



MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3810602 (13) T2

(51) Int. Cl.:C07D 413/04 (2006.01.01)
C07D 413/12 (2006.01.01)
C07D 417/12 (2006.01.01)
C07D 261/20 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)
A61K 31/423 (2006.01.01)

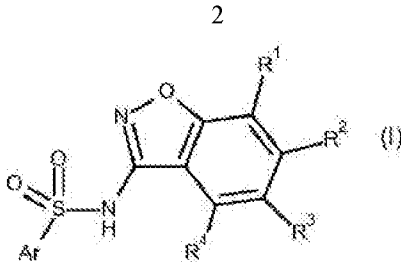
(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0392 (22) Data de depozit: 2019.06.20 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19734722.2, 2019.06.20 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3810602, 2021.04.28 (31) Numărul cererii prioritare: 201810092 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.06.20 (33) Țara cererii prioritare: GB	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2024, 2024.03.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 44/2023, 2023.11.01 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 05/2021, 2021.05.31
(71) Solicitant: CTXT PTY LTD, AU (72) Inventatori: STUPPLE Paul Anthony, AU; LAGIAKOS Helen Rachel, AU; MORROW Benjamin Joseph, AU; FOITZIK Richard Charles, AU; HEMLEY Catherine Fae, AU; CAMERINO Michelle Ang, AU; BOZIKIS Ylva Elisabet Bergman, AU; WALKER Scott Raymond, AU (73) Titular: CTXT PTY LTD, AU (74) Mandatar autorizat: LAZICOV Tatiana	

(54) Compuși

(57) Rezumat:

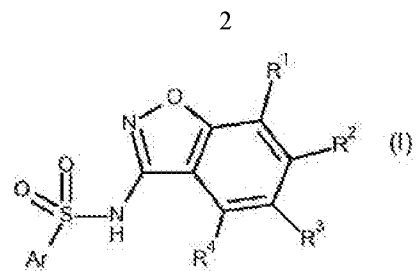
1
Un compus cu formula (I) sau o sare farmaceutică a acestuia.
Revendicări: 14



MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

(54) Compounds**(57) Abstract:**

1
A compound of formula (I), or a
pharmaceutical salt thereof.
Claims: 14



Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Prezenta invenția se referă la compuși care acționează ca inhibitori ai lizin acetil transferazei (KAT) din familia MYST.

Contextul invenției

Familia MYST este cea mai mare familie de KAT și poartă numele membrilor fondatori ai familiei de drojdii și mamifere: MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2 și TIP60 (Dekker 2014). Proteinele MYST mediază multe funcții biologice, inclusiv reglarea genelor, repararea ADN-ului, reglarea și dezvoltarea ciclului celular (Avvakumov 2007; Voss 2009). Proteinele KAT din familia MYST joacă roluri cheie în modificarea post-translațională a histonelor și astfel au un efect profund asupra structurii cromatinei din nucleul eucariotic (Avvakumov 2007). Familia cuprinde în prezent cinci mamifere KAT: TIP60 (KAT5; HTATIP; MIM 601409), MOZ (KAT6A; MIM 601408; MYST3), MORF (KAT6b; QKF; MYST4), HBO (KAT8; HBO1; MYST2) și MOF (KAT8; MYST1) (Voss 2009). Acești cinci membri ai familiei MYST sunt prezenți la oameni și se știe că funcționarea defectuoasă a proteinelor MYST este asociată cu cancerul (Avvakumov 2007). Cele mai frecvent utilizate nume pentru membrii familiei MYST sunt:

Denumirea comună	numele MYST	Nume sistematic
MOF	MYST1	KAT8
HBO	MYST2	KAT7
MOZ	MYST3	KAT6A
MORF	MYST4	KAT6B
TIP60		KAT5

Domeniile funcționale MYST

Proteinele MYST funcționează în complexe de proteine cu mai multe subunități, inclusiv adaptori precum proteinele ING care mediază legarea ADN-ului (Avvakumov 2007). De exemplu, TIP60 este afiliat complexului multiproteic NuA4 (care cuprinde mai mult de 16 membri) (Zhang 2017). Cu toate acestea, au existat, de asemenea, unele rapoarte ale unui motiv de legare a ADN-ului helix-turn-helix în structura proteinei MOZ în sine (Holbert 2007), ceea ce sugerează capacitatea de a se lega direct de ADN.

