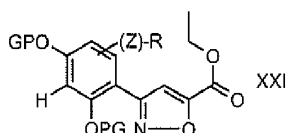


15 en donde PG, Z y R son como se definen anteriormente, con n-ButLi y $(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ en un disolvente tal como THF a una temperatura que oscila de -78°C a -35°C ;

5c) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XX):

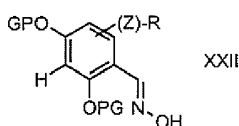


20 en donde PG, Z y R son como se definen anteriormente, con un ácido tal como ácido canforsulfónico, benzenosulfónico o toluenosulfónico, en un disolvente tal como dioxano, tolueno, xileno, a una temperatura que oscila de 110°C a 150°C , para dar un compuesto de fórmula (XXI):



en donde PG, Z y R son como se definen anteriormente;

25 o 6a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXII):



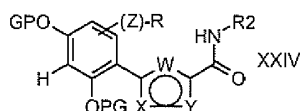
en donde PG, Z y R son como se definen anteriormente, con propiolato de etilo o con una amida de ácido propiónico sustituida apropiadamente en diclorometano (DCM) en presencia de un oxidante tal como disolución de NaOCl 5 M o NBS en presencia de TEA para dar un compuesto de fórmula (XXI) como se define anteriormente;

o bien 7a) hacer reaccionar cualquiera de los compuestos de fórmula (IV), (V) y (XXI) como se define anteriormente con una base inorgánica tal como NaOH, LiOH, KOH en un disolvente tal como etanol, metanol, THF y

7b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XXIII):



5 en donde X, Y, W, PG, Z y R son como se definen anteriormente, con R_2NH_2 en donde R_2 se define como anteriormente, en presencia de un agente activante tal como DIC, TBTU, HOBT, EDC, DCC en un disolvente tal como THF, dioxano, DMF, DMA, para así obtener un compuesto de fórmula (XXIV):



en donde X, Y, W, PG, Z, R y R_2 son como se definen anteriormente;

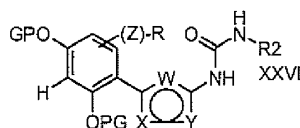
10 o 7a') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV), (V) y (XXI) como se definen anteriormente con R_2NH_2 en donde R_2 se define como anteriormente, en presencia de un catalizador tal como cianuro de potasio, piridina-2-ol, en disolvente tal como etanol, THF, dioxano, DMF, para dar un compuesto de fórmula (XXIV) como se define anteriormente;

15 o 7b') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII) como se define anteriormente con difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de TEA o DIPEA en un disolvente tal como dioxano, THF a reflujo;

7c') hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XXV):



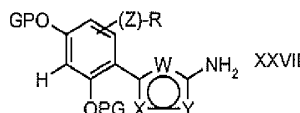
en donde X, Y, W, PG, Z y R son como se definen anteriormente, con R_2NH_2 en donde R_2 es como se define anteriormente, en un disolvente tal como dioxano, THF, DMF, para dar un compuesto de fórmula (XXVI):



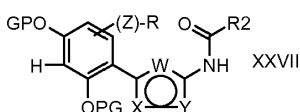
20 en donde X, Y, W, PG, Z, R y R_2 son como se definen anteriormente;

o 7c'') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXV) como se define anteriormente, con H_2O , en un disolvente tal como dioxano, THF, DMF en presencia de HCl, ácido acético, H_2SO_4 y

o bien 7d) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XXVII):

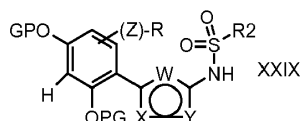


25 en donde X, Y, W, PG, Z y R son como se definen anteriormente, con R_2COOH en presencia de un agente activante tal como CDI, TBTU, EDC, DIC o DCC en presencia de HOBT, en un disolvente tal como THF, DMF, DMA o con R_2COCl en un disolvente tal como THF, piridina, $CHCl_3$ en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, 4-metilmorfolina, etildiisopropilamina para dar un compuesto de fórmula (XXVIII):



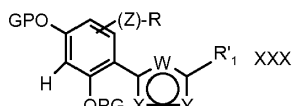
30 en donde X, Y, W, PG, Z, R y R_2 son como se definen anteriormente;

o 7d') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) como se define anteriormente, con R_2SO_2Cl , en un disolvente tal como THF, piridina, $CHCl_3$ en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, 4-metilmorfolina, etildisopropilamina, para dar un compuesto de fórmula (XXIX):

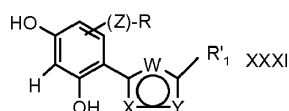


5 en donde X, Y, W, PG, Z, R y R_2 son como se definen anteriormente;

8a) desproteger cualquiera de los compuestos resultantes de la fórmula (XXX):



en donde Z y R son como se definen anteriormente y R'_1 es R_1 o un grupo $COOC_2H_5$ o $COOH$, para dar un compuesto de fórmula (XXXI):



10 en donde X, Y, W, Z son como se definen anteriormente y R'_1 es un grupo $COOC_2H_5$ o $COOH$, o para dar un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, llevándose a cabo la desprotección por tratamiento o bien con H_2 y un catalizador adecuado, en un disolvente tal como ácido acético, etanol o metanol cuando PG es un grupo bencilo, o con BCl_3 o BBr_3 en un disolvente tal como CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$, CH_3CN , cuando PG es un grupo bencilo o metilo; o

15 9a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXX) como se define anteriormente, en donde PG es un grupo metoximetilo o 2-metoxietoximetilo, con disolución acuosa de HCl, disolución acuosa de H_2SO_4 o disolución acuosa de ácido trifluoroacético en un disolvente tal como etanol, metanol, para dar un compuesto de fórmula (XXXI) o un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente;

20 10a) convertir un compuesto de fórmula (XXXI) como se define en un compuesto de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas.

Ejemplos de reacciones posibles para una conversión de etapa 10a anterior son:

25 1) hidrólisis bajo condición ácida o básica de un compuesto de fórmula (XXXI) en donde R'_1 es un grupo $COOC_2H_5$ para la conversión en un compuesto de fórmula (XXXI) en donde R'_1 es un $COOH$, según procedimientos estándar como se presenta en The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters, Saul Patai, Interscience Publisher (John Wiley&Sons 1969), y posterior amidación para obtener las correspondientes amidas de la fórmula (I), en donde R_1 es un grupo $CONHR_2$, en donde R_2 es como se define anteriormente, bajo condiciones conocidas;

30 2) amidación directa de un compuesto de fórmula (XXXI) en donde R'_1 es un grupo $COOC_2H_5$ para obtener las amidas correspondientes de la fórmula (I) en donde R_1 es un grupo $CONHR_2$, en donde R_2 es como se define anteriormente, por reacción con una amina primaria adecuada según los procedimientos estándar como se presenta en The Chemistry of Amides, Saul Patai, Interscience Publisher (John Wiley&Sons 1970).

35 Si fuera necesario o se quisiera, el procedimiento comprende convertir un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) por reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convertir una sal en el compuesto libre de fórmula (I).

Ejemplos de posibles reacciones para dicha conversión son:

1) reducción de derivados de amida por conversión en las aminas correspondientes según procedimientos estándar como se presenta en The Chemistry of Amino Group, Saul Patai, Interscience Publisher (John Wiley&Sons 1968);

40 2) cetalización de derivados de carbonilo por conversión en los cetales correspondientes según procedimientos estándar como se presenta en The Chemistry of Carbonyl Group, Saul Patai, Interscience Publisher (John Wiley&Sons 1966);

3) alquilación o alquilación reductora de aminas primarias o secundarias en las aminas secundarias y terciarias correspondientes según el procedimiento estándar como se presenta en The Chemistry of Amino Group, Saul Patai,

Interscience Publisher (John Wiley&Sons 1968), o J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2897, o en Comprehensive Organic Synthesis, Trost B. N., Fleming L, (Eds. Pergamon Press: Nueva York, 1991; Vol, 8).

Los siguientes intermedios útiles son los ésteres de la fórmula (IV), (V) y (XXI) como se define anteriormente, y también son objeto de la presente invención, con la condición de que:

- 5 éster etílico de ácido 5-((2,4,5-trimetoxifenil)- 3-isoxazolcarboxílico,
 éster etílico de ácido 5-[5-etil-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]- 3-isoxazolcarboxílico,
 éster etílico de ácido 5-[5-(2-metilpropil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]- 3-isoxazolcarboxílico,
 éster etílico de ácido 5-[5-(1-metiletil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxílico,
 éster etílico de ácido 5-[5-(1,1-dimetiletil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxílico y

- 10 éster etílico de ácido 3-((2,4,6-trimetoxifenil)- 5-isoxazolcarboxílico están excluidos.

Otros intermedios útiles son los ácidos de la fórmula (XXIII) como se define anteriormente, y también son objeto de la presente invención, con la condición de que:

- ácido 3-((2,4,5-trimetoxifenil)-5-isoxazolcarboxílico,
 ácido 3-((2,4,6-trimetoxifenil)-5-isoxazolcarboxílico,
 15 ácido 2-((2,4,5-trimetoxifenil)-5-tiazolcarboxílico,
 ácido 2-((2,4,6-trimetoxifenil)-5-tiazolcarboxílico,
 ácido 5-((2,4,5-trimetoxifenil)-3-isoxazolcarboxílico y
 ácido 5-((2,4,6-trimetoxifenil)-3-isoxazolcarboxílico están excluidos.

- 20 Otros intermedios útiles son las amidas de la fórmula (XXIV) como se define anteriormente, y también son objeto de la presente invención, con la condición de que:

- N-etil-5-[4'-fluoro-4,6-bis(fenilmetoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]-3-isoxazolcarboxamida,
 N-etil-5-[2'-metil-4,6-bis(fenilmetoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]-3-isoxazolcarboxamida,
 N-etil-5-[2'-fluoro-4,6-bis(fenilmetoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]-3-isoxazolcarboxamida,
 5-[4,6-bis(fenilmetoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]-N-etil-3-isoxazolcarboxamida,
 25 N-etil-5-[5-[2-(3-fluorofenil)etil]-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,
 N-etil-5-[5-[2-(3-fluorofenil)etenil]-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,
 N-etil-5-[5-[2-(4-fluorofenil)etil]-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,
 N-etil-5-[5-[(1E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,
 N-etil-5-[5-etil-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,
 30 N-etil-5-[5-[(1E)-2-feniletetil]-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,
 N-etil-5-[5-(2-metilpropil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,
 N-etil-5-[5-(1-metiletil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,
 5-[5-(1,1-dimetiletil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-N-etil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-etil-5-[5-(2-feniletetil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,
 35 N-etil-5-[5-(2-feniletetil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida y
 N-[5,6,7,8-tetrahidro-6-(1-piperidinilmetil)-2-naftalenil]-3-(2,4,5-trietoxifenil)-5-isoxazolcarboxamida están excluidos.

Otros intermedios útiles son los compuestos de la fórmula (XXXI) como se definen anteriormente, y también son objeto de la presente invención, con la condición de que:

ácido 1H-pirazol-3-carboxílico, 5-[5-[5-(hidrazinilcarbonil)-1H-pirazol-3-il]-2,4-dihidroxifenil]-, etiléster y

ácido 1H-pirazol-3-carboxílico, 5,5'-(4,6-dihidroxi-1,3-fenileno)bis-, dietiléster están excluidos.

Específicamente, la presente invención proporciona los siguientes compuestos intermedios: ácido 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxílico y 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de metilo.

5 La síntesis de un compuesto de fórmula (I), según el procedimiento sintético descrito anteriormente, puede realizarse en una manera de etapas, así cada intermedio se aísla y purifica por técnicas de purificación estándar, como, por ejemplo, cromatografía en columna, antes de realizar la reacción posterior. De forma alternativa, dos o más etapas de la secuencia sintética pueden realizarse en un procedimiento denominado "en un reactor", como se conoce en la técnica, así solo el compuesto resultante de las dos o más etapas se aísla y purifica.

10 Según cualquier variante del procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), los materiales de partida y cualquier otro reactivo se conocen o se preparan fácilmente según métodos conocidos. Como un ejemplo, los compuestos de fórmula (II) y (XXII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según síntesis química bien conocida, como por ejemplo se describe en los siguientes ejemplos.

Farmacología

15 Las potencias de los compuestos de la presente invención se evaluaron midiendo la degradación de Her2 como un marcador para la inhibición de HSP90.

20 HSP90 es un componente clave de una maquinaria de chaperona que cataliza el plegado y control de calidad de varias proteínas. Su inhibición perjudica la capacidad de plegar o estabilizar sus proteínas cliente, llevando a la degradación dependiente de proteosoma de estas proteínas no plegadas. En este momento, hay un número creciente (>100) de clientes de HSP90 presentados, pero una de las formas más frecuentes para detectar la inhibición de HSP90 chaperona es la detección de niveles de proteína Her2 después de tratamiento de corto tiempo (normalmente 8-24h), para estar seguros sobre la especificidad de este efecto. La actividad celular de inhibidores de HSP90 se evaluó midiendo la pérdida inducida de niveles de proteína Her2 en células de cáncer de mama BT474 (ATTCC núm. HTB-20). Los niveles de Her2 celular se midieron por inmunocitoquímica, y se cuantificaron usando un instrumento ArrayScan vTi (Cellomics Thermo Scientific).

25 Ensayo de degradación de Her2

La actividad celular de inhibidores de HSP90 se evaluó midiendo la pérdida inducida de niveles de proteína Her2 en células de cáncer de mama BT474 (ATTCC núm. HTB-20). Los niveles de Her2 celular se midieron por inmunocitoquímica, y se cuantificaron usando un instrumento ArrayScan vTi (Cellomics Thermo Scientific).

30 Los estudios se realizaron como sigue: 5000 células/pocillo se siembran en platos de 96 pocillos (Perkin Elmer) en DMEM / FCS al 5% y se incuban durante 48 horas a 37°C, 5% de CO₂.

35 El medio se sustituye entonces con medio fresco que contiene compuestos de ensayo a la concentración necesaria. Las curvas de concentración se preparan en DMEM/FCS al 10% a partir de existencias de compuesto en DMSO, y la concentración final en DMSO es 0,1% (v/v). Se preparan pocillos duplicados para cada punto de concentración, con una concentración de compuesto más alta típica de 30 µM. Después de la adición del compuesto, los platos se devuelven a la incubadora durante 8 horas, después se fijan sustituyendo el medio con PBS que contiene 3,7% de disolución de paraformaldehído. Los platos se incuban durante 20 minutos a temperatura ambiente, después los pocillos se lavan en PBS y las células se permeabilizan incubando con PBS que contiene 0,3% de Triton X-100 durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se bloquean los sitios de unión no específica incubando pocillos durante 1 hora en PBS que contiene 3% (p/v) de BSA. Los pocillos se incuban entonces durante 1 hora a temperatura ambiente en PBS que contiene monoclonal de ratón anti Her2 (Anti-c-ErbB2/c-Neu, Ratón mAb 3B5, Calbiochem Cat N° OP15) diluido 1:100 en 1% (p/v) de BSA. Después de 3 lavados en PBS, los pocillos se incuban en PBS (p/v) 1% de BSA que contiene unos 2 µg/ml de anticuerpo secundario anti ratón de cabra conjugado con Cy2 (Amersham Pharmacia Biothec cat. N° PA 42002) (Absorción máxima 489 nm fluorescencia máxima 506 nm) y 1 µg/ml de DAPI (Absorción máxima 359 nm fluorescencia máxima 461 nm) (4',6-Diamidina-2-fenilindol, dilactato) (Sigma cat. N° D 9564) un tinte de alta sensibilidad para detectar ácido nucleico por teñido nuclear. Después de lavar unas 3 veces adicionales en PBS, la inmunorreactividad de Her2 celular se evalúa usando el instrumento ArrayScan vTi, con un objetivo Zeiss 10X 0,5 N.A., y aplicando el algoritmo Citotoxicidad.V3 (Cellomics/Thermo Fisher) con un filtro XF100. Al menos 10 campos, que corresponden a al menos 900 células, se leen para cada pocillo. Los valores IC₅₀ representan la concentración de compuesto al que la señal de Her2 celular se disminuye en 50% en comparación con los controles no tratados.

La siguiente fórmula se usa:

$$IC_{50} = \text{Fondo} + \frac{(\text{Arriba-Fondo})}{(1+10^{((\text{Log}EC_{50}-X)})}); X \text{ es el logaritmo de concentración}$$

IC₅₀ es la respuesta; IC₅₀ comienza al fondo y va a la parte superior con una forma sigmoide.

Ensayo de proliferación celular in vitro

5 Células de ovario humano A2780 (1250 células/pocillo) se sembraron en platos blancos de 384 pocillos en medio completo (RPMI1640 o EMEM más 10% de suero bovino fetal) y se trataron con compuestos disueltos en 0,1% de DMSO, 24h después de la siembra. Las células se incubaron a 37°C y 5 % de CO₂ y después de 72 horas los platos se procesaron usando ensayo CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

CellTiter-Glo es un método homogéneo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas. ATP se cuantifica usando un sistema basado en luciferasa y D-luciferina que resulta en generación de luz. La señal luminiscente es proporcional al número de células presentes en el cultivo.

10 Brevemente 25 µL/pocillo de disolución reactiva se añaden a cada pocillo y después de 5 minutos agitando los microplatos son rojos mediante un luminómetro. La señal luminiscente es proporcional al número de células presentes en el cultivo.

Determinación de K_D por medio de Biacore

La evaluación de la afinidad de unión (K_D) de los compuestos de fórmula (I) a la proteína HSP90 se hizo usando Biacore T100.

15 El dominio del extremo N de His-HSP90 se inmovilizó por captura de su marca mediante el Ab unido de forma covalente anteriormente a la superficie del chip (CM5). Un procedimiento de reticulado corto después de la unión a HSP90 fue necesario para obtener una señal más estable.

20 Los compuestos se analizaron usando el siguiente tampón de marcha: Tris/HCl 20 mM pH 7,6, KCl 150 mM, MgCl₂ 5 mM, 0,05% de P20 y 1% de DMSO. El caudal fue de 50 ul/min con un tiempo de asociación de 60 segundos. Los cpds se diluyeron en tampón de marcha a partir de disolución madre 100X; las diferentes concentraciones inyectadas se obtuvieron a partir de una dilución secuencial para tener la misma concentración de DMSO en cada muestra y evitar cualquier corrección de disolvente.

25 Una serie de 5 inyecciones secuenciales de concentraciones crecientes de compuesto se realizaron y los resultados se analizaron usando un método presentado en la bibliografía (Robert Karlsson et al "Analyzing a kinetic titration series using affinity biosensors". (Analytical Biochemistry 349 (2006) 136-147). Cada análisis se realizó dos veces, mostrando una muy alta reproducibilidad de los resultados.

Dados los ensayos anteriores, los compuestos de fórmula (I) resulta que poseen una notable actividad inhibitora de HSP90, como se prueba por la inducción de la degradación de proteína Her2, actividad inhibitora de la proliferación celular (línea celular A2780) y alta afinidad de unión a la proteína, como se muestra en la siguiente Tabla 1.

30 Tabla 1

Compuesto	IC ₅₀ de degradación de Her2 (µM)	IC ₅₀ de proliferación de A2780 (µM)	Kd (nM) Biacore
5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida	0,059	0,07	0,8
5-[2-(4-Clorofenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida	0,059	0,304	9,2
5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida	0,058	0,05	3,2
5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida	0,071	0,06	
N-(1-Ciclohexilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida	0,071	0,04	0,3
5-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida	0,039	0,03	0,12
5-[2-(4-Cianofenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida	0,277	0,147	
N-[1-(4,4-Difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida	0,027	0,05	0,8
5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-	0,11	0,06	0,35

carboxamida			
5-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida	0,012	0,02	0,057
3-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida	0,003	0,020	0,043
3-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida	0,008	0,03	0,066
5-(2,4-Dihidroxi-6-{4-[(1-metiletil)amino]fenoxi}fenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida	0,065	0,020	0,218
5-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida	0,037	0,035	0,080
5-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(7,12-dioxaspiro[5.6]dodec-3-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida	0,045	0,023	0,423
5-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida	0,038	0,021	0,079
N-[1-(Ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-3-carboxamida	0,020	0,010	0,188
N-[1-(4,4-Difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-3-carboxamida	0,002	0,020	0,057
3-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida	0,022	0,020	0,24
N-(1-Ciclohexilpiperidin-4-il)-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-3-carboxamida	0,003	0,020	0,09

Eficacia antitumoral in vivo

5 La actividad antitumoral de los inhibidores de HSP90 se evaluó in vivo usando la línea celular de carcinoma de ovario humano A2780 trasplantado en ratones inmunodeficientes. Este modelo tumoral se seleccionó en base a la sensibilidad demostrada en el ensayo basado en células a inhibidores de HSP90.

El estudio se realizó como sigue:

10 Balb Nu/Nu, ratones macho, (ratones atímicos) de Harlan, Italia, se mantuvieron en jaulas con coberturas de filtro de papel, comida y camas esterilizadas y agua acidulada. Los tumores de A2780 se mantuvieron in vivo por trasplante en serie y, en el momento de los experimentos de eficacia, se implantaron de forma subcutánea en ratones atímicos. Los tratamientos comenzaron 8 días más tarde cuando los tumores fueron evidentes. Los inhibidores de HSP90 se prepararon inmediatamente antes de usar y se administraron de forma intravenosa en un volumen de 10 ml/kg a dosis diferentes.

15 El crecimiento tumoral se evaluó por calibrado. Los dos diámetros se grabaron, y el peso tumoral se calculó según la siguiente fórmula: longitud (mm) x anchura² (mm)/2. El efecto del tratamiento antitumoral se determinó como inhibición de crecimiento tumoral (TGI %) del grupo tratado respecto a los controles tratados con vehículo.

El compuesto 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida, se administró a 30 y 60 mg/kg durante 10 días consecutivos. Cada 3 días el crecimiento tumoral y el peso corporal neto se evaluaron. Dicho compuesto mostró una actividad antitumoral significativa con un TGI de 74% a 60 mg/kg y 53% a 30 mg/kg, sin señales de toxicidades.

20 En el mismo modelo distintos compuestos mostraron actividad antitumoral significativa: por ejemplo:

25 5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida y 5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida, mostró un TGI de 92% y 77% respectivamente cuando se da de forma intravenosa a 30 y 40 mg/Kg diarios, mientras 3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida mostró una actividad antitumoral medida como 88% de TGI cuando se administra de forma intravenosa a 40 mkg/kg cada tres días.

Evaluación farmacocinética in vivo

El perfil farmacocinético de los compuestos de la presente invención se investigó como se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2

Formulaciones	IV: 10% de Tween 80 en 5% de dextrosa OS: 0,5% de Methocel
Especie, Cepa y Fuente	Ratón, Balb, Nu/Nu, Harlan, Italia
Núm. de animales/género	3/M ruta. Total: 6
Dosis, Ruta y Frecuencia	10 mg/kg, IV Bolus, única 10 mg/kg, Oral, única
Calendario de recogida de especímenes (Sangre/plasma)	IV: 0,083, 0,5; 1, 3, 6, 24 h después de la dosis; OS: 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 24 h después de la dosis; Todas las muestras de sangre se tomaron de la vena retro-orbital.
Análisis y detalles experimentales	Bioanálisis: LC/MS/MS en sistema Waters Acquity-TQD. Farmacocinética: análisis por WinNonlin software 5.2.1. Se usó el método no compartimental (regla lineal trapezoidal y análisis de regresión lineal de concentraciones en plasma con transformada logarítmica natural frente a datos de tiempo).

5 Condiciones bioanalíticas

Preparación de patrón y de muestra

Patrones de calibrado y controles de calidad se prepararon echando plasma de ratón blanco con disoluciones de trabajo apropiadas.

10 Las proteínas de plasma de la muestra se precipitaron añadiendo 160 µL de acetonitrilo/metanol 90/10 a 20 µL de plasma de ratón en un plato de 96 pocillos.

Después de sellar por calor y mezclar durante 3 minutos, el plato se centrifugó durante 15 minutos a 4000 rpm.

El sobrenadante se consideró como extracto final y se inyectó en el sistema LC-MS-MS.

Parámetros de LC/MS/MS

Sistema UPLC: Waters Acquity BSM

15 Fase móvil A: 95:5 - formiato de amonio 5 mM pH 3,5: Acetonitrilo

Fase móvil B: 5:95 - Formiato de amonio 5 mM pH 3,5: Acetonitrilo

Columna analítica: BEH C18 50x2.11.7 µm

Condiciones de elución:

Tiempo (min)	0,00	0,80	1,00	1,01	2,00
% de A	80	0	0	80	80
% de B	20	100	100	20	20

ES 2 533 954 T3

	Tiempo total de marcha:	2,0 min.
	Caudal:	0,500 mL/min
	Tiempo de retención aproximado:	NMS-03308086 : 0,67 min.
	Temperatura del horno de columna:	40°C
5	Tipo de automuestreador:	Waters Acquity SM
	Volumen de inyección:	3 µL
	Modo de inyección:	Bucle parcial con Desborde de aguja
	Temperatura del automuestreador:	5°C
	Instrumento MS:	Waters TQD
10	Ionización:	ES+
	Capilar:	1,5 kV
	Cono:	70 V
	Temperatura de la fuente:	150°C
	Flujo y Temperatura de desolvatación:	900 L/h - 400°C
15	Flujo de gas de colisión:	0,2 mL/min
	Energía de colisión:	40
	Transiciones MRM:	NMS-03308086 : m/z 579,1 > m/z 97,0
	Tiempo de residencia:	0,1 segundos
	LLOQ:	5,0 ng/mL
20	ULOQ:	5000 ng/mL
	Software usado:	Mass Lynx 4.1 SCN627

La Tabla 3 posterior ilustra los resultados de los parámetros farmacocinéticos más significativos de compuestos de la presente invención. Como se muestra en la Tabla 3 posterior los compuestos representativos de la presente invención poseen un notable perfil farmacocinético como se demuestra por alta vida media terminal, alto volumen de distribución, bajo aclaramiento y una significativa biodisponibilidad oral (F %).

Tabla 3

Nombre del compuesto	T _{1/2} (h)	Vdss (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	F%
3-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida	1,52	4471	3419	7
3-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida	5,12	12522	3434	25
3-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida	7,23	9121	1912	23
Nombre del compuesto	T _{1/2} (h)	Vdss (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	F%
N-(1-Ciclohexilpiperidin-4-il)-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-3-carboxamida-1,3-dioxolano	5,46	4944	1761	36
5-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida	6,71	5995	1340	19

5-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(7,12-dioxaspiro[5.6]dodec-3-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida	6,87	5981	1312	14
Abreviaturas usadas en la Tabla 3: $T_{1/2}$ (IV) = vida media terminal, V_{dss} = Volumen de distribución en estado estacionario, CL = aclaramiento de plasma, F = biodisponibilidad oral				

5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse o bien como agentes sencillos o, de forma alternativa, en combinación con tratamientos anticáncer conocidos tal como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa de matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes de receptor del anti-factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (por ejemplo, inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de la señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de otros cdk's, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.

10 Si se formula como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en el intervalo de dosis descrito a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo en el intervalo de dosis aprobado. Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse secuencialmente con agentes anticáncer conocidos cuando la formulación de combinación es inapropiada.

15 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo, a seres humanos, pueden administrarse por las rutas normales y el nivel de dosificación depende de la edad, peso, condiciones del paciente y ruta de administración.

20 Por ejemplo, una dosis adecuada adoptada para administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede oscilar de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención pueden administrarse en una variedad de formas de dosificación, por ejemplo, oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o película, disoluciones o suspensiones líquidas; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, por ejemplo, intramuscularmente, o a través de inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

25 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un vehículo o un diluyente.

30 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan normalmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, azúcar, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes de unión, por ejemplo, almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón sódico; mezclas de efervescencia; tintes; edulcorantes; agentes humectantes tal como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estos preparados farmacéuticos pueden fabricarse de forma conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, granulado, formación de comprimidos, recubrimiento con azúcar o recubrimiento con película.

40 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones. Como un ejemplo, los jarabes pueden contener, como vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

45 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol de vinilo). La suspensión o disoluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreto de lidocaina. Las disoluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como un vehículo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de soluciones salinas, estériles, acuosas, isotónicas, o pueden contener propilenglicol como un vehículo.

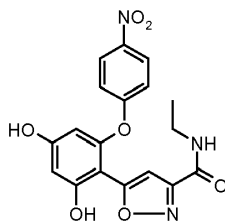
50 Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, mantequilla de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de polietilensorbitano o lecitina.

Los siguientes ejemplos ilustran las síntesis de los compuestos de la presente invención:

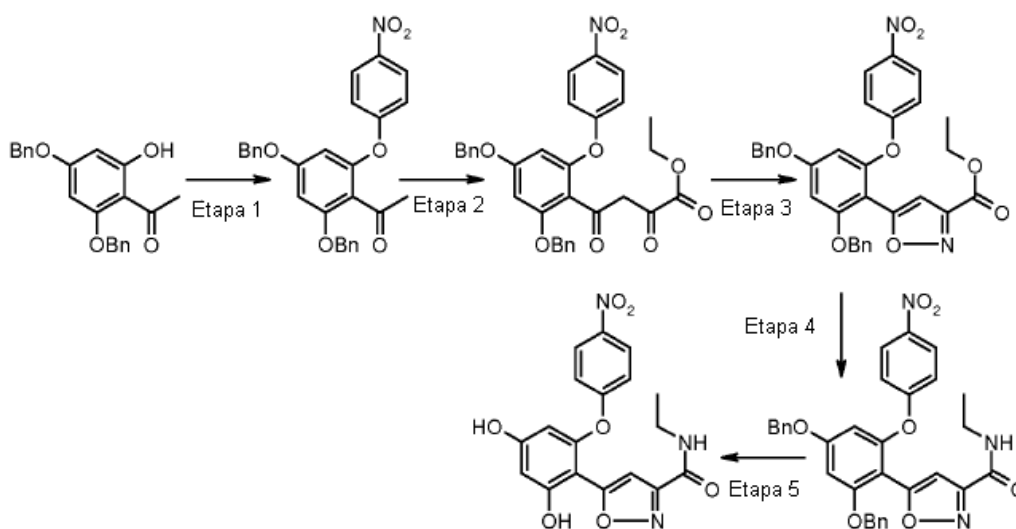
Ejemplo 1

5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₆NO]



Esquema



Etapa 1

1-[2,4-Bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]etanona

Una suspensión agitada de 1-[2,4-bis(benciloxi)-6-hidroxifenil]etanona (Bulletin of the Chemical Society of Japan (1985), 58(1), 136-41) (5,2 g, 15 mmoles), carbonato de potasio (3,1 g, 22 mmoles) y 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (2,1 g, 15 mmoles) en DMF (10 mL) se calentó a 110°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó cuidadosamente con salmuera (4x50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se cromatógrafió en una pequeña almohadilla de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 5/1, para proporcionar el compuesto del título (5 g, 73% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,84 (m, 2 H) 5,11 (s, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 6,46 (bs, 1 H) 7,07 (bs, 2 H) 6,83 (bs, 1 H) 7,38 (m, 10 H) 8,83 (bs, 1 H).

Etapa 2

4-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo

A una disolución agitada de 1-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]etanona (5,1 g, 11 mmoles) en THF (50 mL) se añadió en gotas disolución de bistrimetilsililamida de litio 1M/THF (12 mL, 12 mmoles) a -50°C. Después de 30 minutos, se añadió lentamente una disolución de oxalato de dietilo (1,7 mL) en THF (15 mL) y la agitación se continuó durante 1 hora. La disolución se absorbió en salmuera (200 mL) y se trató con disolución de HCl 1 M (13 mL), después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y el disolvente se eliminó. El producto en bruto se filtró en una pequeña almohadilla de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 2/1 para dar el compuesto del título (5,7 g, 75% de rendimiento).

ES 2 533 954 T3

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (t, 3 H) 3,81 (q, 2 H) 4,17 (bs, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,48 (bs, 1 H) 7,12 (bs, 2 H) 6,87 (bs, 1 H) 7,43 (m, 10 H) 8,87 (bs, 1 H).

Etapa 3

5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo

- 5 Una disolución agitada de 4-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo (5 g, 9 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,74 g, 15 mmoles, 1,2 eq) en etanol (50 mL) se puso a reflujo durante 2 horas. La disolución se concentró a un pequeño volumen y se diluyó con acetato de etilo. Después de lavar con salmuera y secar, el disolvente se eliminó y el residuo se cromatografió cuidadosamente en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 6/1, para proporcionar el compuesto del título (4,1 g, 82% de rendimiento).

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (t, 3 H) 3,9 (q, 2 H) 4,17 (bs, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,45 (bs, 1 H) 7,16 (bs, 2 H) 6,81 (bs, 1 H) 7,43 (m, 10 H) 8,9 (bs, 1 H).

Etapa 4

5-[2,4-Bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida

- 15 Una disolución de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,8 g, 3,2 mmoles) en disolución de etilamina 2 M/THF (100 mL) en un matraz tapado se calentó a 100°C durante 5 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se cristalizó a partir de un pequeño volumen de metanol para dar el compuesto del título (1,45 g, 83% de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (t, 3 H) 3,3 (q, 2 H) 4,19 (bs, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 6,35 (bs, 1 H) 7,13 (bs, 2 H) 6,84 (bs, 1 H) 7,47 (m, 10 H) 8,7 (bs, 1 H).

Etapa 5

5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₆NO]

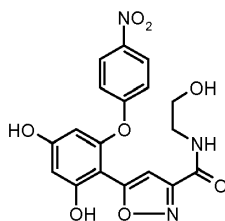
- 25 A una disolución agitada de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida (2,5 g, 4,5 mmoles) en DCM (50 mL) se añadió lentamente una disolución de BCl₃ 1 M/DCM (13,2 mL, 13 mmoles, 3 eq) a 0°C. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, la disolución turbia se diluyó con DCM y se lavó cuidadosamente con agua, después con disolución de NaHCO₃ 1 M y se secó. El disolvente se eliminó y el residuo se puso en columna en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 2/3, para dar el compuesto del título (1,3 g, 76% de rendimiento).

- 30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12 (t, 3 H) 3,22 (m, 2 H) 6,10 (bs, 1 H) 6,46 (bs, 1 H) 7,79 (bs, 1 H) 7,10 (bs, 2 H) 8,21 (bs, 2 H) 8,7 (bs, 1 H) 10,70 (bs, 1 H) 10,28 (bs, 1 H).

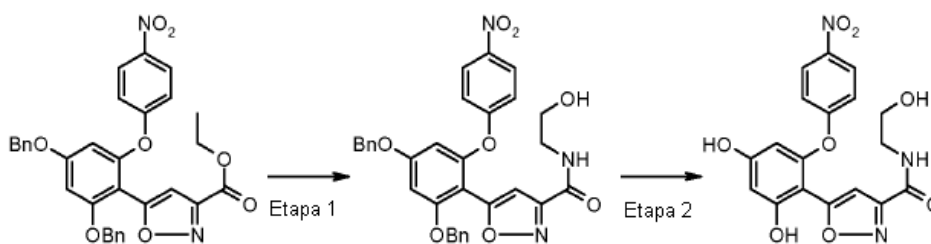
Ejemplo 2

5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₆NO₂]



Esquema



Etapa 1

5-[2,4-Bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida

5 Operando como en el Ejemplo 1 Etapa 4, pero empleando etanolamina en vez de etilamina, se preparó 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida al 75% de rendimiento.

Etapa 2

5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida

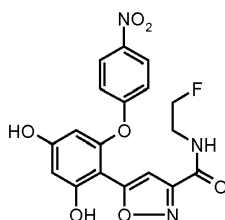
[I]; (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₆NO₂

10 Operando como en el Ejemplo 1 Etapa 5, pero empleando 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida en vez de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida, el compuesto del título se obtuvo al 57% de rendimiento.

Ejemplo 3

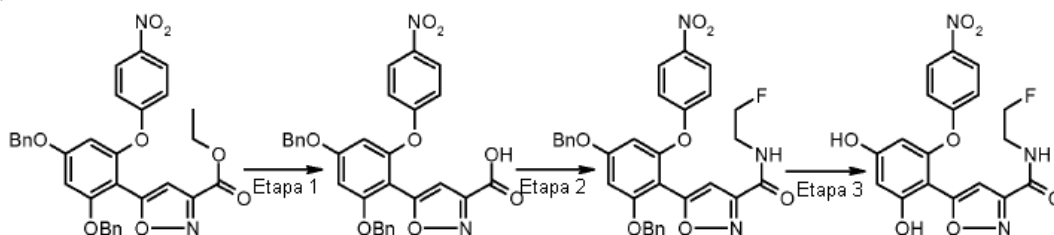
5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-fluoroetil)isoxazol-3-carboxamida

[I]; (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₅FNO]



15

Esquema



Etapa 1

Ácido 5-[2,4-Bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxílico

20 A una disolución agitada de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (5 g, 9 mmoles) en etanol (150 mL) se añadió disolución de KOH 1,5 M (9 mL, 13,5 mmoles, 1,5 eq). Después de agitar durante de 3 horas a temperatura ambiente, se añadió disolución de HCl 2 M (7,5 mL) y la suspensión absorbida en acetato de etilo se lavó con salmuera. Después de secar y eliminar el disolvente, el residuo se enjuagó con un pequeño volumen de acetona y se filtró, para dar después del secado, el compuesto del título (4,1 g, 86% de rendimiento).

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,19 (bs, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 6,5 (bs, 1 H) 6,87 (bs, 1 H) 7,18 (bs, 2 H) 7,78-7,37 (m, 10 H) 8,65 (bs, 1 H).

Etapa 2

5-[2,4-Bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-fluoroetil)isoxazol-3-carboxamida

A una disolución agitada de ácido 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxílico (0,45 g, 0,84 mmoles) en THF (30 mL) se añadió TBTU (0,300 g, 1,1 mmoles). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadieron posteriormente hidrocloreto de 2-fluoroetilamina (0,1 g, 1 mmoles) y DIPEA (0,58 mL). Después de agitar toda la noche, la suspensión se diluyó con DCM y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cromatografió cuidadosamente en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 3/1, para proporcionar el compuesto del título (0,46 g, 94% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,48 (m, 2 H) 4,48 (bs, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 6,31 (bs, 1 H) 7,15 (bs, 2 H) 6,84 (bs, 1 H) 7,35-7,46 (m, 10 H) 8,2 (bs, 1 H) 8,24 (bs, 1 H) 8,83 (bs, 1 H).

Etapa 3

5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-fluoroetil)isoxazol-3-carboxamida

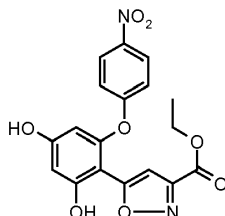
[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₅FNO]

A una disolución agitada de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-fluoroetil)isoxazol-3-carboxamida (0,5 g, 0,9 mmoles) en DCM (30 mL) se añadió una disolución de BCl₃ 1 M/DCM (3 mL) a 0°C. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la disolución se lavó con disolución de NaHCO₃ 1 M, después con salmuera y se secó. El disolvente se eliminó y el residuo se cromatografió cuidadosamente en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 95/5, para dar el compuesto del título (0,067 g, 18% de rendimiento).

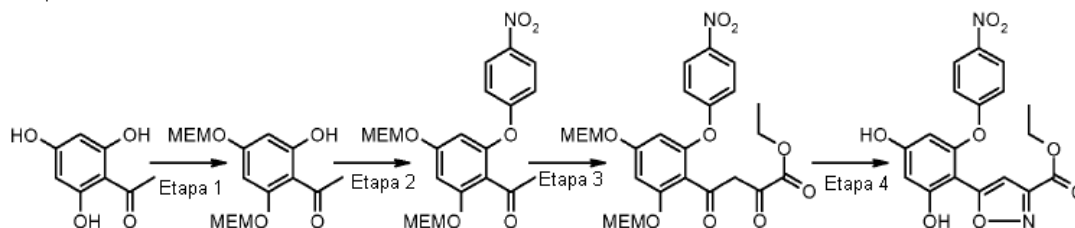
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,52 (m, 2 H) 4,48 (m, 2 H) 6,09 (bs, 1 H) 6,46 (bs, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,10 (bs, 1 H) 7,10 (bs, 1 H) 8,22 (bs, 1 H) 8,22 (bs, 1 H) 10,31 (s, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

Preparación de 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo, por medio de PG = 2-metoxietoximetilo (MEM);

[(XXXI), (Z)-R=4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R'₁=CO₂C₂H₅]



Esquema



Etapa 1

1-[2-Hidroxi-4,6-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]fenil]etanona

A una disolución agitada de 2,4,6-trihidroxiacetofenona (1,7 g, 10 mmoles) en THF (50 mL) se añadió DIPEA (17 mL, 100 mmoles, 10 eq) seguido por la adición de 2-metoxietoximetilcloruro (2,75 g, 22 mmoles, 2,2 eq) a 0°C. Después de agitar toda la noche a 0°C, el disolvente se eliminó, y el residuo absorbido en acetato de etilo se lavó con disolución de HCl 1 M después con disolución de NaHCO₃ 1 M y se secó. El producto en bruto se cromatografió cuidadosamente en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 6/4, para dar el compuesto del título (2,2 g, 64% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,42-3,51 (m, 4 H) 3,69-3,74 (m, 1 H) 3,75-3,80 (m, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 6,19 (d, 1 H) 6,26 (d, 1 H) 13,32 (s, 1 H).

Etapa 2

1-{2,4-Bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}etanona

5 Una suspensión agitada de 1-{2-hidroxi-4,6-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]fenil}etanona (2,1 g, 6 mmoles), carbonato de potasio (0,85 g, 6 mmoles) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (0,86 g, 6,1 mmoles) en DMSO (5 mL) se calentó a 80°C toda la noche. Después de la dilución con acetato de etilo, la suspensión se lavó con salmuera y se secó. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 6/4 para dar el compuesto del título (1,6 g, 54% de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,6 (s, 3 H) 3,21 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,43 - 3,51 (m, 4 H) 3,68-3,76 (m, 1 H) 3,73-3,81 (m, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 6,20 (d, 1 H) 6,25 (d, 1 H) 7,15 (m, 2 H) 8,24 (m, 2 H).

10 Etapa 3

4-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}-2,4-dioxobutanoato de etilo

Operando como en el Ejemplo 1 Etapa 2, pero empleando 1-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}etanona en vez de 1-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]etanona, el compuesto del título se obtuvo en 64% de rendimiento.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (t, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,41-3,50 (m, 4 H) 3,70-3,71 (m, 1 H) 3,75-3,82 (m, 2 H) 4,38 (q, 2 H) 4,58 (bs, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 6,21 (d, 1 H) 6,24 (d, 1 H) 7,17 (m, 2 H) 8,27 (m, 2 H).

Etapa 4

5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo

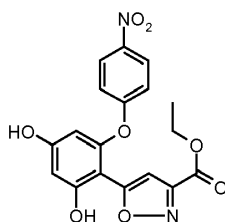
20 [(XXXI); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₅O₂]

Una disolución agitada de 4-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}-2,4-dioxobutanoato de etilo (0,65 g, 1,1 mmoles) e hidrocloreuro de hidroxilamina (0,01 g, 1,5 mmoles) en etanol (10 mL) se puso a reflujo durante 3 horas. Después de la dilución con acetato de etilo y lavado con salmuera y secado, el disolvente se eliminó y el residuo cristalizó de un pequeño volumen de etanol, para dar el compuesto del título en 73% de rendimiento.

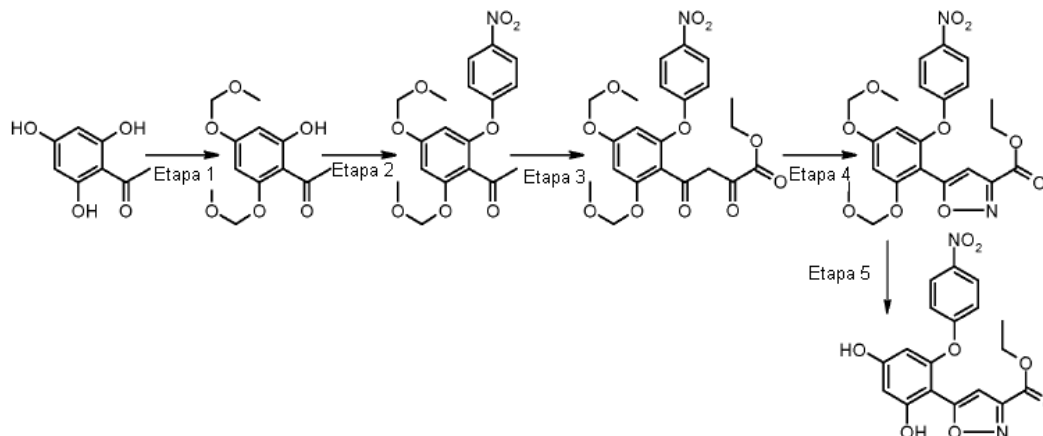
25 De forma alternativa, el siguiente Esquema ilustra el uso de MOM (CH₃OCH₂) en vez del grupo MEM (CH₃OCH₂CH₂OCH₂):

Preparación de 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo, por medio de PG = metoximetilo

[(XXXI), (Z)-R=4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁'=CO₂C₂H₅]



Esquema



Etapa 1

1-[2-Hidroxi-4,6-bis(metoximetoxi)fenil]etanona

5 A una disolución agitada de dimetoximetano (66 mL, 745 mmoles) y bromuro de zinc (0,5 g) en DCM (580 mL) se añadió en gotas cloruro de acetilo (53 mL, 745 mmoles) durante media hora manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Después de agitar 3 horas a temperatura ambiente, la disolución se diluyó con DCM (1200 mL), después se enfrió a 5°C antes de la adición de porciones de 1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethanone (cloroacetofenona) (50 g, 208 mmoles) seguido por la adición en gotas de DIPEA (208 mL, 1,19 moles). La disolución turbia resultante se agitó toda la noche, y después se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl seguido por lavado con disolución de ácido cítrico al 10%. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó y el residuo (78 g) casi puro se usó para la siguiente etapa.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 5,22 (s, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,19 (d, 1 H) 6,24 (d, 1 H) 13,31 (s, 1 H).