Activitatea acetiltransferazei proteinelor MYST este efectuată de domeniul MYST (domeniul catalitic). Domeniul MYST conține un motiv de legare a acetil-coenzimei A, care este conservat structural cu alte HAT și un deget de zinc neobișnuit de tip C₂HC (Voss 2009). Domeniul MYST foarte conservat, inclusiv motivul de legare a acetil-CoA și degetul de zinc, este considerat a fi caracteristica definitorie a acestei familii de enzime (Avvakumov 2007).

Rolul proteinelor MYST

Acetilarea reziduurilor de histonă este în general asociată cu activarea transcripțională. Cu toate acestea, în unele cazuri, reprimarea transcripțională a fost atribuită și proteinelor MYST (Voss 2009). Se știe că membrii individuali ai familiei MYST participă la o gamă largă de interacțiuni biochimice importante:

HBO1 reglează pozitiv inițierea replicării ADN-ului (Avvakumov 2007; Aggarwal 2004; Doyon 2006; Iizuka 2006) prin acetilarea substraturilor histonelor, ceea ce duce probabil la o conformație a cromatinei mai accesibilă (Avvakumov 2007, Iizuka 2006). De asemenea, se știe că HBO1 joacă un rol în patogeneza cancerului de sân prin promovarea îmbogățirii celulelor stem asemănătoare cancerului (Duong 2013) și prin destabilizarea receptorului de estrogen a (ERα) prin ubiquitinare, care se desfășoară prin activitatea de acetilare a histonelor HBO1 (Iizuka 2013). HBO1 a fost, de asemenea, implicat în leucemia mieloidă acută (AML) (Shi 2015).

TIP60 (KAT5) este cel mai studiat membru al familiei MYST. TIP60 joacă un rol important nu numai în reglarea transcripției, ci și în procesul de reparare a leziunilor ADN, în special în rupturile ADN-ului dublu catenar (DSB) (Gil 2017).

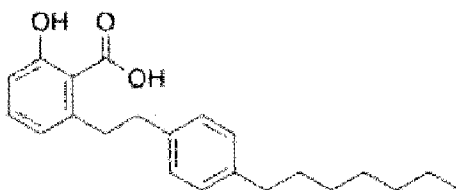
TIP60 poate acetila p53, ATM și c-Myc. TIP60 și MOF în mod specific acetilează lizina 120 (K120) din p53 la deteriorarea ADN-ului (Avvakumov 2007). TIP60 a fost, de asemenea, implicat ca fiind important pentru biologia celulelor T de reglementare (Treg). FOXP3 este regulatorul principal în dezvoltarea și funcționarea Tregs și s-a demonstrat că acetilarea FOXP3 de către TIP60 este esențială pentru activitatea FOXP3 (Li 2007, Xiao 2014). Subliniind acest lucru, ștergerea condiționată a TIP60 la șoareci duce la o boală autoimună fatală asemănătoare scurfului, mimând un fenotip observat la șoarecii knock out FOXP3 (Xiao 2014). În cancer, celulele Treg pot facilita progresul tumorii prin suprimarea imunității adaptative împotriva tumorii.

MOF („masculi absenți la primul”) a fost identificat inițial ca una dintre componentele compensării dozei în *Drosophila* și a fost clasificat ca membru al familiei MYST pe baza studiilor funcționale și a analizei secvenței (Su 2016). Ortologul uman prezintă similitudini semnificative cu *drosophila* MOF; care conține un situs de legare a acetil-CoA, un cromodomeniu (care leagă histonele) și un deget de zinc de tip C₂HC (Su 2016). MOF este o enzimă cheie pentru acetilarea histonei H4K16, și complexii care conțin MOF sunt implicați în diferite funcții celulare esențiale cu legătură cu cancerul (Su 2016). Pe lângă reducerea globală a acetilării histonelor, epuizarea MOF în celulele de mamifere poate duce la transcrierea genică anormală, în special cauzând expresia anormală a anumitor gene supresoare tumorale sau oncogene, sugerând un rol critic al MOF în tumorigeneză (Su 2016). De exemplu, activitatea KAT a MOF s-a dovedit a fi necesară pentru a susține leucemia MLL-AF9 și poate fi importantă pentru mai multe subtipuri AML (Valerio 2017).