Etapa 2

1-[2,4-Bis(metoximetoxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]etanona

15 A una suspensión agitada de 1-[2-hidroxi-4,6-bis(metoximetoxi)fenil]etanona (78 g, 298 mmoles) y K₂CO₃ (45,3 g, 328 mmoles) en DMSO (500 mL) y agua (40 ml) se añadió 4-nitro-1-fluorobenceno (46,3 g, 328 mmoles, 1,1 eq). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, la suspensión resultante se calentó durante 6 horas a 55°C. Después de enfriar, la disolución oscura se diluyó con acetato de etilo (2000 mL) y se lavó cuidadosamente con disolución de ácido cítrico al 10%, después con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó y el residuo se puso en columna sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo 3/1, para dar el compuesto del título (56 g, 52% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 5,19 (s, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 6,47 (d, 1 H) 6,76 (d, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 8,20 - 8,28 (m, 2 H).

Etapa 3

4-[2,4-bis(metoximetoxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo

25 A una disolución agitada de terc-butóxido sódico (31,5 g, 328 mmoles) y oxalato de dietilo (60,5 mL, 3 eq.) en THF (250 mL) se añadió lentamente en gotas una disolución de 1-[2,4-bis(metoximetoxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]etanona (56 g, 149 mmoles) en THF (350 mL) a -5°C. Después de agitar durante 1 hora a esta temperatura, la disolución resultante se agitó durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. La disolución se absorbió entonces en disolución de ácido cítrico al 10% (2000 mL) y se extrajo totalmente con acetato de etilo. Después de lavar con salmuera y secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó para proporcionar un residuo amarillento que se absorbió en éter de petróleo ligero para eliminar el exceso de oxalato de dietilo para dar el compuesto del título bastante puro (58 g, 81% de rendimiento).

35

Etapa 4

5-[2,4-bis(metoximetoxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo

A una disolución agitada de 4-[2,4-bis(metoximetoxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo (71 g, 149 mmoles) en THF (250 mL) y etanol (500 mL) se añade CH_3COONa (24,4 g, 298 mmoles) y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (22,8 g, 328 mmoles) a temperatura ambiente. Después de que la conversión a las oximas está completa, se añadió en gotas disolución de HCl 6 M hasta alcanzar pH 2 para promover la ciclación. Después de agitar durante 24 horas, se añadió Na_2HPO_4 para alcanzar pH 6 y la suspensión absorbida en acetato de etilo se lavó cuidadosamente con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó y el residuo se cristalizó a partir de una mezcla de MTBE (240 mL) y hexano (180 mL), para proporcionar el compuesto del título (35 g, 49% de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,29 (t, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,39 (s, 3 H) 4,34 (q, Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 6,62 (d, 1 H) 6,89 (d, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,15 (d, 2 H) 8,23 (d, 2 H).

Etapa 5

5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo

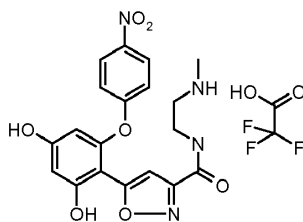
A una disolución agitada de 5-[2,4-bis(metoximetoxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (25 g, 52 mmoles) en etanol (150 mL) se añadió disolución de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente. La disolución se interrumpió momentáneamente durante 5 horas después del disolvente se evaporó y el residuo se absorbió en dietiléter, para dar el compuesto del título (17,1 g, 83% de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (t, 3 H) 4,27 - 4,36 (m, 2 H) 6,10 (d, 1 H) 6,45 (d, 1 H) 6,86 - 6,89 (m, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 8,18 - 8,25 (m, 2 H) 10,35 (s, 1 H) 10,77 (s, 1 H).

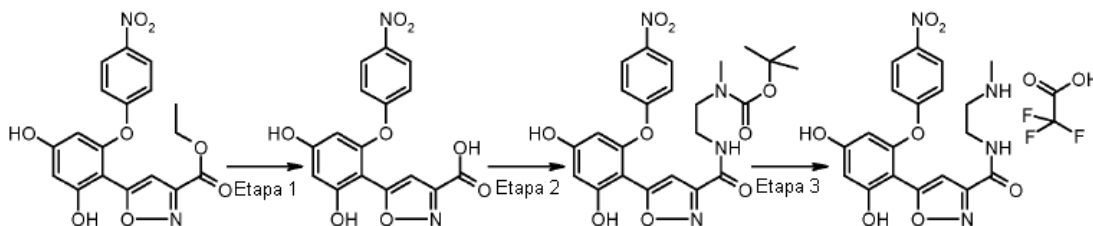
Ejemplo 4

5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(metilamino)etil]isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R1=C₄H₉N₂O]



Esquema



Etapa 1

Ácido 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxílico

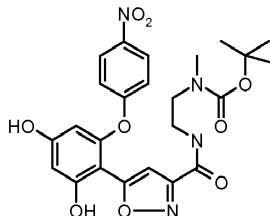
[(XXXI); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R1=COOH]

A una disolución agitada de 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (3,5 g, 10 mmoles) en etanol (50 mL) se añadió disolución de NaOH 2 M (5,5 mL, 1,1 eq.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, la disolución resultante se concentró y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución de HCl 1M, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó dando después de la cristalización de un pequeño volumen de acetona, el compuesto del título (2,1 g, 65% de rendimiento).

Etapa 2

{2-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino}etil}metilcarbamato de terc-butilo

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=CONHC₈H₁₆NO₂]



- 5 A una suspensión de ácido 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxílico (0,032 g, 0,09 mmoles) en N,N'-dimetilacetamida (0,5 mL), TBTU (0,034 mg, 0,11 mmoles) y DIPEA (0,017 mL, 0,18 mmoles) se añadieron todos en un frasco vial (4 mL de volumen de trabajo). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió (2-aminoetil)metilcarbamato de terc-butilo (0,023 g, 0,13 mmoles), disuelto en DMA (0,5 mL), y la reacción se agitó durante unas 16 horas adicionales a temperatura ambiente. El análisis de HPLC después
10 de 16 horas indicó la conversión del material de partida a producto. El disolvente se eliminó al vacío.

Etapa 3

Trifluoroacetato de 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(metilamino)etil]isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₄H₉N₂O]

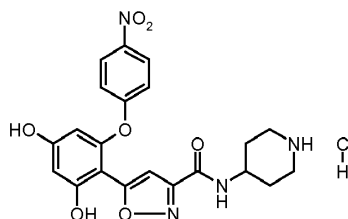
- 15 Al compuesto de {2-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil] amino}etil}metilcarbamato de terc-butilo preparado en la Etapa 1, TFA/DCM (1:1) (0,5 mL) se cargó al vial y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó entonces al vacío y el producto se purificó por medio de HPLC semi-preparativo según el protocolo indicado a continuación.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,56 (t, 3 H) 3,05 (qd, 2 H) 3,46-3,54 (m, 2 H) 6,11 (d, 1 H) 6,47 (d, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,09-7,12 (m, 2 H) 8,22 (d, 2 H) 8,32 (br.s., 1 H) 8,81 (t, 1 H) 10,35 (br.s., 1 H) 10,76 (s, 1 H).

20 Ejemplo 5

Hidrocloreto de 5-[3,5-dihidroxi-2-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₆H₁₁N₂O]

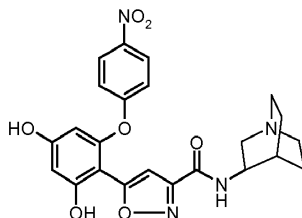


- 25 Operando como en el Ejemplo 4 Etapa 2, pero empleando 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en vez de (2-aminoetil)metilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo en 13% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 (qd, 2 H) 1,91 (m, 2 H) 2,91-3,06 (m, 2 H) 3,96 - 4,08 (m, 1 H) 6,11 (d, 1 H) 6,48 (d, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,10 (d, 2 H) 8,22 (d, 2 H) 8,82 (d, 1 H) 10,35 (s, 1 H) 10,77 (s, 1 H).

Ejemplo 6

N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida

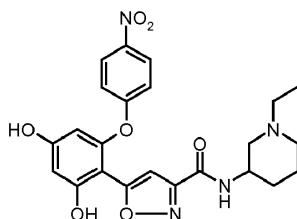
[(l); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₈H₁₃N₂O]

- 5 Operando como en el Ejemplo 4 Etapa 2, pero empleando (R)-(+)-3-aminoquinuclidina en vez de (2-aminoetil)metilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo en 54% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,88 (br.s., 1 H) 6,07 (d, 1 H) 6,43 (d, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 7,07 (d, 2 H) 8,19 (d, 2 H) 8,61 (d, 1 H) 9,61-11,41 (m, 2 H).

Ejemplo 7

- 10 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-etilpiperidin-3-il)isoxazol-3-carboxamida

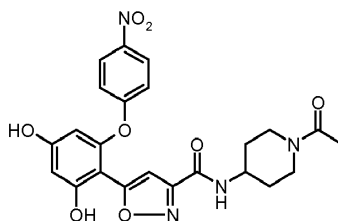
[(l); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₈H₁₅N₂O]

Operando como en el Ejemplo 4 Etapa 2, pero empleando 1-etil-piperidin-3-ilamina en vez de (2-aminoetil)metilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo en 43% de rendimiento.

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (t, Hz, 3 H) 3,80 - 3,96 (m, 1 H) 6,11 (d, 1 H) 6,47 (d, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,01 - 7,17 (m, 2 H) 8,15 - 8,27 (m, 2 H) 8,35 (br.s., 1 H) 10,31 (s, 1 H) 10,73 (br.s., 1 H).

Ejemplo 8

N-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida

[(l); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₈H₁₃N₂O]

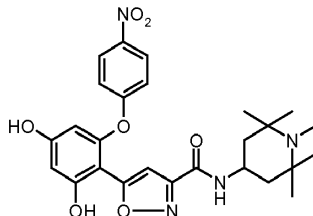
- 20 Operando como en el Ejemplo 4 Etapa 2, pero empleando 1-(4-amino-piperidin-1-il)etanona en vez de (2-aminoetil)metilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo en 38% de rendimiento.

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,98 (s, 3 H) 3,02 - 3,15 (m, 2 H) 3,68 (d, 1 H) 3,79 (d, 1 H) 3,89 - 4,07 (m, 2 H) 4,13 (d, 1 H) 4,31 (d, 1 H) 6,10 (dd, 2 H) 6,46 (d, 2 H) 6,81 (d, 2 H) 7,10 (d, 4 H) 7,97 (s, 1 H) 8,22 (d, 4 H) 8,60 (d, 1 H) 8,64 (d, 1 H) 10,30 (s, 2 H) 10,72 (s, 2 H).

Ejemplo 9

5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₁H₂₁N₂O]



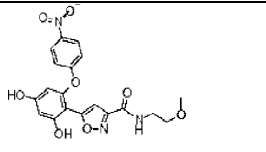
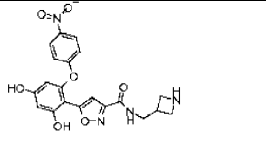
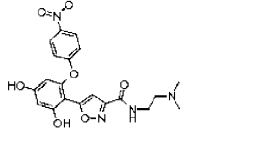
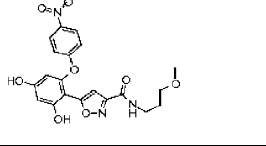
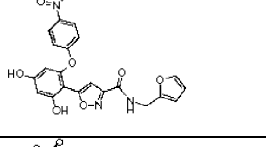
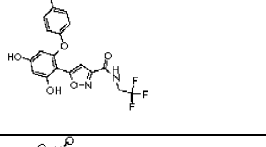
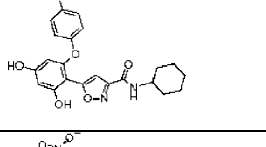
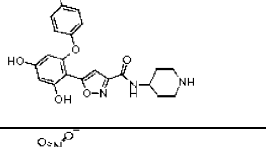
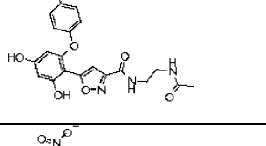
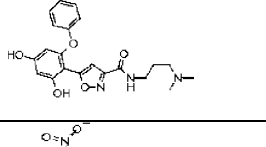
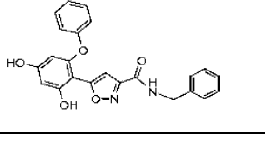
- 5 Operando como en el Ejemplo 4 Etapa 2, pero empleando 1,2,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamina en vez de (2-aminoetil)metilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo en 21% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 - 1,10 (m, 12 H) 1,35 - 1,48 (m, 2 H) 1,53 - 1,67 (m, 2 H) 2,16 (br.s., 3 H) 4,02 - 4,20 (m, 1 H) 6,10 (d, 1 H) 6,46 (d, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 7,04 - 7,15 (m, 2 H) 8,15 - 8,27 (m, 2 H) 8,46 (d, 1 H) 10,31 (br.s., 1 H) 10,71 (br.s., 1 H).

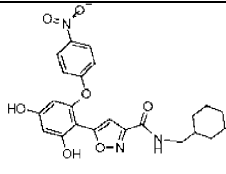
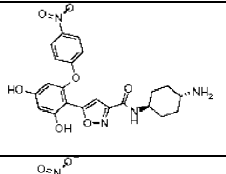
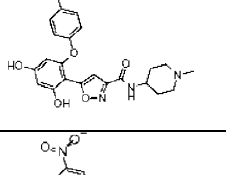
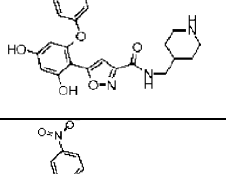
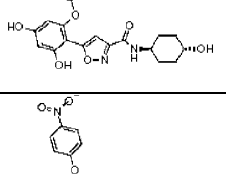
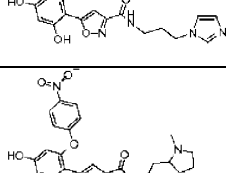
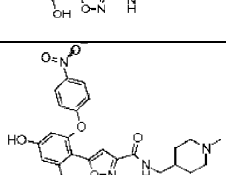
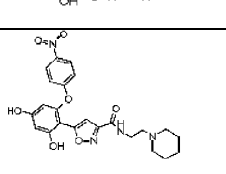
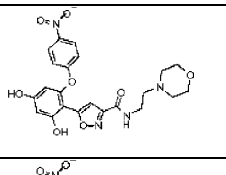
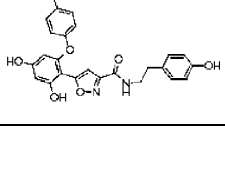

10 **Ejemplo 10**

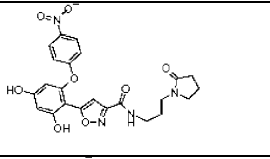
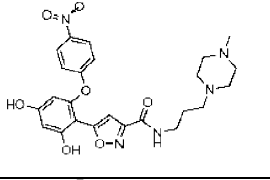
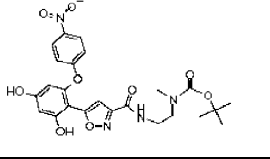
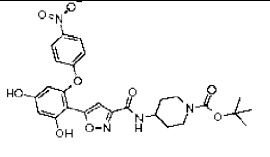
Operando de forma análoga como en el Ejemplo 4 Etapa 2, pero empleando las aminas adecuadas, los compuestos de los títulos presentados en las siguientes tablas se prepararon.

Estructura	Nombre	M+H	TA	MÉTODO
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de metilo	373,3	3,8	3
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N,N-dimetilisoxazol-3-carboxamida	386,3	1,162	1
	5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida	402,3	2,4	3
	5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-fluoroetil)isoxazol-3-carboxamida	404,3	1,167	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(metilamino)etil]isoxazol-3-carboxamida	415,4	4,11	4
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(3-hidroxipropil)isoxazol-3-carboxamida	416,4	1,019	1

	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-metoxietil)isoxazol-3-carboxamida	416,4	1,151	1
	N-(acetidin-3-ilmetil)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida	427,4	1,379	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(dimetilamino)etil]isoxazol-3-carboxamida	429,4	2,1	3
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(3-metoxipropil)isoxazol-3-carboxamida	430,4	1,195	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(furan-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida	438,4	1,32	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazol-3-carboxamida	440,3	3,3	3
	N-ciclohexil-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida	440,4	1,489	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida	441,4	1,464	1
	N-[2-(acetilamino)etil]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida	443,4	0,996	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[3-(dimetilamino)propil]isoxazol-3-carboxamida	443,4	0,957	1
	N-bencil-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida	448,4	1,424	1

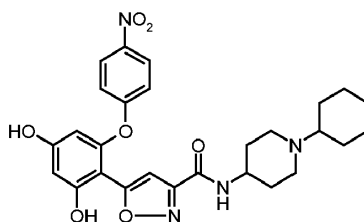
ES 2 533 954 T3

	N-(ciclohexilmetil)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida	454,5	1,561	1
	N-(trans-4-aminociclohexil)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida	455,4	1,051	1
	5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida	455,4	0,95	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida	455,4	3,7	3
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)isoxazol-3-carboxamida	456,4	1,083	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]isoxazol-3-carboxamida	466,4	0,981	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]isoxazol-3-carboxamida	469,5	1,002	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]isoxazol-3-carboxamida	469,5	0,977	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(piperidin-1-il)etil]isoxazol-3-carboxamida	469,5	1,049	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]isoxazol-3-carboxamida	471,4	0,966	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(4-hidroxi)fenil]etil]isoxazol-3-carboxamida	478,4	3	3

	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]isoxazol-3-carboxamida	483,5	1,124	1
	5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]isoxazol-3-carboxamida	498,5	0,869	1
	{2-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino}etil}metilcarbamato de terc-butilo	515,5	1,361	1
	4-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	541,5	1,464	1

Ejemplo 11

N-(1-Ciclohexilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₂H₂₁N₂O]

5

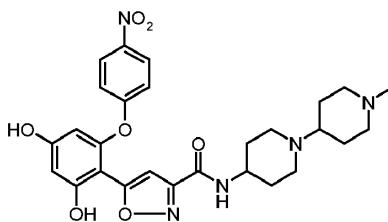
A una disolución agitada de hidrocloreuro de 5-[3,5-dihidroxi-2-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida (0,75 g, 1,7 mmoles) y ciclohexanona (0,24 g, 1,5 eq.) en DMF (25 mL) se añadió una parte de (CH₃)₄NBH(CH₃COO)₃ (1,33 g, 3 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la disolución se absorbió en acetato de etilo y se lavó cuidadosamente con salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó y el residuo se cromatografió cuidadosamente sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 7/3, para proporcionar el compuesto del título (0,57 g, 64% de rendimiento).

10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,11 (d, 1 H) 6,47 (d, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 7,05-7,14 (m, 2 H) 8,17-8,26 (m, 2 H) 10,34 (br. s., 1 H) 10,66 - 10,87 (m, 1 H).

Ejemplo 12

15 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, N=O, W=CH, R₁=C₁₂H₂₂N₃O]

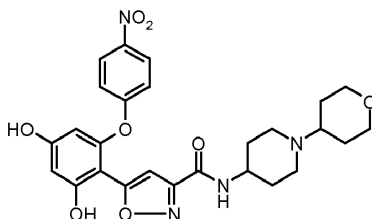
Operando como en el Ejemplo 11 pero empleando 1-metil-piperidin-4-ona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 46% de rendimiento.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,39 (qd, 2 H) 1,50 (qd, 2 H) 1,59-1,73 (m, 4 H) 1,80 (td, 2 H) 2,12 (td, 2 H) 2,11 (s, 3 H) 2,76 (d, 2 H) 2,82 (d, 2 H) 3,59-3,73 (m, 1 H) 5,98 (br. s., 1 H) 6,37 (br.s., 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,08 (d, 2 H) 8,21 (d, 2 H) 8,45 (d, 1 H).

Ejemplo 13

5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₂H₂₂N₃O]



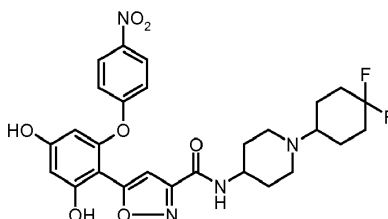
10 Operando como en el Ejemplo 11, pero empleando tetrahidro-piran-4-ona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 73% de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,69 (br. s., 1 H) 3,87 (dd, 2 H) 6,10 (d, 1 H) 6,46 (d, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,00-7,17 (m, 2 H) 8,13-8,29 (m, 2 H) 8,52 (d, 1 H) 10,30 (br. s., 1 H) 10,72 (br. s., 1 H).

Ejemplo 14

15 N-[1-(4,4-Difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₂H₁₉F₂N₂O]



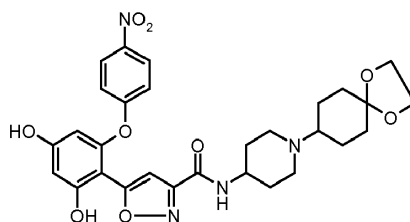
Operando como en el Ejemplo 11, pero empleando 4,4-difluoro-ciclohexanona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 57% de rendimiento.

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,18 (t, 2 H) 2,43 (t, 1 H) 2,81 (d, 2 H) 3,58-3,78 (m, 1 H) 6,10 (d, 1 H) 6,45 (d, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,09 (d, 2 H) 8,21 (d, 2 H) 8,51 (d, Hz, 1 H) 10,30 (br.s., 1 H) 10,72 (br.s., 1 H).

Ejemplo 15

5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₄H₂₃N₂O₃]

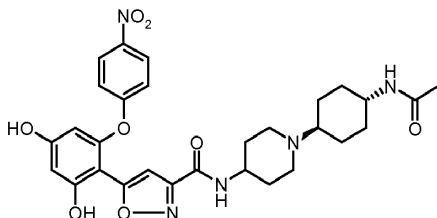


25 Operando como en el Ejemplo 11, pero empleando 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 46% de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,93 (t, 2 H) 2,36 (t, 2 H) 3,95 (s, 6 H) 4,45 (d, 1 H) 6,10 (d, 1 H) 6,46 (d, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 7,09 (d, 2 H) 8,22 (d, 2 H) 10,32 (s, 1 H) 10,73 (br. s., 1 H).