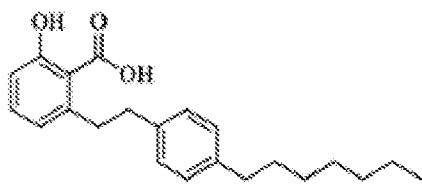
KAT6B (Querkopf) a fost identificat pentru prima dată într-un screening de mutații pentru genele care reglează echilibrul dintre proliferare și diferențiere în timpul dezvoltării embrionare (Thomas 2000). Șoarecii homozigoți pentru alela mutantă KAT6B au defecte severe în dezvoltarea cortexului cerebral care rezultă dintr-o reducere severă atât a proliferării, cât și a diferențierii în mod specific populației progenitoare corticale în timpul dezvoltării embrionare. KAT6B este necesar pentru menținerea populației adulte de celule stem neuronale și face parte dintr-un sistem care reglează diferențierea celulelor stem în neuroni (Merson 2006). KAT6B este, de asemenea, mutat în forme rare de leucemie (Vizmanos 2003).

Locus-ul MOZ este a 12-a cea mai frecvent amplificată regiune pentru toate tipurile de cancer (Zack 2013). MOZ se află în ampliconul 8p11-p12, care este văzut la frecvențe de aproximativ 10-15% în diferite tipuri de cancer, în special de sân și ovarian (Turner-Ivey 2014). MOZ a fost identificat pentru prima dată ca partener de fuziune al proteinei de legare a CREB (CBP) în timpul examinării unei translocări cromozomiale specifice în leucemia mieloidă acută (AML) (Avvakumov 2007; Borrow 1996). Activitatea MOZ KAT este necesară pentru promovarea expresiei MEIS1 și HOXA9, proteine care sunt de obicei observate supraexprimate în unele limfoame și leucemii. Se observă o supraviețuire crescută a șoarecilor MOZ^{+/−} heterozigoți în modelul transgenic Eμ-Myc al limfomului cu celule B, unde pierderea unei singure alele MOZ duce la o reducere relevantă din punct de vedere biologic a nivelurilor Meis1 și Hoxa9 în celulele pre-B (Sheikh 2015).

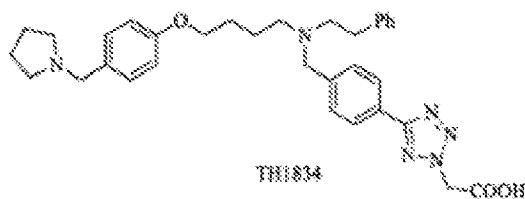
Sunt cunoscuți inhibitori ai unor MYST. De exemplu, următorul derivat al acidului anacardic este raportat (Ghizzoni 2012) ca inhibitor TIP60 (IC₅₀ = 74 μM) și MOF (IC₅₀ = 47 μM):



Alți inhibitori cunoscuți includ (Zhang 2017):

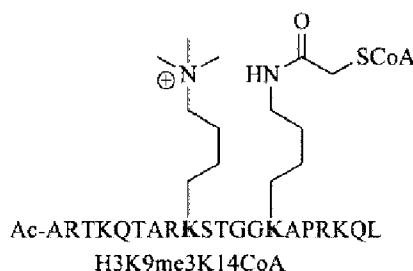
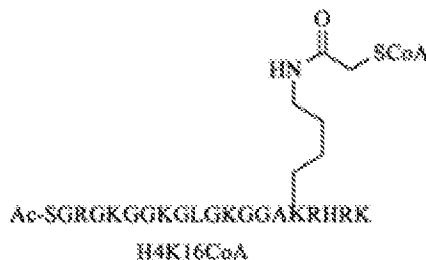
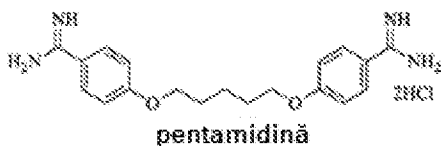
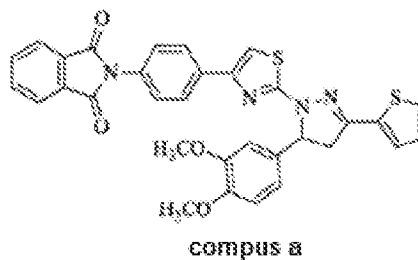
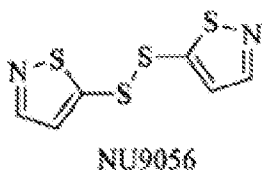