Ejemplo 16

(Trans) N-{1-[4-(Acetilamino)ciclohexil]piperidin-4-il}-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida
 [(l); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₄H₂₃N₃O₂]

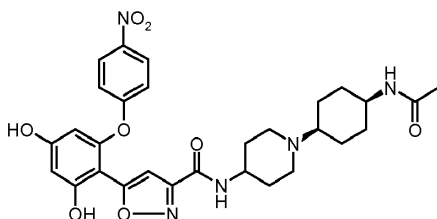


- 5 Operando como en el Ejemplo 11, pero empleando 4-acetamido-ciclohexanona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 18% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,60-3,89 (m, 2 H) 6,10 (d, 1 H) 6,47 (d, Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,01-7,17 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 8,13-8,29 (m, 2 H) 8,56 (br. s., 1 H) 10,33 (br.s., 1 H) 10,74 (br.s., 1 H).

Ejemplo 17

- 10 (Cis) N-{1-[4-(Acetilamino)ciclohexil]piperidin-4-il}-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida
 [(l); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₄H₂₃N₃O₂]

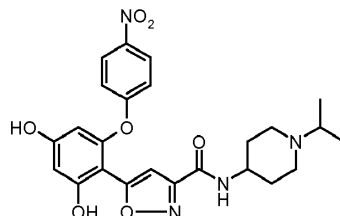


- 15 Las aguas madres del Ejemplo 16 se cromatografió cuidadosamente sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 4/1 después 4/2 para dar, después de la cristalización a partir de acetona el compuesto del título en 11% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,10 (d, 1 H) 6,46 (d, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,05-7,15 (m, 2 H) 7,70 (d, 2 H) 8,12 - 8,30 (m, 2 H) 8,54 (br. s., 1 H) 10,32 (s, 1 H) 10,73 (br. s., 1 H).

Ejemplo 18

- 20 5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida
 [(l); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₉H₁₇N₂O]



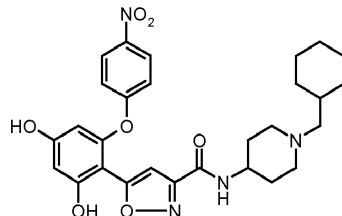
Operando como en el Ejemplo 11 pero empleando acetona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 64% de rendimiento.

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,11 (d, 1 H) 6,49 (d, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 7,05-7,13 (m, 2 H) 8,15-8,26 (m, 2 H) 8,63 (br. s., 1 H) 10,35 (br.s., 1 H) 10,77 (br.s., 1 H).

Ejemplo 19

N-[1-(Ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida

[(l); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₃H₂₃N₂O]



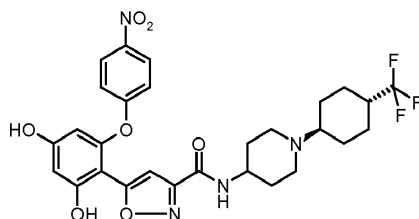
- 5 Operando como en el Ejemplo 11, pero empleando ciclohexancarbaldehído en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 73% de rendimiento.

¹H RMN (400 Hz, DMSO-d₆) δ ppm 6,11 (d, 1 H) 6,48 (d, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,10 (d, 2 H) 8,22 (d, 2 H) 10,34 (s, 1 H) 10,76 (s, 1 H).

Ejemplo 20

- 10 5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-{1-[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]piperidin-4-il}isoxazol-3-carboxamida

[(l); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₃H₂₀F₃N₂O]



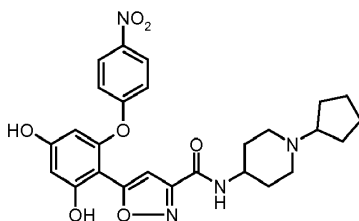
Operando como en el Ejemplo 11, pero empleando 4-trifluorometil-ciclohexanona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 57% de rendimiento.

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,70 (br. s., 1 H) 6,05-6,13 (m, 1 H) 6,46 (d, 1 H) 7,05-7,16 (m, 2 H) 8,22 (d, 2 H) 8,50 (d, 1 H) 10,30 (br. s., 1 H) 10,71 (br. s., 1 H).

Ejemplo 21

N-(1-Ciclopentilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida

[(l); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₁H₁₉N₂O]



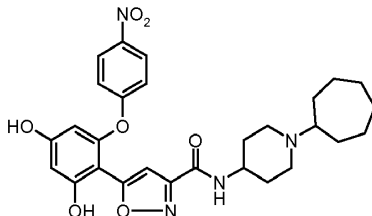
- 20 Operando como en el Ejemplo 11, pero empleando ciclopentanona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 71% de rendimiento.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 - 1,82 (m, 11 H) 1,97 (m, 1 H) 2,94 (m, 2 H) 3,57 - 3,84 (m, 1 H) 6,10 (d, 1 H) 6,46 (d, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,99 - 7,21 (m, 2 H) 8,02 - 8,31 (m, 2 H) 8,53 (d, 1 H) 10,31 (br. s., 1 H) 10,70 (br. s., 1 H)

Ejemplo 22

N-(1-Cicloheptilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₃H₂₃N₂O]



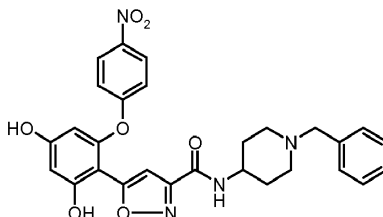
- 5 Operando como en el Ejemplo 11, pero empleando cicloheptanona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 38% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 - 1,88 (m, 16 H) 2,05 - 2,30 (m, 1 H) 2,63 - 3,01 (m, 2 H) 3,71 (br. s., 1 H) 6,10 (d, 1 H) 6,46 (d, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,00 - 7,20 (m, 2 H) 8,12 - 8,29 (m, 2 H) 8,54 (br. s., 1 H) 10,32 (br. s., 1 H) 10,73 (br. s., 1 H)

10 Ejemplo 23

N-(1-Bencilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₃H₁₇N₂O]



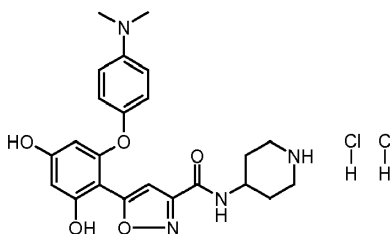
- 15 Operando como en el Ejemplo 11, pero empleando benzaldehído en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 64% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,10 (d, 1 H) 6,47 (d, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,09 (d, 2 H) 8,21 (d, 2 H) 10,33 (s, 1 H) 10,74 (br. s., 1 H)

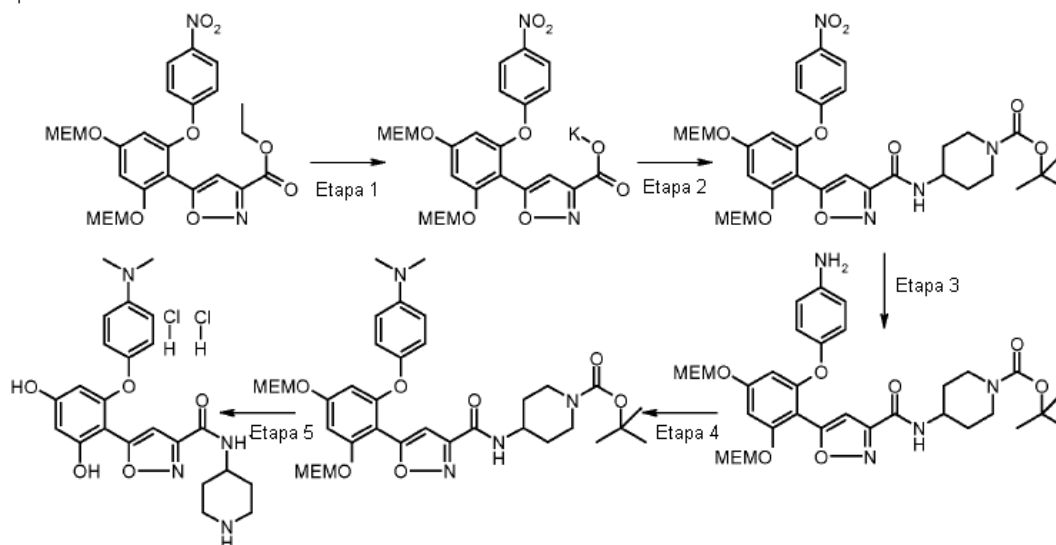
Ejemplo 24

Dihidrocloreto de 5-[2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida

- 20 [(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₆H₁₁N₂O]



Esquema



Etapa 1

5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}isoxazol-3-carboxilato de potasio

- 5 A una disolución agitada de etiléster de ácido 5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}isoxazol-3-carboxílico (15,6 g, 27,7 mmoles) en etanol (75 mL) se añadió una disolución de KOH 1 M (55,5 mL, 55 mmoles, 2 eq.) en etanol a temperatura ambiente. Después de agitar toda la noche, el precipitado se recogió y se lavó con un pequeño volumen de etanol, después con éter para proporcionar el compuesto del título (12,3 g, 77% de rendimiento).

Etapa 2

- 10 4-[[5-{2,4-Bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}isoxazol-3-il]carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 A una disolución agitada de 5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}isoxazol-3-carboxilato de potasio (3,8 g, 6,6 moles) en DMF (50 mL) se añadió una parte de TBTU (2,34 g, 7,3 mmoles, 1,1 eq.) a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos, una disolución de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 8 mmoles, 1,2 eq.) en DMF (25 mL) se añadió y la reacción se interrumpió momentáneamente a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se absorbió en acetato de etilo y se lavó cuidadosamente con agua después con salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó y el residuo se cromatografió cuidadosamente sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/hexano 4/7 para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, 65% de rendimiento).

- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31-1,46 (m, 12 H) 1,62-1,73 (m, 2 H) 2,77 (br. s., 1 H) 3,18 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,38-3,49 (m, 4 H) 3,58-3,74 (m, 4 H) 3,90 (m, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 6,61 (d, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,89 (d, 1 H) 7,01-7,20 (m, 2 H) 8,13-8,24 (m, 2 H) 8,61 (d, 1 H).

Etapa 3

- 25 4-[[5-{2,4-Bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-aminofenoxi)fenil}isoxazol-3-il]carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 30 A una disolución agitada de 4-[[5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}isoxazol-3-il]carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,3 g, 7,4 mmoles) en una mezcla de dioxano (100 mL) y agua (20 mL) se añadieron partes de polvo de zinc (1 g, 14,8 mmoles, 2 eq.) y cloruro de amonio (3,9 g, 74 mmoles, 10 eq.) a 100°C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. Después de lavar con disolución de Na₂CO₃ 1 M, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó. El producto en bruto se filtró sobre una pequeña almohadilla de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 3/1, para dar el compuesto del título (4,38 g, 86% de rendimiento).

- 35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30-1,45 (m, 12 H) 1,62-1,74 (m, 2 H) 2,76 (br. s., 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,37 - 3,48 (m, 4 H) 3,57-3,75 (m, 4 H) 3,91 (m, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 6,62 (d, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 7,01-7,18 (m, 2 H) 8,11-8,21 (m, 2 H) 8,60 (d, 1 H).

Etapa 4

4-[[5-{2,4-Bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-dimetilaminofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una disolución agitada de 4-[[5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-aminofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,55 g, 6,6 mmoles) y disolución de HCHO al 37% (4 mL, 50 mmoles, 3,7 eq.) en una mezcla de DMF (25 mL) y AcOH (15 mL) se añadió una parte de (CH₃)₄NBH(OAc)₃ (8,65 g, 33 mmoles, 2,5 eq.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2,5 horas, la disolución se diluyó con acetato de etilo y se lavó cuidadosamente con disolución de NaHCO₃ 1 M. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó y el residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 6/4, para proporcionar el compuesto del título (2,87 g, 34% de rendimiento).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31-1,44 (m, 12 H) 1,61-1,75 (m, 2 H) 2,77 (br. s., 1 H) 2,93 (s, 6 H) 3,17 (s, 3 H) 3,18 (s, 3 H) 3,38-3,49 (m, 4 H) 3,55 - 3,72 (m, 4 H) 3,91 (m, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 6,63 (d, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 7,08 - 7,19 (m, 2 H) 8,11-8,21 (m, 2 H) 8,62 (d, 1 H).

Etapa 5

15 Dihidrocloruro de 5-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₆H₁₁N₂O]

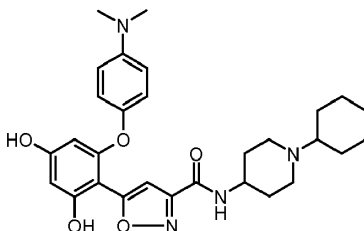
20 A una disolución agitada de 4-[[5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-dimetilaminofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,57 g, 5 mmoles) en etanol (30 mL) se añadió HCl 4 M en disolución de dioxano (15 mL). Después de calentar durante 1 h a 50°C, la disolución se evaporó a pequeño volumen. Después de enfriar, el precipitado se recogió y se lavó con un pequeño volumen de etanol frío y se secó para fabricar el compuesto del título (1,46 g, 66% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,94-2,11 (m, 6 H) 3,04 (s, 6 H) 3,06-3,13 (m, 2 H) 3,34-3,37 (m, 2 H) 3,94-3,97 (s, 1 H) 6,25 (d, 1 H), 6,41 (d, 1 H) 6,95 (m, 2 H) 7,10 (m, 1 H) 7,26 (1 H, s) 7,43 (dd, 2 H) 9,45 (m, 4 H).

Ejemplo 25

25 N-(1-Ciclohexilpiperidin-4-il)-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-3-carboxamida

(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₂H₂₁N₂O]



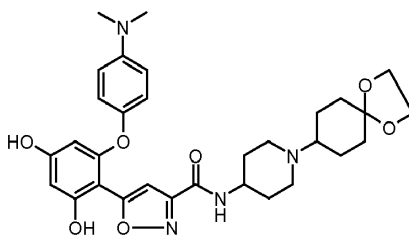
30 Operando como en el Ejemplo 11, pero empleando dihidrocloruro de 5-[3,5-dihidroxi-2-(4-(dimetilamino)fenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida en vez de hidrocloreuro de 5-[3,5-dihidroxi-2-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida, el compuesto del título se obtuvo en 45% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,87 (s, 6 H) 5,66 (d, 1 H) 6,15 (d, 1 H) 6,72-6,77 (m, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 6,87-6,93 (m, 2 H) 8,84 (br. s., 1 H) 9,82 (s, 1 H) 10,22 (s, 1 H).

Ejemplo 26

N-(1-Ciclohexilpiperidin-4-il)-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-3-carboxamida -1,3-dioxolano

35 [(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₃H₂₂N₂O₃]



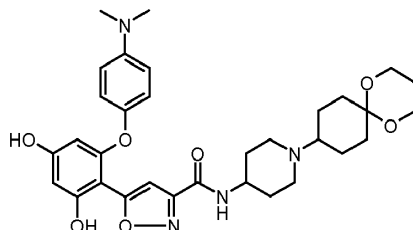
Operando como en el Ejemplo 25 pero empleando 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 72% de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,65 (br. s., 5 H) 2,87 (s, 6 H) 3,79 - 3,93 (m, 5 H) 5,65 (d, 1 H) 6,15 (d, 1 H) 6,74 (d, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 6,90 (d, 2 H) 8,79 (br. s., 1 H) 9,83 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H).

5 Ejemplo 27

5-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₄H₂₄N₂O₃]



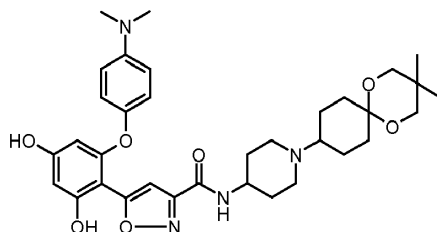
10 Operando como en el Ejemplo 25, pero empleando 1,5-dioxa-espiro[5,5]undecan-9-ona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 58% de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,87 (s, 6 H) 3,79 (dt, 4 H) 5,65 (d, 1 H) 6,14 (d, 1 H) 6,71 - 6,76 (m, 2 H) 6,77 (s, 1 H) 6,83 - 6,98 (m, 2 H) 8,60 (br. s., 1 H) 9,81 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

Ejemplo 28

15 5-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₆H₂₈N₂O₃]



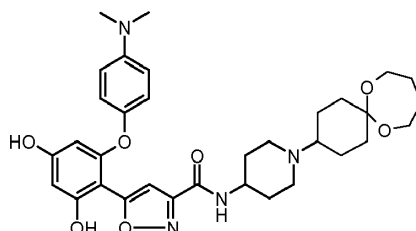
20 Operando como en el Ejemplo 25, pero empleando 3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5,5]undecan-9-ona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 63% de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 (s, 6 H) 1,19 - 1,32 (m, 2 H) 1,41 (br. s., 2 H) 1,58 (br. s., 3 H) 1,75 (br. s., 2 H) 2,19 (m, 6 H) 2,82 (br. s., 2 H) 2,87 (s, 6 H) 3,38 - 3,44 (m, 4 H) 3,73 (br. s., 1 H) 5,65 (d, 1 H) 6,14 (d, 1 H) 6,65 - 6,80 (m, 3 H) 6,85 - 6,97 (m, 2 H) 8,52 (br. s., 1 H) 9,80 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

Ejemplo 29

25 5-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(7,12-dioxaspiro[5.6]dodec-3-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₅H₂₆N₂O₃]



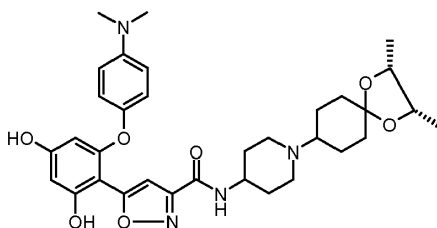
Operando como en el Ejemplo 25, pero empleando 7,12-dioxa-espiro[5,6]dodecan-3-ona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 46% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,08 - 2,42 (m, 3 H) 2,87 (s, 8 H) 3,58 (br. s., 4 H) 3,74 (br. s., 1 H) 5,65 (d, 1 H) 6,14 (d, 1 H) 6,70 - 6,76 (m, 2 H) 6,77 (s, 1 H) 6,87 - 6,93 (m, 2 H) 8,55 (br. s., 1 H) 9,81 (br. s., 1 H) 10,20 (br. s., 1 H).

Ejemplo 30

5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-{1-[(2R,3S)-2,3-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il]piperidin-4-il}isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₆H₂₇N₂O₃]



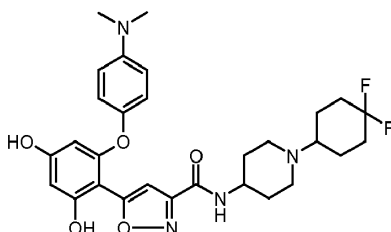
Operando como en el Ejemplo 25, pero empleando (2S, 3R)-2,3-dimetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 53% de rendimiento.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 (d, 3 H) 1,07 (d, 3 H) 2,87 (s, 6 H) 4,05 (br. s., 1 H) 4,15 - 4,27 (m, 2 H) 5,65 (d, 1 H) 6,15 (d, 1 H) 6,70 - 6,78 (m, 2 H) 6,79 (s, 1 H) 6,86 - 6,95 (m, 2 H) 8,88 (br. s., 1 H) 9,41 (br. s., 1 H) 9,83 (s, 1 H) 10,22 (s, 1 H).

Ejemplo 31

N-[1-(4,4-Difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₄H₂₂F₂N₂O₃]



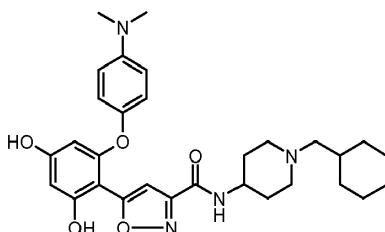
Operando como en el Ejemplo 25 pero empleando 4,4-difluorociclohexanona en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 37% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,53 (m, 4 H) 1,73 (br. s., 6 H) 2,01 (td, 2 H) 2,20 (t, 2 H) 2,44 (td, 1 H) 2,83 (m, 2 H) 2,87 (s, 6 H) 3,71 (br. s., 1 H) 5,65 (d, 1 H) 6,14 (d, 1 H) 6,71 - 6,76 (m, 2 H) 6,77 (s, 1 H) 6,85 - 6,94 (m, 2 H) 8,51 (d, 1 H) 9,80 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

Ejemplo 32

N-[1-(Ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₈H₃₂N₃O]



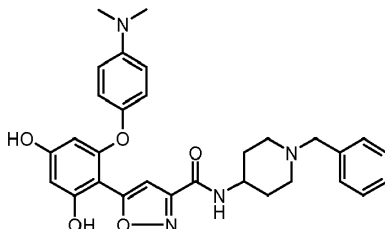
Operando como en el Ejemplo 25, pero empleando ciclohexancarbaldehído en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 44% de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,87 (s, 6 H) 5,65 (d, 1 H) 6,14 (d, 1 H) 6,72 - 6,77 (m, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 6,86 - 6,93 (m, 2 H) 9,82 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

Ejemplo 33

N-(1-Bencilpiperidin-4-il)-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-3-carboxamida

5 [(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₈H₂₆N₃O]



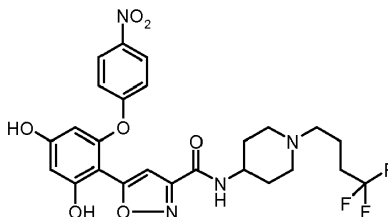
Operando como en el Ejemplo 25, pero empleando benzaldehído en vez de ciclohexanona, el compuesto del título se obtuvo en 56% de rendimiento.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,63 (br. s., 2 H) 1,74 (br. s., 2 H) 2,00 (br. s., 2 H) 2,82 (br. s., 2 H) 2,87 (s, 6 H) 3,77 (br. s., 1 H) 5,65 (d, 1 H) 6,14 (d, 1 H) 6,74 (d, 2 H) 6,77 (s, 1 H) 6,90 (d, 2 H) 7,32 (br. s., 5 H) 8,55 (br. s., 1 H) 9,81 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

Ejemplo 34

[4,4,4-Trifluorobutil]piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida

15 [(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₀H₁₆F₃N₂O]



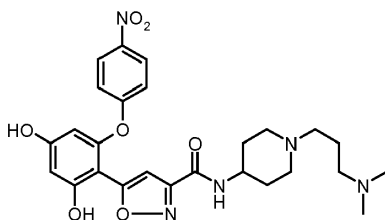
Una disolución agitada de hidrocloreto de 5-[3,5-dihidroxi-2-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida (0,32 g, 0,8 mmoles), DIPEA (0,28 g, 2,4 mmoles, 3 eq.) y 4-bromo-1,1,1-trifluoro-butano (0,17 g, 0,9 moles, 1,1 eq.) en DMF (15 mL) se calentó a 65°C durante 4 horas. La disolución se absorbió en acetato de etilo y se lavó cuidadosamente con salmuera después se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente, el residuo se cristalizó dos veces a partir de dietiléter para dar el compuesto del título (0,19 g, 43% de rendimiento).

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (qd, 2 H) 1,61 (quin, 2 H) 1,69 (dq, 2 H) 1,94 (td, 2 H) 2,15-2,28 (m, 2 H) 2,31 (t, 2 H) 2,80 (d, 2 H) 3,69 (m, 1 H) 6,10 (d, 1 H) 6,45 (d, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,10 (d, 2 H) 8,22 (d, 2 H) 8,51 (d, 1 H) 10,30 (br.s., 1 H) 10,72 (br.s., 1 H).

25 Ejemplo 35

4-[[5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il]carbonil]amino]-1-[3-(dimetilamino)propil]piperidinio

30 [(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₁H₂₂N₃O]

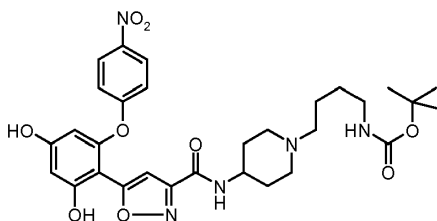


Operando como en el Ejemplo 34, pero empleando hidrocloreto de (3-bromo-propil)-dimetil-amina en vez de 4-bromo-1,1,1-trifluoro-butano, el compuesto del título se obtuvo en 37% de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42-1,61 (m, 4 H) 1,68 (dd, 2 H) 1,84-1,95 (m, 2 H) 2,11 (s, 6 H) 2,19 (t, 2 H) 2,24 (t, 2 H) 2,81 (d, 2 H) 3,61 - 3,75 (m, 1 H) 6,09 (d, 1 H) 6,46 (d, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,09 (d, 2 H) 8,21 (d, 2 H) 8,50 (d, 1 H).

Ejemplo 36

- 5 (4-{4-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino]piperidin-1-il}butil)carbamato de terc-butilo
 [(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₅H₂₈N₃O₃]



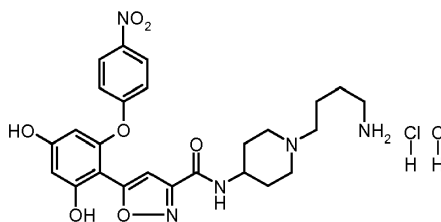
Operando como en el Ejemplo 34, pero empleando terc-butil-éster de ácido (4-bromo-butil)-carbámico en vez de 4-bromo-1,1,1-trifluoro-butano, el compuesto del título se obtuvo en 42% de rendimiento.

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 1,48 - 1,61 (m, 2 H) 1,70 (m, 2 H) 1,92 (m, 2 H) 2,24 (br. s., 2 H) 2,83 (br. s., 2 H) 2,86 - 2,95 (m, 2 H) 3,69 (br. s., 1 H) 6,10 (d, 1 H) 6,46 (d, 1 H) 6,78 (m, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,98 - 7,18 (m, 2 H) 8,01 - 8,33 (m, 2 H) 8,53 (d, 1 H) 10,31 (br. s., 1 H) 10,72 (br. s., 1 H).

Ejemplo 37

Dihidrocloreto de N-[1-(4-aminobutil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida

- 15 [(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₁₀H₂₀N₃O]

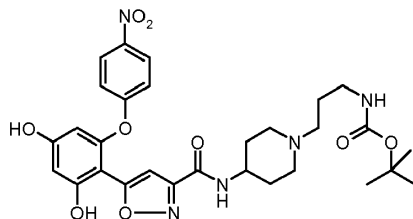


- 20 Operando como en el Ejemplo 24 Etapa 5, pero empleando (4-{4-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino]piperidin-1-il}butil)carbamato de terc-butilo en vez de 4-[(5-[2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-dimetilaminofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo en 67% de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,61 (td, 1 H) 3,99 (m, 1 H) 6,12 (d, 1 H) 6,49 - 6,51 (m, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,05 - 7,15 (m, 2 H) 7,88 (br. s., 3 H) 8,13 - 8,30 (m, 2 H) 8,89 (d, 1 H) 9,99 (br. s., 1 H) 10,35 - 10,39 (m, 1 H) 10,79 (s, 1 H).

Ejemplo 38

- 25 (3-{4-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino]piperidin-1-il}propil)carbamato de terc-butilo
 [(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₉H₁₈N₃O]

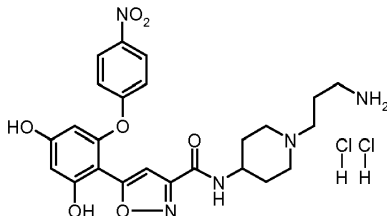


Operando como en el Ejemplo 34, pero empleando terc-butil-éster de ácido (3-bromo-propil)-carbámico en vez de 4-bromo-1,1,1-trifluoro-butano, el compuesto del título se obtuvo en 57% de rendimiento.

- 30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,10 (d, 1 H) 6,46 (d, 1 H) 6,77 (br. s., 1 H) 7,01 - 7,23 (m, 2 H) 8,12 - 8,29 (m, 2 H) 8,54 (br. s., 1 H) 10,30 (s, 1 H) 10,72 (br. s., 1 H).

Ejemplo 39

Dihidrocloruro de N-[1-(3-aminopropil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida
 [(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₉H₁₈N₃O]

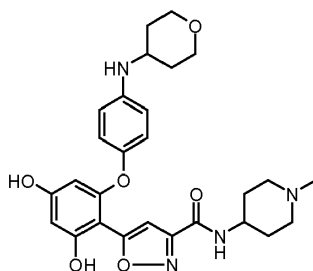


- 5 Operando como en el Ejemplo 24 Etapa 5, pero empleando (3-{4-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)propil)carbamato de terc-butilo en vez de (4-{4-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)butil)carbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo en 55% de rendimiento.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 - 1,73 (m, 6 H) 1,89 (m, 2 H) 2,27 - 2,35 (m, 2 H) 2,72 - 2,87 (m, 4 H) 6,06 (d, 1 H) 6,44 (d, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,96 - 7,14 (m, 2 H) 8,13 - 8,21 (m, 2 H) 8,27 (s, 2 H) 8,47 (d, 1 H).

Ejemplo 40

5-{2,4-dihidroxi-6-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenoxi]fenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida
 [(I); (Z)-R =4-(Tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₆H₁₃N₂O]

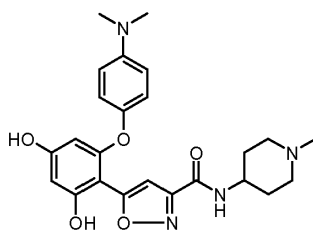


- 15 Operando como en el Ejemplo 24 Etapa 4, pero empleando N-(1-metilpiperidin-4-il)-5-[2-[4-(amino)fenoxi]-4,6-dihidroxi]fenil]isoxazol-3-carboxamida en vez de 4-[(5-[2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-aminofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrahidro-piran-4-ona en vez de formaldehído, el compuesto del título se obtuvo en 53% de rendimiento.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,75-1,87 (m, 8 H) 2,28 (s, 3 H) 2,32-2,48 (m, 4 H) 2,26-2,58 (m, 4 H) 3,38-3,42 (m, 5 H) 3,96-4,0 (m, 4 H) 4,21 (m, 1 H) 6,25 (d, 1 H) 6,41 (d, 1 H) 6,62 (m, 2 H) 7,01 (m, 2 H) 7,26 (s, 1 H).

Ejemplo 41

5-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxi]fenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida
 [(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₆H₁₃N₂O]

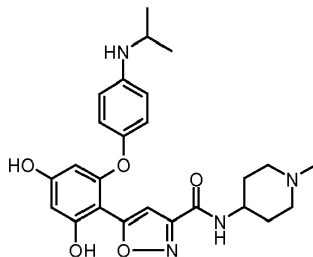


- 25 Operando como en el Ejemplo 40 pero empleando formaldehído en vez de tetrahidro-piran-4-ona, el compuesto del título se obtuvo en 76% de rendimiento.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 1,67 - 1,77 (m, 2 H) 1,89 - 1,98 (m, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,71 - 2,79 (m, 2 H) 2,87 (s, 6 H) 3,64 - 3,78 (m, 1 H) 5,65 (d, 1 H) 6,14 (d, 1 H) 6,73 - 6,76 (m, 2 H) 6,77 (s, 1 H) 6,87 - 6,92 (m, 2 H) 8,52 (d, 1 H) 9,80 (s, 1 H) 10,19 (br. s., 1 H).

Ejemplo 42

5-{2,4-dihidroxi-6-[4-(propan-2-ilamino)fenoxi]fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida

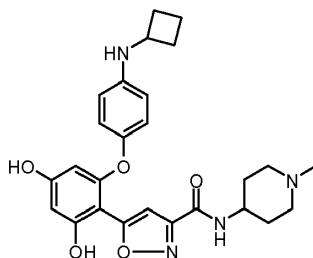
[(I); (Z)-R =4-(Isopropilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₆H₁₃N₂O]

- 5 Operando como en el Ejemplo 40 pero empleando acetona en vez de tetrahidro-piran-4-ona, el compuesto del título se obtuvo en 56% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (d, 6 H) 1,53 - 1,67 (m, 2 H) 1,68 - 1,75 (m, 2 H) 1,86 - 1,96 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,68 - 2,79 (m, 2 H) 3,43 - 3,54 (m, 1 H) 3,62 - 3,77 (m, 1 H) 5,29 (d, 1 H) 5,64 (d, 1 H) 6,10 (d, 1 H) 6,52 - 6,59 (m, 2 H) 6,76 (s, 1 H) 6,77 - 6,81 (m, 2 H) 8,51 (d, 1 H).

10 Ejemplo 43

5-{2-[4-(Ciclobutilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida

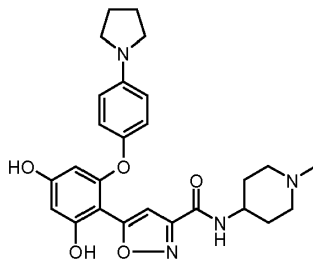
[(I); (Z)-R =4-(Ciclobutilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₆H₁₃N₂O]

- 15 Operando como en el Ejemplo 40, pero empleando ciclobutanona en vez de tetrahidro-piran-4-ona, el compuesto del título se obtuvo en 23% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (d, 6 H) 1,51 - 1,68 (m, 6 H) 1,63 - 1,71 (m, 2 H) 1,86 - 1,95 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,7 - 2,8 (m, 2 H) 3,42 - 3,55 (m, 1 H) 3,65 - 3,78 (m, 1 H) 5,3 (d, 1 H) 5,6 (d, 1 H) 6,10 (d, 1 H) 6,54 - 6,6 (m, 2 H) 6,76 (s, 1 H) 6,77 - 6,81 (m, 2 H) 8,51 (d, 1 H).

Ejemplo 44

20 5-{2,4-dihidroxi-6-[4-(pirrolidin-1-il)fenoxi]fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(4-Pirrolidin-1-il)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₆H₁₃N₂O]

- 25 A una disolución agitada de N-(1-metilpiperidin-4-il)-5-{2-[4-(amino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-3-carboxamida (1,8 g, 4,2 mmoles), 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (1,1 g, 8,4 mmoles, 2 eq.) y disolución de ácido sulfúrico 5 M (3 mL) en una mezcla de metanol/tetrahydrofurano 1/1 (50 mL) se añadió una parte de NaBH₄ (0,46 g, 12 mmoles, 4 eq.) a temperatura ambiente.

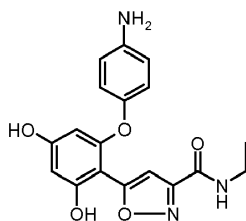
Después de agitar durante 1 h, el disolvente se eliminó y el residuo absorbido en acetato de etilo se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 . Después de secar sobre Na_2SO_4 , la disolución se concentró a un pequeño volumen para dar después de filtración y secado el compuesto del título (0,75 g, rendimiento del 39%).

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,61 (m, 2 H) 1,67 - 1,77 (m, 2 H) 1,83 - 2,03 (m, 6 H) 2,14 (s, 3 H) 2,69 - 2,80 (m, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,63 - 3,78 (m, 1 H) 5,61 (d, 1 H) 6,11 (d, 1 H) 6,46 - 6,65 (m, 2 H) 6,77 (s, 1 H) 6,85 - 6,93 (m, 2 H) 8,51 (d, 1 H).

Ejemplo 45

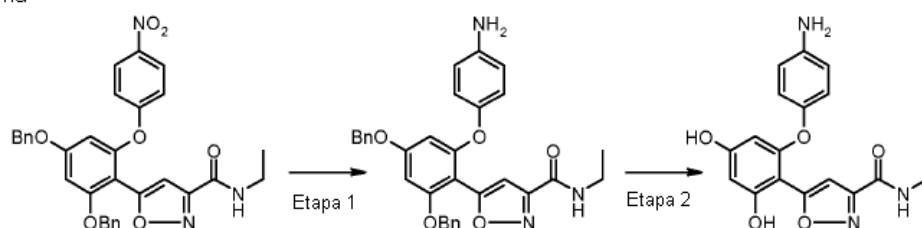
5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-aminofenoxi)fenil]-N-etilisoazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Aminofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, $\text{R}_1=\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}$]



10

Esquema



Etapa 1

5-[2,4-Bis(benciloxi)-6-(4-aminofenoxi)fenil]-N-etilisoazol-3-carboxamida

15 A una disolución agitada de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoazol-3-carboxamida (1,45 g, 2,6 mmoles) y cloruro de amonio (1,4 g, 6,4 mmoles, 10 eq.) en dioxano (18 mL) y agua (3 mL) se añadió Zn en polvo (0,7 g, 10 mmoles, 4 eq.). Después de calentar a 100°C durante 2 horas, la disolución se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución de NaHCO_3 1 M. Después de secar, el disolvente se eliminó y el residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 3/1, para proporcionar el compuesto del título (0,69 g, 49% de rendimiento).

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07-1,12 (m, 3 H) 3,22-3,29 (m, 2 H) 5,01-5,04 (m, 2 H) 5,19-5,23 (m, 2 H) 5,98 (d, 1 H) 6,53-6,61 (m, 2 H) 6,64 (d, 1 H) 6,69-6,76 (m, 2 H) 6,82-6,84 (m, 1 H) 7,26-7,45 (m, 10 H) 8,69 - 8,75 (m, 1 H).

Etapa 2

5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-aminofenoxi)fenil]-N-etilisoazol-3-carboxamida

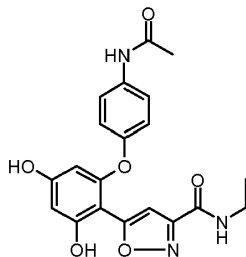
25 [(I); (Z)-R =4-Aminofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, $\text{R}_1=\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}$]

Operando como en el Ejemplo 1 Etapa 5, pero empleando 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-aminofenoxi)fenil]-N-etilisoazol-3-carboxamida en vez de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoazol-3-carboxamida, el compuesto del título se obtuvo en 35% de rendimiento.

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 3,20-3,29 (m, 2 H) 5,76 (d, 1 H) 6,22 (d, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,84-6,97 (m, 4 H) 8,65 (t, 1 H) 9,95 (br. s., 1 H) 10,33 (s, 1 H).

Ejemplo 46

5-{2-[4-(acetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-etilisoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Acetilaminofenoxi X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₆NO]

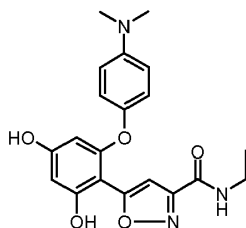
- 5 Una disolución agitada de 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-aminofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida (1 g, 2,8 mmoles) en piridina (30 mL) y anhídrido acético (0,32 g, 3 mmoles) se puso a reflujo durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el residuo se lavó cuidadosamente con disolución de HCl 2M, después con NaHCO₃ 2 M y salmuera. Después de secar, el disolvente se eliminó y el producto en bruto se puso en una columna en una pequeña almohadilla de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 2/3, para proporcionar después de la cristalización a partir de dietiléter, el compuesto del título (0,75 g, 67% de rendimiento).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06-1,13 (m, 3 H) 2,02 (s, 3 H) 3,19-3,29 (m, 2 H) 5,74 (d, 1 H) 6,22 (d, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,92-6,99 (m, 2 H) 7,53-7,59 (m, 2 H) 8,66 (t, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

Ejemplo 47

5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-etilisoxazol-3-carboxamida

- 15 [(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₆NO]

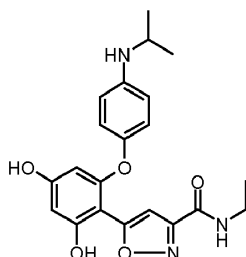


- 20 A una disolución agitada de 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-aminofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida (0,55 g, 1,5 mmoles), ácido acético (0,2 mL) y disolución de formaldehído/H₂O al 37% (1 mL) en etanol (30 mL) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,29 g, 2,5 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a ta, el disolvente se eliminó y el residuo absorbido en acetato de etilo se lavó con disolución de NaHCO₃ 2 M, después con salmuera y se secó. Después de eliminar el disolvente, el residuo se cristalizó dos veces a partir de dietiléter para dar el compuesto del título (0,24 g, 42% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06-1,13 (m, 3 H) 2,02 (s, 3 H) 2,92 (s, 6 H) 3,19- 3,29 (m, 2 H) 5,74 (d, 1 H) 6,22 (d, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,92-6,99 (m, 2 H) 7,53-7,59 (m, 2 H) 8,66 (t, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

25 Ejemplo 48

5-{2-[4-(isopropilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-etilisoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Isopropilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₆NO]

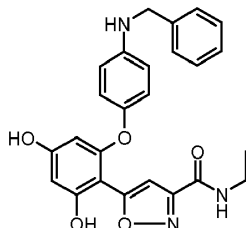
Operando como el Ejemplo 47 pero empleando acetona en vez de formaldehído, el compuesto del título se obtuvo en 35% de rendimiento.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,05-1,15 (m, 3 H) 1,13 (m, 6 H) 2,02 (s, 3 H) 2,91 (s, 6 H) 3,15-3,27 (m, 2 H) 3,49 (, 1 H) 5,29 (m, 1 H) 5,75 (d, 1 H) 6,21 (d, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,90-6,96 (m, 2 H) 7,54-7,69 (m, 2 H) 8,63 (t, 1 H) 9,94 (s, 1 H) 10,37(s, 1 H).

Ejemplo 49

5-{2-[4-(bencilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-etilisoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Bencilamino)fenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₆NO]



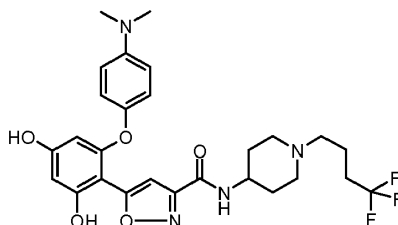
- 10 Operando como en el Ejemplo 47, pero empleando benzaldehído en vez de formaldehído, el compuesto del título se obtuvo en 53% de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06-1,13 (m, 3 H) 1,11 (m, 6 H) 1,25 (s, 2 H) 2,03 (s, 3 H) 2,89 (s, 6 H) 3,14-3,28 (m, 2 H) 3,47 (, 1 H) 5,28 (m, 1 H) 5,77 (d, 1 H) 6,23 (d, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 6,92-6,97 (m, 2 H) 7,33-7,48 (m, 5 H) 7,53-7,68 (m, 2 H) 8,65 (t, 1 H) 9,95 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H).

- 15 Ejemplo 50

5-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R = 4-Dimetilaminofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₉H₁₆F₃N₂O]



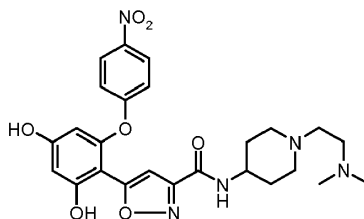
- 20 Operando como en el Ejemplo 34, pero empleando dihidrocloruro de 5-[3,5-dihidroxi-2-(4-dimetilamino)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida en vez de hidrocloreto de 5-[3,5-dihidroxi-2-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida, el compuesto del título se obtuvo en 27% de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,86-2,88 (m, 2 H) 3,74 (br. s., 1 H) 5,65 (d, 1 H) 6,14 (d, 1 H) 6,73-6,76 (m, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,86-6,94 (m, 1 H) 8,53 (d, 1 H) 9,80 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

Ejemplo 51

- 25 5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-{1-[2-(dimetilamino)etil]piperidin-4-il}isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=CONHC₉H₁₉N₂]



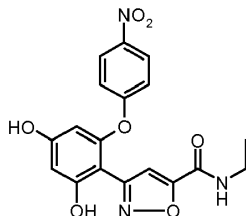
Operando como en el Ejemplo 34, pero empleando hidrocloreto de 2-bromoetil-dimetil-amina en vez de 4-bromo-1,1,1-trifluoro-butano, el compuesto del título se obtuvo en 42% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,12 (d, 1 H) 6,53 (d, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,09 (d, 2 H) 8,21 (d, 2 H) 10,40 (br. s., 1 H) 10,82 (s, 1 H).

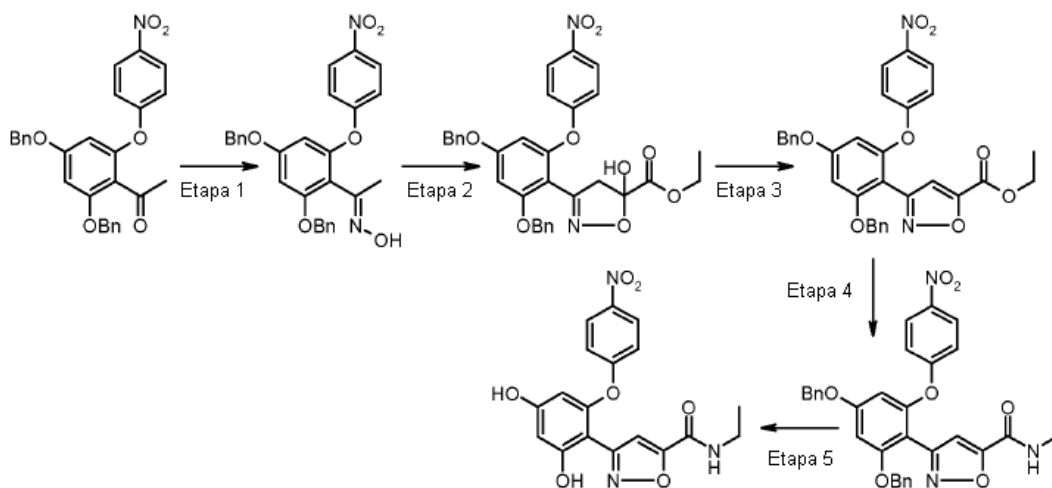
Ejemplo 52

3-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-5-carboxamida

5 [(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R₁=C₃H₆NO]



Esquema



Etapa 1

1-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-hidroxietanimina

10 Una disolución agitada de 1-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]etanona (15 g, 32 mmoles), NH₂OH.HCl (3 g, 42 mmoles) y CH₃COONa (3,5 g, 42 mmoles) en etanol (150 mL) y ácido acético (250 mL) se puso a reflujo durante 5 horas. El disolvente se eliminó y el residuo absorbido en acetato de etilo se lavó cuidadosamente con disolución de NaHCO₃ 2M después con salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó y el residuo oleoso se filtró en una pequeña almohadilla de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 6/3 para proporcionar el compuesto del título (13,3 g, 88% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 5,13 (s, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 7,14 (dd, 2 H) 7,38 (m, 10 H) 8,28 (dd, 2 H) 10,8 (bs, 1 H).