compus 20/MG149



TH1834

COOH



Czudor și colab. „Novel compounds with potent CDK9 inhibitory activity for the treatment of myeloma”, Bioorg Med Chem Lett, 2018, vol. 28(4), p769-773 dezvăluie derivați de pirimidină 2,4-disubstituiți și activitatea lor ca inhibitori CDK9.

10 Stein și colab. „Discovery and structure-activity relationships of sulfonamide ETA-selective antagonists”, J. Med Chem, 1995, vol 38(8), p1344-1354 dezvăluie relațiile activitate-structură ale antagoniștilor receptorilor ET_A sulfonamidei.

WO 2014/144545 (Genentech Inc, Xenon Pharmaceuticals Inc, publicată pe 18 septembrie 2014) dezvăluie benzoxazoli substituiți și metode de utilizare a acestora.

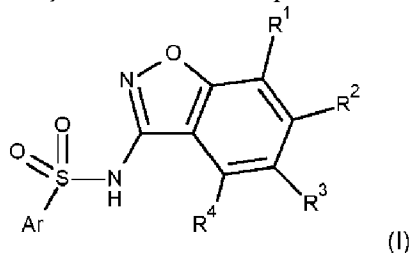
15 WO 2018/102419 (Epizyme Inc, publicat pe 7 iunie 2018) dezvăluie compuși care conțin o grupare sulfonică ca inhibitori KAT.

Având în vedere rolul stabilit al KAT în general și al MYST în special, în boli precum cancerul, există o nevoie de noi inhibitori ai acestor proteine.

20 Dezvăluirea invenției

Prezenta invenție furnizează compuși care inhibă activitatea unuia sau mai multor KAT din familia MYST, adică TIP60, KAT6B, MOZ, HBO1 și MOF.

Un prim aspect al prezentei invenții furnizează un compus cu formula (I),



25 sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care:

R¹, R², R³ și R⁴ sunt selectate independent dintre:

(i) H;

- (ii) C₁₋₃ alchil, opțional substituit cu:
hidroxi,
C₁₋₂ alcoxi,
NH₂,
fenil,
C₅₋₆ heteroaril,
C₁₋₄ alchil carbamoil, sau
acilamido;
(iii) alcoxi C₁₋₃, opțional substituit cu cicloalchil C₃₋₆ sau cu una sau mai multe grupări fluor;
(iv) cicloalchil C₃₋₆;
(v) halogen;
(vi) COR^c, în care R^c este selectat dintre NR^{N1}R^{N2}, unde R^{N1} și R^{N2} sunt selectați independent
dintre H și metil;
(vii) ciano, NH₂ sau NO₂; și
(viii) fenil sau heteroaril C₅₋₆, opțional substituit cu metil, ciano, hidroxi sau metoxi;
Ar este o grupare fenil, opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate dintre:
(i) alchil C₁₋₄, opțional substituit cu hidroxi, alcoxi C₁₋₂, NH₂, alchil C₁₋₄ carbamoil, sau de una
sau mai multe grupări fluor;
(ii) cicloalchil C₃₋₆;
(iii) hidroxi; ciano; NR^{N3}R^{N4}, unde R^{N3} și R^{N4} sunt selectați independent dintre H și metil; sau
acilamido;
(iv) halogen;
(v) alcoxi C₁₋₃, opțional substituit cu hidroxi, C(O)NH₂, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril C₅₋₆ sau
cu una sau mai multe grupări fluor;
(vi) fenoxi, opțional substituit cu fluor;
(vii) fenil sau heteroaril C₅₋₆
(viii) SF₅ sau SO₂CH₃;
și în care cel puțin unul dintre R¹, R², R³ și R⁴ nu este H.
Un prim aspect furnizează, de asemenea, o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus cu
formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, așa cum s-a definit și un excipient acceptabil
farmaceutic.
Prezenta invenție furnizează, de asemenea, un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a
acestuia, pentru utilizare într-o metodă de terapie sau pentru utilizare în tratamentul cancerului.
Așa cum este descris mai jos, compusul așa cum este definit în primul aspect poate fi administrat
simultan sau secvențial cu radioterapie și/sau chimioterapie în tratamentul cancerului.