Etapa 2

3-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-5-hidroxi-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo

20 A una disolución agitada de 1-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-hidroxietanimina (10 g, 44 mmoles) se añadió en gotas n-ButLi 2 M en hexano (45 mL, 44 mmoles) a -78°C y la agitación se continuó durante 1 hora a -78°C después durante ½ hora a temperatura ambiente. Después de enfriar de nuevo a -78°C, una disolución de oxalato de dietilo (3,22 g, 22 mmoles) en THF (50 mL) se pasó por cánula en la disolución turbia. La mezcla se calentó a ta durante 16 horas antes de la adición de una disolución saturada de NH₄Cl (100 mL). Las fases orgánica y acuosa se separaron y la última se diluyó con acetato de etilo y se lavó cuidadosamente con salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó y el residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 7/5, para proporcionar el compuesto del título (2,7 g, 17% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (t, 3 H) 3,54 (q, 1 H) 3,66 (d, 1 H) 4,24 (t, 2 H) 4,82 (bs, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,27 (d, 1 H) 6,35 (d, 1 H) 7,12-7,50 (m, 12 H) 8,28 (m, 2 H).

Etapa 3

3-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo

5 Una disolución agitada de 3-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-5-hidroxi-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo (8,5 g, 14 mmoles) e hidrato de ácido tósico (5,5 g, 29,5 mmoles, 2,1 eq.) en tolueno (150 mL) se puso a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, la disolución se lavó con disolución de Na₂CO₃ 1 M después con salmuera. El disolvente se eliminó y el residuo se puso en columna sobre una pequeña almohadilla de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 5/1 para dar el compuesto del título (6,3 g, 79% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (t, 3 H) 4,34 (q, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 5,15 (s, 2 H) 6,27 (d, 2 H) 7,16 (d, 2 H) 7,11-7,52 (m, 10 H) 8,25 (m, 2 H).

10 Etapa 4

-[2,4-Bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-5-carboxamida

Operando como en el Ejemplo 1 Etapa 4, pero empleando 3-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo en vez de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo, el compuesto del título se obtuvo en 47% de rendimiento.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (t, 3 H) 3,41 (q, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 6,32 (d, 2 H) 6,84 (s, 1 H) 7,16 (m, 2 H) 7,13-7,53 (m, 10 H) 7,66 (bs, 1 H) 8,23 (m, 2 H) 10,23 (bs, 1 H).

Etapa 5

3-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-5-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R₁=C₃H₆NO]

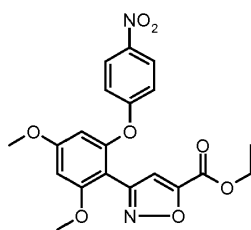
20 Operando como en el Ejemplo 1 Etapa 5, pero empleando 3-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-5-carboxamida en vez de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida, el compuesto del título se obtuvo en 23% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (t, 3 H) 3,43 (q, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,34 (d, 2 H) 6,84 (s, 1 H) 7,18 (m, 2 H) 7,75 (bs, 1 H) 8,31 (m, 2 H) 10,07 (bs, 2 H) 10,23 (bs, 1 H).

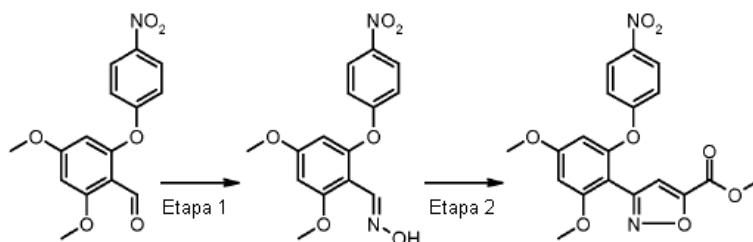
25 Una ruta alternativa por medio de una cicloadición 1,3-dipolar también es un objeto de la invención:

Preparación de 3-[2,4-dimetoxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo

[(XXI), (Z)-R=4-Nitrofenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R'₁=CO₂C₂H₅]



Esquema



Etapa 1

1-[2,4-Dimetoxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-hidroximetanimina

Operando como en el Ejemplo 52 Etapa 1, pero empleando 2,4-dimetoxi-6-(4-nitro-fenoxi)-benzaldehído en vez de 1-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]etanona, el compuesto del título se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros en 73% de rendimiento.

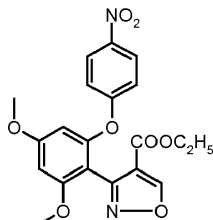
Etapa 2

3-[2,4-dimetoxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo

A una disolución agitada de 1-[2,4-dimetoxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-hidroximetanimina (2,06 g, 6,7 mmoles) y propiolato de etilo (3,28 mL, 32,4 mmoles, 5 eq.) en DCM se añadió lentamente en gotas disolución al 15% de NaOCl (65 mL) a 0°C. Después de agitar toda la noche, la fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas se acumularon y se lavaron con disolución de Na₂SO₃ 1 M, después con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó y el residuo se cromatografió cuidadosamente en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 8/2, para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 57% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (t, 3 H) 3,82 (s, H) 3,85 (s, 3 H) 4,33 (q, 2 H) 6,49 (d, 1 H) 6,72 (d, 1 H) 6,97-7,12 (m, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 8,13 - 8,26 (m, 2 H).

3-[2,4-dimetoxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-4-carboxilato de etilo

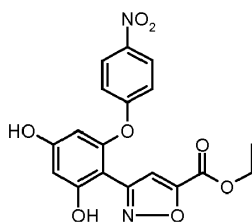


Continuando la elución con hexano/acetato de etilo 8/3, se proporcionó el compuesto del título (0,42 g, 15% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,13 (q, 2 H) 6,49 (d, 1 H) 6,68 (d, 1 H) 6,91-7,04 (m, 2 H) 8,09 - 8,18 (m, 2 H) 9,53 (s, 1 H).

Preparación de 3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo

[(XXXI), (Z)-R=4-Nitrofenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R'₁=CO₂C₂H₅]



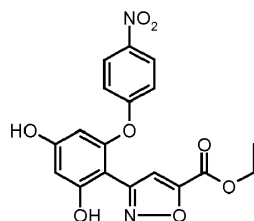
Operando como en el Ejemplo 1 Etapa 5, pero empleando 3-[2,4-dimetoxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo en vez de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida, el compuesto del título se obtuvo en 37% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (t, 3 H) 4,32 (q, 2 H) 6,51 (d, 1 H) 6,73 (d, 1 H) 6,95-7,15 (m, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 8,12 - 8,23 (m, 2 H) 10,13-10,26 (bs, 2 H).

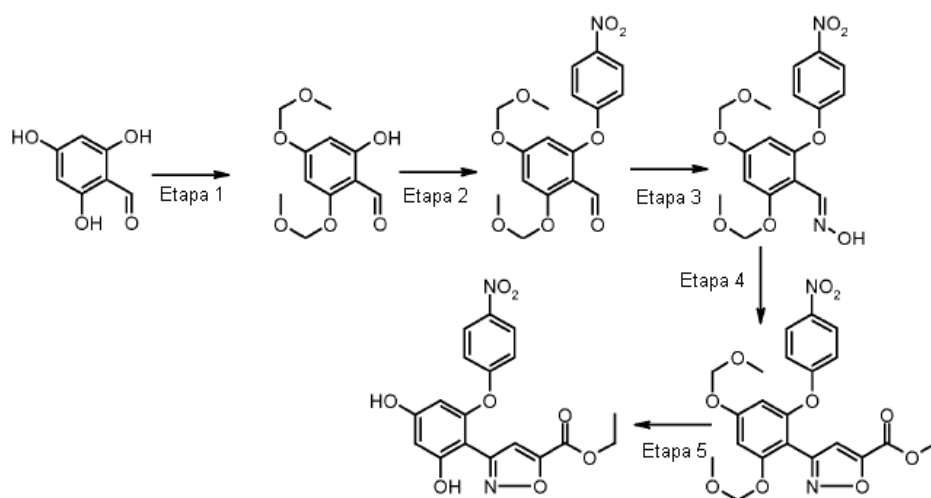
30

Preparación de 3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo

[(XXXI), (Z)-R=4-Nitrofenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R₁=CO₂C₂H₅]



Esquema



5 Etapa 1

2-Hidroxi-4,6-bis(metoximetoxi)benzaldehído

A una disolución agitada de dimetoximetano (26,4 mL, 30 mmoles) y bromuro de zinc (0,180 g, 0,08 mmoles) en diclorometano (200 mL) se añadió lentamente en gotas cloruro de acetilo (21,2 mL, 24 mmoles) a 10°C y la agitación se continuó durante 1 h a esta temperatura, después 3 horas a temperatura ambiente. La disolución se enfrió a 5°C y se añadió 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (21,1 g, 30 mmoles) en una parte seguido por lenta adición en gotas de una disolución de DIPEA (83,2 mL, 4,8 eq.). La disolución turbia se agitó toda la noche, después se añadió DCM (200 mL) y después de lavar con disolución saturada de NH₄Cl (300 mL) se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente y filtración sobre una pequeña almohadilla de gel de sílice eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo 9/1 dio el compuesto del título (21 g, 65% de rendimiento).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,13 (br. s., 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,43 (s, 3 H) 5,24 - 5,28 (m, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 6,20 (d, 1 H) 6,29 (d, 1 H) 10,07 - 10,17 (m, 1 H) 12,17 (s, 1 H).

Etapa 2

2,4-Bis(metoximetoxi)-6-(4-nitrofenoxi)benzaldehído

Operando como en el Ejemplo 1 Etapa 2, pero empleando 2-hidroxi-4,6-bis(metoximetoxi)benzaldehído en vez de 1-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]jetanona, el compuesto del título se obtuvo en 74% de rendimiento.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 5,19 (s, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 6,47 (d, 1 H) 6,76 (d, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 8,20 - 8,28 (m, 2 H).

Etapa 3

(E)-1-[2,4-bis(metoximetoxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-hidroximetanimina

25 Operando como en el Ejemplo 52 Etapa 1, pero empleando 2,4-bis(metoximetoxi)-6-(4-nitrofenoxi)benzaldehído en vez de 1-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]jetanona, el compuesto del título se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros en 81% de rendimiento.

Etapa 4

3-[2,4-bis(metoximetoxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo

Operando como en el Ejemplo 55 Etapa 2, pero empleando (E,Z)-1-[2,4-bis(metoximetoxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-hidroximetanimina en vez de 1-[2,4-dimetoxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-hidroximetanimina, el compuesto del título se obtuvo en 65% de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (t, 3 H) 3,34 (s, 4 H) 3,39 (s, 3 H) 4,34 (q, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 6,60 (d, 1 H) 6,87 (d, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 8,18 - 8,23 (m, 2 H).

Etapa 5

3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo

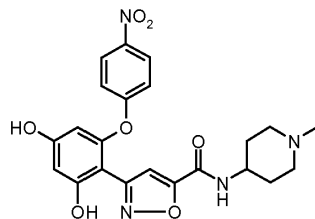
10 [(XXXI), (Z)-R=4-Nitrofenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R₁=CO₂C₂H₅]

A una disolución agitada de 3-[2,4-bis(metoximetoxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo (25 g, 64,7 mmoles) en etanol (125 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (25 mL, 100 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 4 horas, el disolvente se eliminó y el residuo se cristalizó a partir de un pequeño volumen de etanol para dar el compuesto del título (18,3 g, rendimiento de 90%).

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 - 1,31 (m, 3 H) 4,33 (q, 2 H) 6,07 (d, 1 H) 6,43 (d, 1 H) 7,04 - 7,08 (m, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 8,15 - 8,21 (m, 2 H) 10,14 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

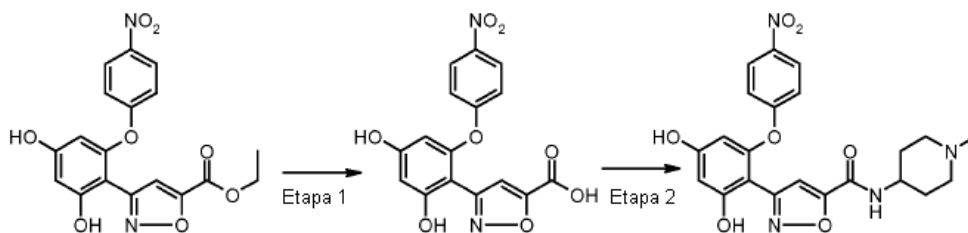
Ejemplo 53

3-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R₁=C₆H₁₃N₂O]

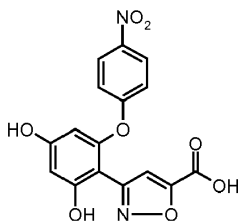
20

Esquema



Etapa 1

Ácido 3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxílico

[(XXXI); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R₁=C₆H₁₃N₂O]

25

A una disolución agitada de 3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo (4 g, 10 mmoles) en etanol (50 mL) se añadió disolución de NaOH 2 M (6 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas, la disolución se diluyó con acetato de etilo y se trató con disolución de HCl 2 M (7 mL). La fase orgánica se

lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó y el residuo se absorbió en un pequeño volumen de acetona para dar después de secar, el compuesto del título (2,8 g, 76% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,05 (d, 1 H) 6,40 (d, 1 H) 6,65 (br. s., 1 H) 7,01 - 7,09 (m, 2 H) 8,17 - 8,21 (m, 2 H) 10,07 (s, 1 H) 10,27 (s, 1 H).

5 Etapa 2

3-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R₁=C₆H₁₃N₂O]

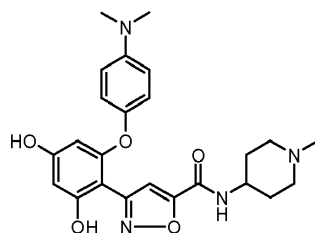
Operando como en el Ejemplo 4 Etapa 2, pero empleando ácido 3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxílico en vez de ácido 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxílico y 1-metil-piperidin-4-ilamina en vez de (2-aminoetil)metilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo en 68% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 - 1,62 (m, 2 H) 1,64 - 1,74 (m, 2 H) 1,82 - 1,97 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,73 (d, 2 H) 3,66 (d, 1 H) 6,08 (d, 1 H) 6,43 (d, 1 H) 6,98 - 7,07 (m, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 8,14 - 8,23 (m, 2 H) 8,69 (d, 1 H) 10,13 (br. s., 2 H).

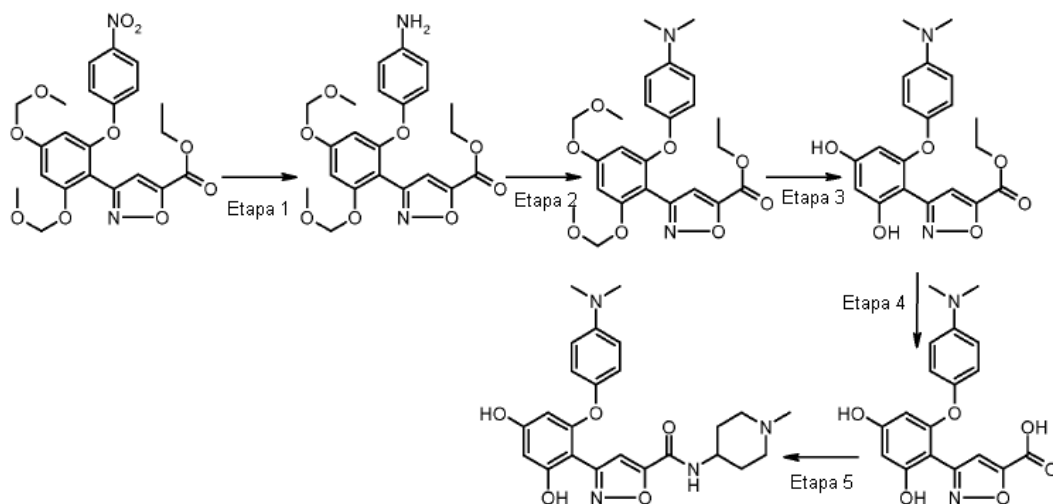
15 Ejemplo 54

3-[2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R₁=C₆H₁₃N₂O]



Esquema



20 Etapa 1

3-[2-(4-aminofenoxi)-4,6-bis(metoximetoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo

Operando como en el Ejemplo 24 Etapa 3, pero empleando 3-[2,4-bis(metoximetoxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo en vez de 4-[[[5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il]carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo en 65% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (t, 3 H) 3,34 (s, 4 H) 3,39 (s, 3 H) 4,34 (q, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 6,64 (d, 1 H) 6,69-6,76 (m, 2 H) 6,82-6,84 (m, 1 H) 7,26-7,45 (m, 10 H).

Etapa 2

3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-bis(metoximetoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo

Operando como en el Ejemplo 24 Etapa 4, pero empleando 3-[2-(aminofenoxi)-4,6-bis(metoximetoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo en vez de 4-[[5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-aminofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo en 75% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, 3 H) 2,87 (s, 6 H) 3,32 (s, 4 H) 3,33 (s, 3 H) 4,37 (q, 2 H) 5,09 - 5,12 (m, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 6,06 (d, 1 H) 6,62 (d, 1 H) 6,70 - 6,76 (m, 2 H) 6,86 - 6,94 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H)

Etapa 3

3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo

Operando como en el Ejemplo 24 Etapa 5, pero empleando 3-[2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-bis(metoximetoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo en vez de 4-[[5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-dimetilaminofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo en 83% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, 3 H) 2,87 (s, 6 H) 4,37 (q, 2 H) 5,65 (d, 1 H) 6,12 (d, 1 H) 6,70 - 6,76 (m, 2 H) 6,86 - 6,92 (m, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 9,68 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H).

Etapa 4

Ácido 3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]isoxazol-5-carboxílico

Operando como en el Ejemplo 53 Etapa 1, pero empleando 3-[2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo en vez de 3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxilato de etilo, el compuesto del título se obtuvo en 74% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,87 (s, 6 H) 5,65 (d, 1 H) 6,12 (d, Hz, 1 H) 6,70 - 6,81 (m, 2 H) 6,85 - 6,93 (m, 2 H) 7,16 - 7,27 (m, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H).

Etapa 5

3-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R₁=C₆H₁₃N₂O]

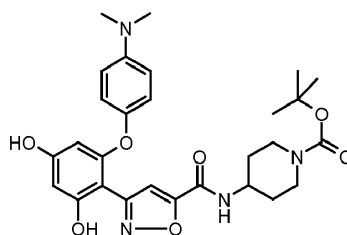
Operando como en el Ejemplo 4 Etapa 2, pero empleando ácido 3-[2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]isoxazol-5-carboxílico en vez de ácido 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxílico y 1-metil-piperidin-4-ilamina en vez de (2-aminoetil)metilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo en 84% de rendimiento.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,61 (m, 2 H) 1,75 (m, 2 H) 2,02 (m, 2 H) 2,20 (br. s., 3 H) 2,82 (m, 2 H) 2,87 (s, 6 H) 3,63 - 3,82 (m, 1 H) 5,65 (d, 1 H) 5,97 - 6,24 (m, 1 H) 6,59 - 6,82 (m, 2 H) 6,83 - 6,92 (m, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 8,76 (d, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 9,84 (s, 1 H).

Ejemplo 55

4-[[3-[2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]isoxazol-5-il)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R₁=C₁₀H₁₉N₂O₃]

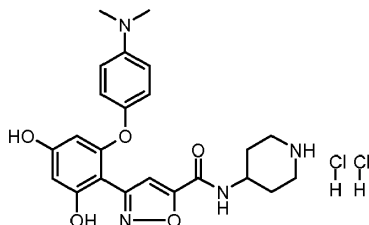


Operando como en el Ejemplo 4 Etapa 2, pero empleando ácido 3-[2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]isoxazol-5-carboxílico en vez de ácido 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxílico y terc-butiléster de ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico en vez de (2-aminoetil)metilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo en 72% de rendimiento.

Ejemplo 56

Dihidrocloruro de 3-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(piperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R₁=C₅H₁₁N₂O]

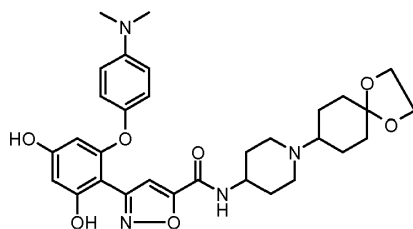


- 5 A una disolución agitada de 4-[[3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]isoxazol-5-il}carbonil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,4 g, 10 mmoles) en dioxano (20 mL) se añadió disolución de HCl 4 M en dioxano (30 mL). Después de agitar durante 3 horas, el precipitado se filtró, se lavó con dietiléter y se secó para dar el compuesto del título (3,8 g, 86% de rendimiento).

Ejemplo 57

- 10 3-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R₁=C₁₄H₂₃N₂O₃]



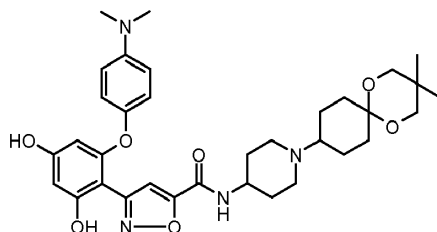
- 15 Operando como en el Ejemplo 26, pero empleando dihidrocloruro de 3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(piperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida en vez de dihidrocloruro de 5-[3,5-dihidroxi-2-(4-(dimetilamino)fenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida, el compuesto del título se obtuvo en 58% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,85 - 2,88 (m, 6 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 5,65 (d, 1 H) 6,11 (d, 1 H) 6,70 - 6,78 (m, 2 H) 6,86 - 6,94 (m, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 8,77 (br. s., 1 H) 9,67 (s, 1 H) 9,84 (s, 1 H).

Ejemplo 58

- 20 3-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-(Dimetilamino)fenoxi, X=N, Y=O, W=CH, R₁=C₁₇H₂₉N₂O₃]

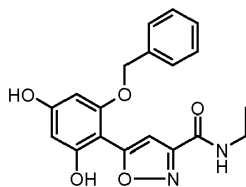


- 25 Operando como en el Ejemplo 28, pero empleando dihidrocloruro de 3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(piperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida en vez de dihidrocloruro de 5-[3,5-dihidroxi-2-(4-(dimetilamino)fenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida, el compuesto del título se obtuvo en 62% de rendimiento.

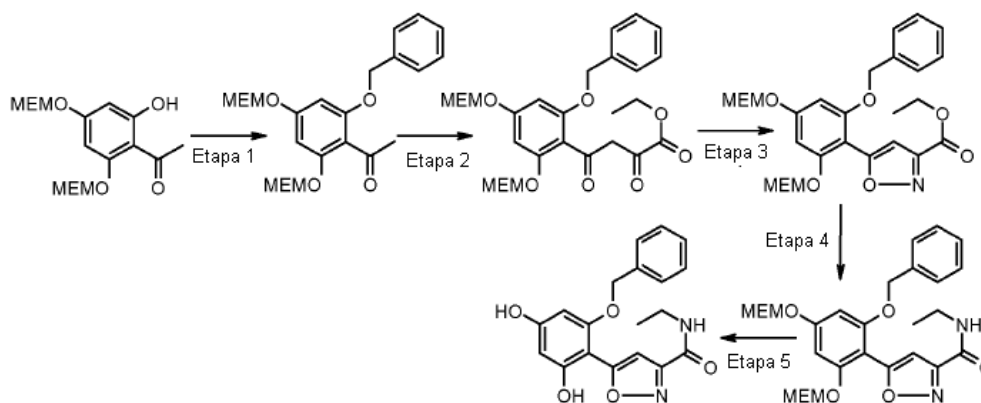
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 - 0,92 (m, 6 H) 1,30 (br. s., 2 H) 1,50 (br. s., 2 H) 2,83 - 2,88 (m, 6 H) 3,39 - 3,46 (m, 4 H) 3,95 (br. s., 1 H) 5,60 - 5,69 (m, 1 H) 6,12 (d, 1 H) 6,69 - 6,78 (m, 2 H) 6,83 - 6,94 (m, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 8,92 (br. s., 1 H) 9,66 - 9,71 (m, 1 H) 9,86 (s, 1 H).

Ejemplo 59

5-[2,4-Dihidroxi-6-(benciloxi)fenil]-N-etilsoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R=Benciloxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₆NO]

Esquema



5

Etapa 1

1-{2-(Benciloxi)-4,6-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]fenil}etanona

A una suspensión agitada de 1-{2-hidroxi-4,6-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]fenil}etanona (3,53 g, 10 mmoles), carbonato de potasio (1,7 g, 14 mmoles) en DMF (15 mL) se añadió bromuro de bencilo (2,1 g, 12 mmoles). Después de agitar toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó cuidadosamente con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se cromatografió en una pequeña almohadilla de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 7/1, para dar el compuesto del título (3,25 g, 73% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,37 (t, 4 H) 3,39 (t, 4 H) 3,51 (t, 3 H) 3,53 (t, 3 H) 5,22 (s, 2 H) 6,47 (bs, 1 H) 6,49 (bs, 1 H) 7,32-7,40 (m, 5 H).

Etapa 2

4-{2-(benciloxi)-4,6-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]fenil}-2,4-dioxobutanoato de etilo

Operando como en el Ejemplo 1 Etapa 2, pero empleando 1-{2-(benciloxi)-4,6-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]fenil}etanona en vez de 1-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]etanona, el compuesto del título se obtuvo en 83% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, 3 H) 4,17 (bs, 1 H) 3,21 (s, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 3,36 (t, 4 H) 3,37 (t, 4 H) 3,52 (t, 3 H) 3,54 (t, 3 H) 3,81 (q, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 6,49 (bs, 1 H) 6,48 (bs, 1 H) 7,34-7,46 (m, 5 H).

Etapa 3

5-{2-(benciloxi)-4,6-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]fenil}isoxazol-3-carboxilato de etilo

Operando como en el Ejemplo 1 Etapa 3, pero empleando 4-{2-(benciloxi)-4,6-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]fenil}-2,4-dioxobutanoato de etilo en vez de 4-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en 48% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 (t, 3 H) 3,35 (s, 2 H) 3,37 (s, 3 H) 3,55-3,59 (m, 4 H) 3,81-3,84 (m, 4 H) 4,48 (q, 2 H) 5,10 (st, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 6,46 (d, 1 H) 6,48 (d, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,28-7,44 (m, 5 H).

30

Etapa 4

5-{2-(Benciloxi)-4,6-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]fenil}-N-etilisoazol-3-carboxamida

Operando como en el Ejemplo 1 Etapa 4, pero empleando 5-{2-(benciloxi)-4,6-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]fenil}isoxazol-3-carboxilato de etilo en vez de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo, el compuesto del título se obtuvo en 68% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (t, 3 H) 3,46 (s, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,54-3,58 (m, 4 H) 3,80-3,83 (m, 4 H) 4,47 (q, 2 H) 5,11 (st, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 6,48 (d, 1H) 6,51 (d, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,28-7,47 (m, 5 H) 10,03 (bs, 1 H).

Etapa 5

10 5-[2,4-Dihidroxi-6-(benciloxi)fenil]-N-etilisoazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R=Benciloxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₆NO]

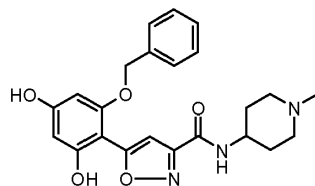
Una disolución de 5-{2-(benciloxi)-4,6-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]fenil}-N-etilisoazol-3-carboxamida (0,35 g, 0,66 mmoles), disolución de HCl 4 M (3 mL, 12 mmoles) en etanol (10 mL) se interrumpió momentáneamente durante 3 horas. Después de la concentración, la disolución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución de NaHCO₃ 1 M después con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente, el producto en bruto se cristalizó a partir de un pequeño volumen de acetona para dar el compuesto del título (0,23 g, 73% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (t, 3 H) 3,48 (s, 2 H) 5,17 (s, 2 H) 6,18-6,25 (2 d, 2 H) 7,30-7,44 (m, 5 H) 10,11-10,24 (bs, 3 H).

Ejemplo 60

20 5-[2-(benciloxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R=Benciloxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₇H₁₃N₂O]



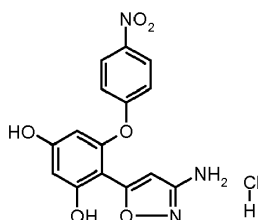
Operando como en el Ejemplo 59 Etapa 4 y 5, pero empleando 1-metil-piperidin-4-ilamina pura en vez de una disolución de etilamina, el compuesto del título se obtuvo en 37% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 - 1,67 (m, 2 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 1,85 - 2,00 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,71 - 2,79 (m, 2 H) 3,63 - 3,78 (m, 1 H) 5,09 (s, 2 H) 6,06 - 6,12 (m, 2 H) 6,72 (s, 1 H) 7,25 - 7,45 (m, 5 H) 8,52 (d, 1 H) 9,87 (br. s., 1 H) 10,05 (br. s., 1 H).

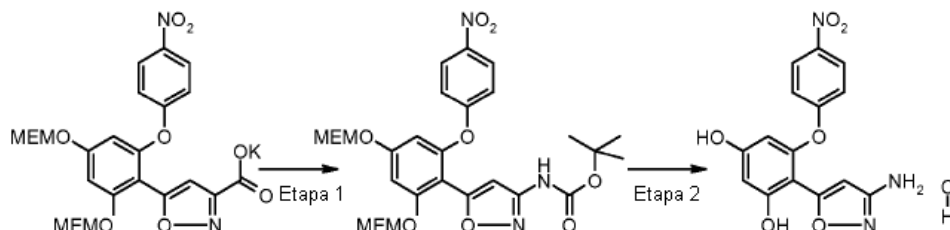
Ejemplo 61

Hidrocioruro de 4-(3-aminoisoxazol-5-il)-5-(4-nitrofenoxi)benceno-1,3-diol

30 [(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=NH₂]



Esquema



Etapa 1

(5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}isoxazol-3-il)carbamato de terc-butilo

- 5 A una suspensión agitada de 5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}isoxazol-3-carboxilato de potasio (12,5 g, 21,8 mmoles) en un sistema bifásico de H₂O (50 mL) y acetato de etilo (300 mL) se añadió disolución de HCl 2 M en gotas (12 mL, 24 mmoles) a 10°C. Después de agitar durante 30 minutos, las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó y el producto de reacción disuelto en una mezcla de dioxano (100 mL) y TEA (3,5 mL, 24 mmoles) se trató en gotas con difenilfosforilazida (6,7 g, 24 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 25 minutos, la disolución resultante se añadió en gotas a una
- 10 mezcla en reflujo de dioxano (100 mL) y terc-butanol (50 mL). Después de agitar durante 1 hora, el disolvente se eliminó y la mezcla de reacción en bruto se filtró en una pequeña almohadilla de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 3/2 para proporcionar el compuesto del título (7,3 g, 56% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 3,35-3,36 (s, 6 H) 3,55 (m, 2 H) 3,81 (t, 2H) 5,18 (s, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 6,24 (d, 1 H) 6,36 (d, 1 H) 7,17 (m, 2 H) 8,22 (m, 2 H) 10,41 (b.s., 1 H).

15 Etapa 2

Hidrocloreto de 4-(3-aminoisoxazol-5-il)-5-(4-nitrofenoxi)benceno-1,3-diol

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=NH₂]

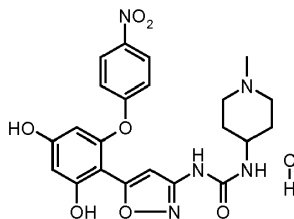
- 20 Una disolución agitada de (5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}isoxazol-3-il)carbamato de terc-butilo (12,5 g, 24,2 mmoles) y HCl 4 M en dioxano (20 mL) en etanol (100 mL) se paró momentáneamente durante 5 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se cristalizó dos veces a partir de un pequeño volumen de etanol/agua 3/1 para dar después de secar, el compuesto del título (5,2 g, 63% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,22 (d, 1 H) 6,37 (d, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 7,95 (d, 2 H) 8,22 (dd, 2 H) 8,1 (b.s., 3 H).

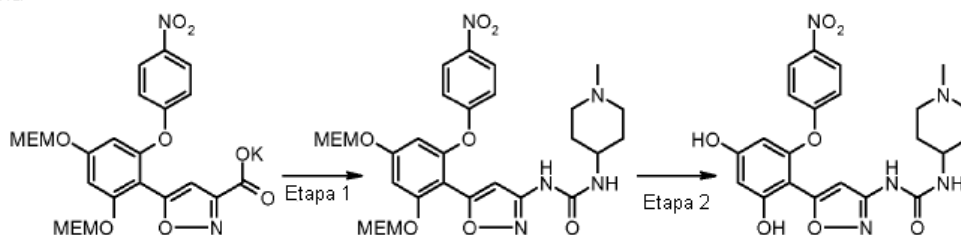
Ejemplo 62

- 25 Hidrocloreto de 1-{5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il}-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₇H₁₄N₃O]



Esquema



Etapa 1

1-(5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}isoxazol-3-il)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea

[(XXVI); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₇H₁₄N₃O]

- 5 A una suspensión agitada de 5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}isoxazol-3-carboxilato de potasio (3,1 g, 5,5 mmoles) en un sistema bifásico de H₂O (10 mL) y acetato de etilo (90 mL) se añadió disolución de HCl 2 M en gotas (3 mL, 6 mmoles) a 10°C. Después de agitar durante 30 minutos, las fases se separaron y la orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó y el producto de reacción se disolvió en dioxano (20 mL) que contenía TEA (0,8 mL, 6 mmoles) y se trató en gotas con difenilfosforilazida (1,7 g, 6 mmoles) a temperatura ambiente.
- 10 Después de agitar durante 30 minutos, la disolución resultante se añadió en gotas a un dioxano en reflujo (30 mL). Después de dejar a reflujo durante 20 minutos se añadió 1-metil-piperidin-4-ilamina (0,95 g, 8,25 mmoles) y el reflujo se continuó durante 30 minutos. Después de enfriar, el disolvente se eliminó y el residuo disuelto en acetato de etilo se lavó cuidadosamente con salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄ y la eliminación del disolvente, el residuo se puso en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH 8/2 para suministrar el compuesto del título (1,67, 47% de rendimiento).
- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,75 (m, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 2,66 (m, 4 H) 3,33 (s, 6 H) 3,56 (t, 4 H) 3,75 (m, 1 H) 3,85 (t, 4 H) 5,18 (s, 2 H) 5,332 (s, 2 H) 6,24-6,36 (m, 3 H) 7,14-7,22 (m, 3 H) 6,24 (dd, 2 H) 9,35 (s, 1 H).

Etapa 2

Hidrocloruro de 1-{5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il}-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea

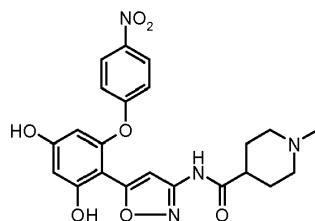
[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₇H₁₄N₃O]

- 20 Una disolución de 1-(5-{2,4-bis[(2-metoxietoxi)metoxi]-6-(4-nitrofenoxi)fenil}isoxazol-3-il)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea (2,5 g, 3,8 mmoles) y HCl 6 M (5 ml, 30 mmoles) en etanol (50 mL) se puso a reflujo durante 15 minutos. Después de la concentración a pequeño volumen, el compuesto del título se proporcionó (0,76 g, 42% de rendimiento).
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,89-1,96 (m, 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,21 (m, 4 H) 3,74 (m, 1 H) 6,17 (dd, 1 H) 6,32 (dd, 1 H) 7,25 (b. s., 1 H) 7,23 (dd, 2 H) 8,25 (dd, 2H) 9,31 (m, 2 H) 9,67 (b. s., 1 H).

Ejemplo 63

N-{5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il}-1-metilpiperidina-4-carboxamida

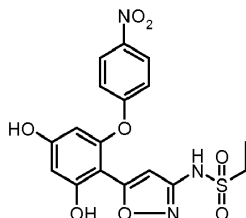
[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₇H₁₃N₂O]



- 30 A una disolución agitada de hidrocloruro de 4-(3-aminoisoxazol-5-il)-5-(4-nitrofenoxi)benzeno-1,3-diol (1,3 g, 4 mmoles) en piridina (35 mL) y TEA (1,68 mL, 12 mmoles, 3 eq.) se añadió una parte de hidrocloruro de cloruro de 1-metil-piperidina-4-carbonilo (0,8 g, 5 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h, se añadió una disolución de NaOH 1 M (10 mL) para hidrolizar cualquier derivado O-acilo. Después de agitar durante 1 h, se añadió una disolución de HCl 1 M (12 mL) y la disolución se concentró a pequeño volumen antes de la adición de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó cuidadosamente con NaHCO₃ 2 M, después con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se cromatografió cuidadosamente sobre sílice eluyendo con disolución de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH concentrado 80/20/1 para dar el compuesto del título (0,4 g, 22% de rendimiento).
- 35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,87 (m, 4 H) 2,34 (s, 3 H) 2,56 (m, 4 H) 5,97 (dd, 1 H) 6,41 (dd, 1 H) 7,22 (dd, 1 H) 7,41 (b.s., 1 H) 8,25 (dd, 2 H) 8,84 (b.s., 2 H) 9,25 (s, 1 H).

Ejemplo 64

N-{5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il}etanosulfonamida

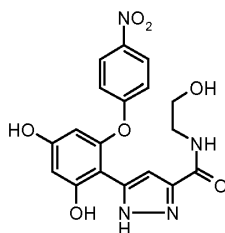
[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=O, Y=N, W=CH, R₁=C₂H₅NO₂S]

- 5 Operando como en el Ejemplo 62, pero empleando cloruro de etanosulfonilo en vez de hidrocloreuro de cloruro de 1-metil-piperidina-4-carbonilo, el compuesto del título se obtuvo en 27% de rendimiento.

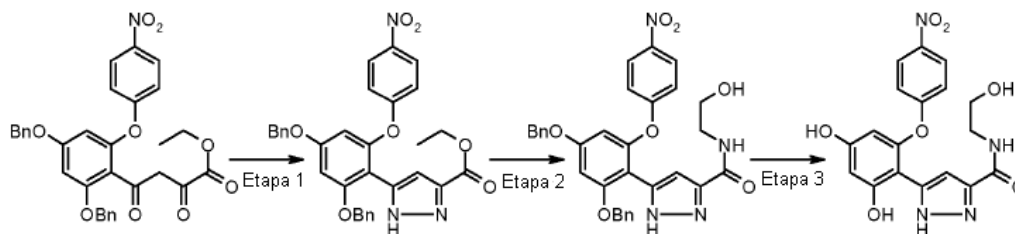
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (t, 3 H) 3,32 (q, 2 H) 5,97 (dd, 1 H) 6,41 (dd, 1 H) 7,22 (dd, 1 H) 7,41 (b.s., 1 H) 8,25 (dd, 2 H) 8,84 (b.s., 2 H) 9,11 (s, 1 H).

Ejemplo 65

- 10 3-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=N, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₆NO₂]

Esquema



Etapa 1

- 15 3-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Una disolución agitada de 4-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo (1 g, 1,75 mmoles) e hidrato de hidrazina (0,25 g, 4,4 mmoles) en etanol (20 mL) se puso a reflujo durante 1 hora. El precipitado formado se filtró y se lavó con etanol y se secó, para dar el compuesto del título (0,69 g, 70% de rendimiento).

- 20 ¹H RMN (40 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (t, 3 H) 4,16-4,25 (m, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 6,54 (d, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 7,05 (s, 2 H) 7,25-7,49 (m, 10 H) 8,15 - 8,20 (m, 2 H).

Etapa 2

5-[2,4-Bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida

Operando como en el Ejemplo 2 Etapa 1, pero empleando 3-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en vez de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo, el compuesto del título se obtuvo en 75% de rendimiento.

- 25 ¹H RMN (40 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,52 (q, 2 H) 4,75 (t, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 5,83 (s, 2 H) 6,67 (s, 1 H) 7,28-7,45 (m, 10 H) 7,63 (d, 2 H) 8,17 (t, 1 H) 8,26 (d, 2 H) 9,38 (s, 2 H) 9,40 (s, 1 H).

Etapa 3

5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-carboxamida

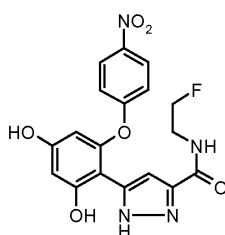
[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=N, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₆NO₂]

- 5 Operando como en el Ejemplo 1 Etapa 5, pero empleando 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-carboxamida en vez de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoaxazol-3-carboxamida, el compuesto del título se obtuvo en 58% de rendimiento.

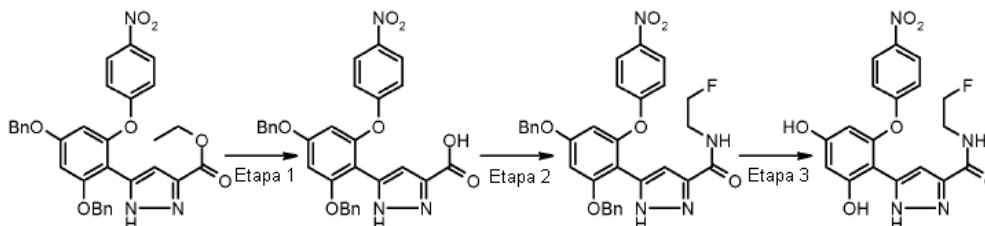
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,52 (q, 2 H) 4,75 (t, 1 H) 5,83 (s, 2 H) 6,67 (s, 1 H) 7,63 (d, 2 H) 8,17 (t, 1 H) 8,26 (d, 2 H) 9,38 (s, 2 H) 9,40 (s, 1 H).

Ejemplo 66

- 10 5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=N, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₅FNO]

Esquema



Etapa 1

- 15 Ácido 5-[2,4-Bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]pirazol-3-carboxílico

Operando como en el Ejemplo 3 Etapa 1, pero empleando 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]pirazol-3-carboxilato de etilo en vez de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo, el compuesto del título se obtuvo en 76% de rendimiento.

- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,19 (bs, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 6,5 (bs, 1 H) 7,36 (bs, 1 H) 7,18 (bs, 2 H) 7,78-7,37 (m, 10 H) 8,65 (bs, 1H).

Etapa 2

5-[2,4-Bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-fluoroetil)pirazol-3-carboxamida

- 25 Operando como en el Ejemplo 3 Etapa 2, pero empleando ácido 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]pirazol-3-carboxílico en vez de ácido 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxílico, el compuesto del título se obtuvo en 48% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,48 (m, 2 H) 4,48 (bs, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 6,5 (bs, 1 H) 7,15 (bs, 2 H) 6,84 (bs, 1 H) 7,35-7,46 (m, 10 H) 8,2 (bs, 1 H) 8,24 (bs, 1 H) 8,83 (bs, 1 H).

Etapa 3

5-[2,4-Dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-fluoroetil)pirazol-3-carboxamida

[(I); (Z)-R =4-Nitrofenoxi, X=N, Y=N, W=CH, R₁=C₃H₅FNO]

- 5 Operando como en el Ejemplo 3 Etapa 3, pero empleando 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-fluoroetil)pirazol-3-carboxamida en vez de 5-[2,4-bis(benciloxi)-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-fluoroetil)pirazol-3-carboxamida, el compuesto del título se obtuvo en 89% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,50-3,65 (m, 2 H) 4,45-4,64 (m, 2 H) 5,84 (s, 2 H) 6,69 (s, 1 H) 7,61-7,68 (m, 2 H) 8,22-8,31 (m, 2 H) 8,48 (t, 1 H) 9,35-9,43 (m, 2 H).

Método analítico 1:

- 10 Los análisis se realizaron en un Sistema Waters Acquity UPLCTM equipado con unos detectores 2996 PDA (UV-VIS) y Acquity ELSDTM. El sistema LC se acopló a un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Waters Acquity 3100 SQDTM para determinaciones de masa atómica. Una columna Waters Acquity UPLCTM BEH C18, de 1,7µm, 2,1x50 mm a 45°C se usó con un caudal de 0,7 mL/min del siguiente sistema disolvente binario y gradiente.

Fase móvil A: Ácido trifluoroacético al 0,1% en H₂O/Acetonitrilo (95:5)

- 15 Fase móvil B: Acetonitrilo/H₂O (95:5)

Tiempo (min)	Fase A	Fase B
0,00	95%	5%
2,00	5%	95%

Método analítico 2:

- 20 Los análisis se realizaron en un Sistema Waters Alliance HT 2795 equipado con unos detectores 996 PDA (UV-VIS) y S.E.D.E.R.E. SEDEX 55, ELSD. El sistema LC se acopló a un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Waters/Micromass ZQTM para determinaciones de masa atómica. Una columna Waters Atlantis dC18, de 3 µm, 4,6x50 mm se usó con un caudal de 1,4 mL/min del siguiente sistema disolvente binario y gradiente.