Definiții

Dacă nu se specifică altfel, termenul „substituit” așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare
părinte care are unul sau mai mulți substituenți. Termenul „substituent” este utilizat aici în sensul
convențional și se referă la un fragment chimic care este atașat covalent la, sau dacă este adecvat, fuzionat
cu o grupare părinte. Expresia „opțional substituit” așa cum este utilizată aici, se referă la o grupare
părinte care poate fi nesubstituită sau care poate fi substituită.

Heteroaril C₅₋₁₂: Termenul „heteroaril C₅₋₁₂” așa cum este utilizat aici, se referă la un fragment
monovalent obținut prin îndepărtarea unui atom de hidrogen dintr-o structură aromatică având de la 5 la
12 atomi în ciclu, dintre care de la 1 la 3 sunt heteroatomi în ciclu. Termenul „structură aromatică” este
folosit pentru a desemna un singur inel sau sisteme inelare condensate având proprietăți aromatice, iar
termenul „heteroatom în ciclu” se referă la un atom de azot, oxigen sau sulf.

În acest context, prefixele (de ex. C₅₋₁₂, C₅₋₆ etc.) indică numărul de atomi care
alcătuiesc structura aromatică sau intervalul de număr de atomi care alcătuiesc structura
aromatică, fie atomi de carbon sau heteroatomi.

Exemplele de structuri heteroaril C₅₋₁₂ includ, dar nu se limitează la, cele derivate din:

N₁: pirol (azol) (C₅), piridină (azină) (C₆); piridonă (C₆); indol (C₉); chinolină (C₁₀);

O₁: furan (oxol) (C₅);

S₁: tiofen (tiol) (C₅);

N₁O₁: oxazol (C₅), izoxazol (C₅), izoxazină (C₆);

N₂O₁: oxadiazol (furazan) (C₅);

N₁S₁: tiazol (C₅), izotiazol (C₅);

N₂S₁: tiadiazol (C₅);

N₂: imidazol (1,3-diazol) (C₅), pirazol (1,2-diazol) (C₅), piridazină (1,2-diazină)

(C₆), pirimidină (1,3-diazină) (C₆) (de exemplu, citozină, timină, uracil), pirazină (1,4-diazină) (C₅); benzimidazol (C₉)

N₃: triazol (C₅), triazină (C₆).

Halogen: Termenul "halo", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare selectată dintre fluor, clor, brom și iod.

Ciano: Termenul "ciano", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare -C≡N.

Hidroxi: termenul "hidroxil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare -OH.

Fenil: termenul "fenil" așa cum este utilizat aici, se referă la un fragment monovalent obținut prin îndepărtarea unui atom de hidrogen dintr-o singură structură ciclică aromatică având 6 atomi de carbon în ciclu (-C₆H₅).

Fenoxi: termenul "fenoxi" așa cum este utilizat aici, se referă la un fragment monovalent obținut prin îndepărtarea unui atom de hidrogen de la atomul de oxigen al fenolului (-O-C₆H₅).

Alchil C₁₋₄: Termenul „alchil C₁₋₄” așa cum este utilizat aici, se referă la un fragment monovalent obținut prin îndepărtarea unui atom de hidrogen dintr-un atom de carbon al unui compus hidrocarbonat saturat având de la 1 până la 4 atomi de carbon.

Exemplele de grupări alchil saturate includ, dar nu se limitează la, metil (C₁), etil (C₂), propil (C₃) și butil (C₄).

Exemplele de grupări alchil lineare saturate includ, dar nu se limitează la, metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃) și n-butil (C₄).

Exemplele de grupări alchil ramificate saturate includ *izo*-propil (C₃), *izo*-butil (C₄), *sec*-butil (C₄) și *terț*-butil (C₄).