Fase móvil A: Acetato de amonio 5 mM/Acetonitrilo (95:5) - pH 5,2

Fase móvil B: Acetonitrilo/H₂O (95:5)

Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
0,00	95%	5%
3,00	25%	75%
3,10	0%	100%

- 25 Método analítico 3:

Los análisis se realizaron en un Sistema Waters Alliance HT 2795 equipado con un detector 996 PDA (UV-VIS). El sistema LC se acopló a un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Waters/Micromass ZQTM para determinaciones de masa atómica. Una columna Waters Ascentis Express C18, de 2,7 µm, 4,6x50 mm se usó con un caudal de 1,0 mL/min del siguiente sistema disolvente binario y gradiente.

- 30 Fase móvil A: Ácido trifluoroacético al 0,1% en H₂O/Acetonitrilo (95:5)

Fase móvil B: Acetonitrilo/H₂O (95:5)

Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
0,00	90%	10%
4,00	10%	90%
4,10	0%	100%

ES 2 533 954 T3

Parámetros de Espectrómetro de Masas: (Método 1)

Modo ionización	ESI+ y ESI-
Voltaje del capilar	3 kV (ES+); 3 kV (ES-)
Voltaje del cono	30 V (ES+); 30 V (ES-)
Voltaje del Extractor	1 V
Voltaje de la lente RF	0,1 V
Temperatura de la fuente	120°C
Temperatura de desolvatación	350°C
Flujo de gas en el cono	100 L/Hr
Flujo de gas de desolvatación	600 L/Hr
Resolución LM	15,0
Resolución HM	15,0
Energía iónica	0,3
Ganancia	1
Modo barrido	Barrido completo (Intervalo = 100-800 m/z)
	Tiempo de barrido = 0,1 s
	Demora entre barridos = 0,02 s

Parámetros de Espectrómetro de Masas: (Métodos 2 y 3)

Modo ionización	ESI+ y ESI-
Voltaje del capilar	3,48 kV (ES+); 2,76 kV (ES-)
Voltaje del cono	15 V (ES+); 27 V (ES-)
Voltaje del Extractor	1 V
Voltaje de la lente RF	0,1 V
Temperatura de la fuente	120°C
Temperatura de desolvatación	240°C
Flujo de gas en el cono	100 L/Hr
Flujo de gas de desolvatación	600 L/Hr
Resolución LM	15,0
Resolución HM	15,0
Energía iónica	0,5
Multiplicador	600
Modo barrido	Barrido completo (Intervalo = 100-800 m/z)
	Tiempo de barrido = 0,5 s
	Demora entre barridos = 0,3 s

ES 2 533 954 T3

Método HPLC semi-preparativo:

5 Todas las purificaciones se realizaron en un Sistema Biotage Parallelex Flex, equipado con cuatro bombas de corriente de flujo binario independientes, un detector UV con celdas de flujo de cuatro canales que monitorizan dos longitudes de onda (220 y 254 nm), y cuatro acumuladores de fracción. El fraccionamiento se realizó a 254 nm. Se usaron columnas Waters XTerra Prep RP18, de 5 μ m, 100 x 19 mm a un caudal de 20 mL/min. Los gradientes se aplicaron según el tiempo de retención del producto deseado obtenido del análisis de HPLC analítico.

Sistema disolvente binario estándar:

Fase móvil A: Ácido trifluoroacético al 0,1% en H₂O/Acetonitrilo (95:5)

Fase móvil B: Acetonitrilo

10 Gradiente A:

Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
0,0	100%	0%
6,0	80%	20%
8,0	80%	50%
8,5	50%	100%

Gradiente B:

Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
0,0	100%	0%
6,0	70%	30%
8,0	0%	100%

Gradiente C:

Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
0,0	100%	0%
6,0	50%	50%
8,0	0%	100%

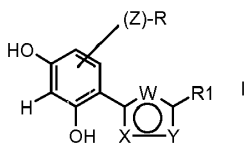
15

Gradiente D:

Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
0,0	90%	10%
6,0	30%	70%
8,0	0%	100%

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

5 Z es $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_p$, en donde p es 0, 1, 2 o 3, NH, O, S, $>\text{S}=\text{O}$, $>\text{SO}_2$ o $>\text{C}=\text{O}$;

R es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_7$ o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_7$, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloalquenilo $\text{C}_4\text{-C}_7$, fenilo, naftilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado que comprende uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, o es un grupo CONHR_2 , CH_2NHR_2 , NHCOR_2 , NHCONHR_2 en donde R_2 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_7$ o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_7$ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloalquenilo $\text{C}_4\text{-C}_7$, fenilo, naftilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado que comprende uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno;

X es N, NH u O;

W es CH e Y es N, NH u O;

15 R_1 es grupo NH_2 , NHCONHR_2 , NHCOR_2 , NHSO_2R_2 o CONHR_2 , en donde R_2 es como se define anteriormente; el anillo que contiene X, Y y W como se define anteriormente que es un grupo heteroarilo,

en donde los sustituyentes opcionales en esta memoria se seleccionan independientemente de: halógeno, nitro, grupos oxo ($=\text{O}$) ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterociclicarboniloxi, alquilidenoaminooxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, heterociclicarboniloxycarbonilamino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclicarbonilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclicarbonilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilalcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclicarbonilaminosulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclicarbonilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquiltiofosfonato, a su vez, cuando sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores pueden estar sustituidos adicionalmente por uno o más de los grupos mencionados anteriormente; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

20 2.- Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en donde:

X, Y y W son respectivamente O, N y CH; o

X, Y y W son respectivamente N, O y CH.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que se selecciona de:

5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida,

35 5-[2-(4-clorofenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida,

N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxamida,

N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,

5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-hidroxietyl)isoxazol-3-carboxamida,

5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(dimetilamino)etyl]isoxazol-3-carboxamida,

40 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetyl)isoxazol-3-carboxamida,

5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(4-hidroxifenil)etyl]isoxazol-3-carboxamida,

5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,

5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(3-hidroxi-propil)isoxazol-3-carboxamida,

- 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-metoxietil)isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(3-metoxipropil)isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(2-fluoroetil)isoxazol-3-carboxamida,
 N-[2-(acetilamino)etil]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
- 5 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[3-(dimetilamino)propil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]isoxazol-3-carboxamida,
 N-(acetidin-3-ilmetil)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N,N-dimetilisoxazol-3-carboxamida,
- 10 5-[2-(4-aminofenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(furan-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida,
 N-bencil-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
 N-(ciclohexilmetil)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]isoxazol-3-carboxamida,
- 15 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(piperidin-1-il)etil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]isoxazol-3-carboxamida, terc-butilo,
 {2-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino}etil}metilcarbamato,
- 20 N-(trans-4-aminociclohexil)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)isoxazol-3-carboxamida,
 4-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
- 25 N-ciclohexil-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(metilamino)etil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-{2-[4-(bencilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
 5-{2-[4-(acetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
 5-[2-(4-amino-3-clorofenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
- 30 5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
 5-{2,4-dihidroxi-6-[4-(propan-2-ilamino)fenoxi]fenil}-N-etilisoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
- 35 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 N-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[1-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,

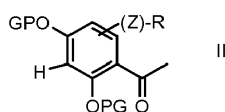
- 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(4-aminociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(4-(dimetilamino)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(4-acetilamino)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(4-aminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(4-dimetilaminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
 10 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoksi)fenil]-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-aminociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-(dimetilamino)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 15 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-acetilamino)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-aminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]-N-[1-(4-dimetilaminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-dimetilaminofenoksi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
 20 N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-(propan-2-il-amino)fenoksi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-(propan-2-il-amino)fenoksi)fenil]-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-(propan-2-il-amino)fenoksi)fenil]-N-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-(propan-2-il-amino)fenoksi)fenil]-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 25 N-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-aminociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 30 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-dimetilaminociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-acetilaminociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-aminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(4-dimetilaminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
 35 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-cianofenoksi)fenil]-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
 N-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoksi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,

- 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-(propan-2-il-amino)fenoxi)fenil]-N-[1-(4-hidroxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(4-metoxiciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(4-aminociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida, 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(4-(dimetilamino)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
- 5 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(4-(acetilamino)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(4-(aminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(4-dimetilaminometil)ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
- 10 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
5-[2,4-dihidroxi-6-(4-carbamoilfenoxi)fenil]-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
3-[2-(4-carbamoilfenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida,
3-[2-(4-carbamoilfenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-(1-ciclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida,
3-[2-(4-carbamoilfenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida,
- 15 3-[2-(4-carbamoilfenoxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida,
N-(1-ciclohexil)piperidin-4-il)-3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-5-carboxamida,
3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida,
3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida,
5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-[2-(metilamino)etil]isoxazol-3-carboxamida,
- 20 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-etilpiperidin-3-il)isoxazol-3-carboxamida,
N-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(piperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
N-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
- 25 N-(1-cicloheptilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
N-(1-Ciclohexilpiperidin-4-il)-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]isoxazol-3-carboxamida-1,3-dioxolano,
5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
- 30 5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(7,12-dioxaspiro[5.6]dodec-3-il)piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
- 35 5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-[(2R,3S)-2,3-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]piperidin-4-il]isoxazol-3-carboxamida,
N-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]isoxazol-3-carboxamida,
N-[1'-(ciclohexilmetil)-1,4'-bipiperidin-4-il]-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]isoxazol-3-carboxamida,
N-(1'-bencil-1,4'-bipiperidin-4-il)-5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil]isoxazol-3-carboxamida,
(4-{4-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)butil]carbamato de terc-butilo,

- N-[1-(4-aminobutil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida
 (3-{4-[(5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il)carbonil]amino}piperidin-1-il}propil)carbamato de terc-butilo,
 N-[1-(3-aminopropil)piperidin-4-il]-5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxamida,
 5-{2,4-dihidroxi-6-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenoxi]fenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
 5 5-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
 5-{2,4-dihidroxi-6-[4-(propan-2-ilamino)fenoxi]fenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
 5-{2-[4-(ciclobutilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
 5-{2,4-dihidroxi-6-[4-(pirrolidin-1-il)fenoxi]fenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida,
 3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida,
 10 3-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida,
 3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida,
 4-[(3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}isoxazol-5-il)carbonil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo,
 3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-(piperidin-4-il)isoxazol-5-carboxamida,
 3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida,
 15 3-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]-4,6-dihidroxifenil}-N-[1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-il)piperidin-4-il]isoxazol-5-carboxamida,
 5-[2-(benciloxi)-4,6-dihidroxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)isoxazol-3-carboxamida, 4-(3-aminoisoxazol-5-il)-5-(4-nitrofenoxi)benceno-1,3-diol,
 1-{5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il}-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
 20 N-{5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il}-1-metilpiperidina-4-carboxamida y
 N-{5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-il}etanosulfonamida.

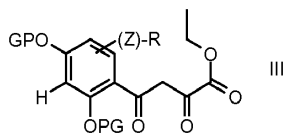
4. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se define en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:

1a) condensar un compuesto de fórmula (II):



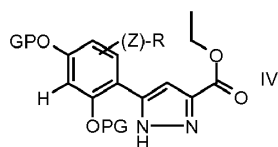
- 25 en donde PG representa un grupo bencilo (Bn), metilo (Me), metoximetilo (MOM) o 2-metoxietoximetilo (MEM) y Z y R son como se definen anteriormente, con oxalato de etilo en presencia de una base tal como hidruro sódico, etóxido sódico, bis-trimetilsililamida de litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF), dioxano;

1 b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (III):



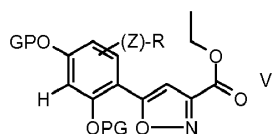
30

en donde PG, Z y R son como se definen anteriormente, con hidrato de hidrazina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), hidrocloreto de hidrazina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$) o sulfato de hidrazina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$) en un disolvente tal como etanol, THF, ácido acético, piridina para dar un compuesto de fórmula (IV):



5 en donde PG, Z y R son como se definen en la reivindicación 1;

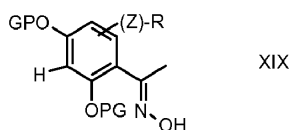
o 1'b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se define anteriormente con hidrocloreto de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$) o sulfato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$) en un disolvente tal como piridina, etanol, para dar un compuesto de fórmula (V):



10 en donde PG, Z y R son como se definen anteriormente;

5a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define anteriormente con $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ o $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ en un disolvente tal como etanol, THF o ácido acético, en presencia de una base tal como acetato de sodio y potasio;

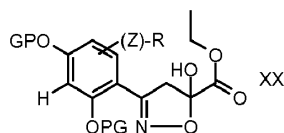
5b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XIX):



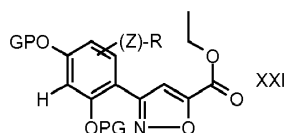
15

en donde PG, Z y R son como se definen anteriormente, con n-ButLi y $(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ en un disolvente tal como THF a una temperatura que oscila de -78°C a -35°C ;

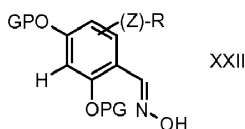
5c) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XX):



20 en donde PG, Z y R son como se definen anteriormente, con un ácido tal como ácido canforsulfónico, bencenosulfónico o toluenosulfónico, en un disolvente tal como dioxano, tolueno, xileno, a una temperatura que oscila de 110°C a 150°C , para dar un compuesto de fórmula (XXI):



en donde PG, Z y R son como se definen anteriormente; o 6a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXII):

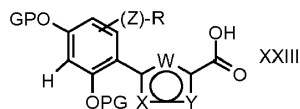


25

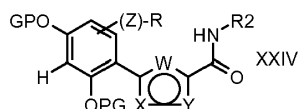
en donde PG, Z y R son como se definen anteriormente, con propiolato de etilo o con una amida de ácido propiónico sustituido apropiadamente en diclorometano (DCM) en presencia de un oxidante tal como disolución de NaOCl 5 M o NBS en presencia de TEA para dar un compuesto de fórmula (XXI) como se define anteriormente;

o bien 7a) hacer reaccionar cualquiera de los compuestos de fórmula (IV), (V) y (XXI) como se define anteriormente con una base inorgánica tal como NaOH, LiOH, KOH en un disolvente tal como etanol, metanol, THF y

7b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XXIII):



- 5 o 7a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV), (V) y (XXI) como se define anteriormente con R_2NH_2 en donde R_2 se define como anteriormente, en presencia de un agente activante tal como DIC, TBTU, HOBT, EDC, DCC en un disolvente tal como THF, dioxano, DMF, DMA, para así obtener un compuesto de fórmula (XXIV):

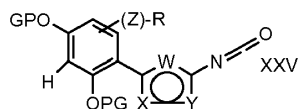


en donde X, Y, W, PG, Z y R son como se definen anteriormente y R_2 es como se define en la reivindicación 1;

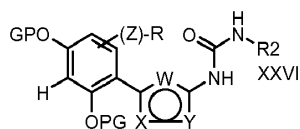
- 10 o 7a') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV), (V) y (XXI) como se define anteriormente con R_2NH_2 en donde R_2 se define como anteriormente, en presencia de un catalizador tal como cianuro de potasio, piridina-2-ol, en disolvente tal como etanol, THF, dioxano, DMF, para dar un compuesto de fórmula (XXIV) como se define anteriormente;

- 15 o 7b') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII) como se define anteriormente con difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de TEA o DIPEA en un disolvente tal como dioxano, THF a reflujo;

7c') hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XXV):

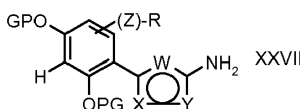


en donde X, Y, W, PG, Z y R son como se definen anteriormente, con R_2NH_2 en donde R_2 es como se define anteriormente, en un disolvente tal como dioxano, THF, DMF, para dar un compuesto de fórmula (XXVI):

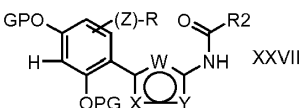


- 20 en donde X, Y, W, PG, Z, R y R_2 son como se definen anteriormente;
- o 7c'') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXV) como se define anteriormente, con H_2O , en un disolvente tal como dioxano, THF, DMF en presencia de HCl, ácido acético, H_2SO_4 y

o bien 7d) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XXVII):

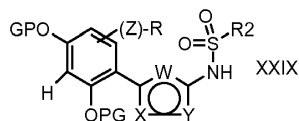


- 25 en donde X, Y, W, PG, Z y R son como se definen anteriormente, con R_2COOH en presencia de un agente activante tal como CDI, TBTU, EDC, DIC o DCC en presencia de HOBT, en un disolvente tal como THF, DMF, DMA o con R_2COCl en un disolvente tal como THF, piridina, $CHCl_3$ en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, 4-metilmorfolina, etildiisopropilamina para dar un compuesto de fórmula (XXVIII):



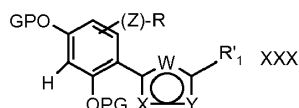
- 30 en donde X, Y, W, PG, Z, R y R_2 son como se definen anteriormente;

o 7d') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) como se define anteriormente, con R_2SO_2Cl , en un disolvente tal como THF, piridina, $CHCl_3$ en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, 4-metilmorfolina, etildisopropilamina, para dar un compuesto de fórmula (XXIX):

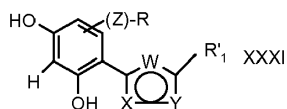


5 en donde X, Y, W, PG, Z, R y R_2 son como se definen anteriormente;

8a) desproteger cualquiera de los compuestos resultantes de la fórmula (XXX):



en donde Z y R son como se definen anteriormente y R'_1 es R_1 , en donde R_1 es como se define en la reivindicación 1, o un grupo $COOC_2H_5$ o $COOH$, para dar un compuesto de fórmula (XXXI):



10 en donde X, Y, W, Z son como se definen anteriormente y R'_1 es un grupo $COOC_2H_5$ o $COOH$, o para dar un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, llevándose a cabo la desprotección por tratamiento o bien con H_2 y un catalizador adecuado, en un disolvente tal como ácido acético, etanol o metanol cuando PG es un grupo bencilo, o con BCl_3 o BBr_3 en un disolvente tal como CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$, CH_3CN , cuando PG es un grupo bencilo o metilo; o

15 9a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXX) como se define anteriormente, en donde PG es un grupo metoximetilo o 2-metoxietoximetilo, con disolución acuosa de HCl, disolución acuosa de H_2SO_4 o disolución acuosa de ácido trifluoroacético en un disolvente tal como etanol, metanol, para dar un compuesto de fórmula (XXXI) o un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente; o

20 10a) convertir un compuesto de fórmula (XXXI) como se define en un compuesto de fórmula (I) por reacciones químicas conocidas.

y opcionalmente convertir el compuesto resultante de la fórmula (I) como se define anteriormente en un compuesto diferente de la fórmula (I); y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convertir una sal en el compuesto libre (I).

25 **5.-** Un compuesto intermedio de la fórmula (IV), (V) o (XXI) como se define en la reivindicación 4, con la condición que:

éster etílico de ácido 5-((2,4,5-trimetoxifenil)-3-isoxazolcarboxílico,

éster etílico de ácido 5-[5-etil-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxílico,

éster etílico de ácido 5-[5-(2-metilpropil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxílico,

30 éster etílico de ácido 5-[5-(1-metiletil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxílico,

éster etílico de ácido 5-[5-(1,1-dimetiletil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxílico,

éster etílico de ácido 3-((2,4,6-trimetoxifenil)-5-isoxazolcarboxílico están excluidos.

6. Un compuesto intermedio de la fórmula (XXIII) como se define en la reivindicación 4, con la condición que:

ácido 3-((2,4,5-trimetoxifenil)-5-isoxazolcarboxílico,

35 ácido 3-((2,4,6-trimetoxifenil)-5-isoxazolcarboxílico,

ácido 2-((2,4,5-trimetoxifenil)-5-tiazolcarboxílico,

ácido 2-((2,4,6-trimetoxifenil)-5-tiazolcarboxílico,

ácido 5-((2,4,5-trimetoxifenil)-3-isoxazolcarboxílico y

ácido 5-((2,4,6-trimetoxifenil)-3-isoxazolcarboxílico están excluidos.

7.- Un compuesto intermedio de la fórmula (XXIV) como se define en la reivindicación 4, con la condición que:

N-etil-5-[4'-fluoro-4,6-bis(fenilmetoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]- 3-isoxazolcarboxamida,

N-etil-5-[2'-metil-4,6-bis(fenilmetoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]- 3-isoxazolcarboxamida,

5 N-etil-5-[2'-fluoro-4,6-bis(fenilmetoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]- 3-isoxazolcarboxamida,

5-[4,6-bis(fenilmetoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]-N-etil-3-isoxazolcarboxamida,

N-etil-5-[5-[2-(3-fluorofenil)etil]-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,

N-etil-5-[5-[2-(3-fluorofenil)etenil]-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,

N-etil-5-[5-[2-(4-fluorofenil)etil]-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]- 3-isoxazolcarboxamida,

10 N-etil-5-[5-[(1E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,

N-etil-5-[5-etil-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,

N-etil-5-[5-[(1E)-2-feniletetil]-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]- 3-isoxazolcarboxamida,

N-etil-5-[5-(2-metilpropil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,

N-etil-5-[5-(1-metiletil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,

15 5-[5-(1,1-dimetiletil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-N-etil-3-isoxazolcarboxamida,

N-etil-5-[5-(2-feniletetil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida,

N-etil-5-[5-(2-feniletetil)-2,4-bis(fenilmetoxi)fenil]-3-isoxazolcarboxamida y

N-[5,6,7,8-tetrahidro-6-(1-piperidinilmetil)-2-naftalenil]-3-(2,4,5-trietoxifenil)-5-isoxazolcarboxamida están excluidos.

20 8. Un compuesto intermedio de la fórmula (XXXI) como se define en la reivindicación 4, con la condición que: ácido 1H-pirazol-3-carboxílico, 5-[5-[5-(hidrazinilcarbonil)-1 H-pirazol-3-il]-2,4-dihidroxfenil]-, etiléster y ácido 1 H-pirazol-3-carboxílico, 5,5'-(4,6-dihidroxi-1,3-fenilen)bis-, dietiléster están excluidos.

9. Los compuestos intermedios ácido 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxílico y 5-[2,4-dihidroxi-6-(4-nitrofenoxi)fenil]isoxazol-3-carboxilato de metilo.

25 10.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, y al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. Un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o una composición farmacéutica del mismo como se define en la reivindicación 10, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticáncer.

30 12. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, para usar como un medicamento.

13. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, para usar en un método para tratar cáncer o un trastorno neurodegenerativo.

14. Un método in vitro para inhibir la actividad de HSP90 que comprende poner en contacto la enzima dicha con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.

35