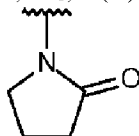
Cicloalchil C₃₋₆: Termenul „cicloalchil C₃₋₆” așa cum este utilizat aici, se referă la un fragment monovalent obținut prin îndepărtarea unui atom de hidrogen dintr-un atom de carbon al unui compus de hidrocarbură ciclică saturată având de la 3 la 6 atomi de carbon. Exemplele de grupări cicloalchil C₃₋₆ includ, dar nu sunt limitate la, ciclopropil (C₃), ciclobutil (C₄), ciclopentil (C₅) și ciclohexil (C₆).

Alcoxi C₁₋₄: Termenul „alcoxi C₁₋₄” așa cum este utilizat aici, se referă la un fragment monovalent obținut prin îndepărtarea unui atom de hidrogen dintr-un atom de oxigen al unui compus alcoolic saturat având de la 1 până la 4 atomi de carbon. Poate fi reprezentat ca -O- alchil C₁₋₄. Exemplele de grupări alcoxi C₁₋₄ includ, dar nu se limitează la, metoxi (C₁), etoxi (C₂), propiloxi (C₃) și butiloxi (C₄).

Alchil C₁₋₄ carbamoil: -NHC(=O)OR în care R este o grupare alchil C₁₋₄ așa cum a fost definită mai sus. Exemplele de alchil C₁₋₄ carbamoil includ, dar nu se limitează la,

-N(H)C(=O)OCH₃, -N(H)C(=O)OCH₂CH₃ și -N(H)C(=O)OC(CH₃)₃.

Acilamido: -NR(C=O)R' în care R și R' sunt selectați independent dintre H și alchil C₁₋₄ așa cum este definit mai sus. R și R' pot fi, de asemenea, -(CH₂)_n-, unde n este 3 sau 4. Exemplele de grupare acilamido includ, dar nu se limitează la, -N(H)C(=O)CF₃, N(H)C(=O)Me și:



Esterul alchilic C₁₋₄: Termenul „ester alchil C₁₋₄” așa cum este utilizat aici, se referă la un fragment monovalent obținut prin îndepărtarea unui atom de hidrogen de la un atom de oxigen al unui compus acid carboxilic saturat având de la 1 până la 5 atomi de carbon. Poate fi reprezentat ca -O-C(O)- alchil C₁₋₄. Exemplele de grupări ester alchil C₁₋₄ includ, dar nu se limitează la, acetoxi (-O-C(O)-CH₃), propanoiloxi (-O-C(O)-CH₂CH₃), butanoiloxi (-O-C(O)-CH₂CH₂CH₃) și pentanoiloxi (-O-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₃).

Include alte forme

Dacă nu se specifică altfel, în cele de mai sus sunt incluse formele ionice, de sare și solvat bine cunoscute ale acestor substituenți. De exemplu, o referire la acid carboxilic (-COOH) include, de asemenea, forma anionică (carboxilat) (-COO⁻), o sare sau un solvat al acestuia. În mod similar, o referire la o grupare amino include forma protonată

(-N⁺HR¹R²), sau o sare sau un solvat al grupării amino, de exemplu, o sare clorhidrat. În mod similar, o referire la o grupare hidroxil include, de asemenea, forma anionică (-O⁻), sau o sare sau un solvat al acestuia.

Săruri

Poate fi convenabil sau de dorit să se prepare, să se purifice și/sau să se manipuleze o sare corespunzătoare a compusului activ, de exemplu, o sare acceptabilă farmaceutic. Exemple de săruri acceptabile farmaceutic sunt discutate în *Berge 1977*.

De exemplu, dacă compusul este anionic sau are o grupare funcțională care poate fi anioică (de exemplu, $-\text{COOH}$ poate fi $-\text{COO}^-$), apoi se poate forma o sare cu un cation adecvat. Exemple de cationi anorganici adecvați includ, dar nu se limitează la, ioni de metale alcaline, cum ar fi Na^+ și K^+ , cationi alcalino-pământoși, cum ar fi Ca^{2+} și Mg^{2+} , și alți cationi cum ar fi Al^{+3} . Exemple de cationi organici adecvați includ, dar nu se limitează la, ion de amoniu (adică NH_4^+) și ioni de amoniu substituiți (de exemplu NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Exemple de ioni de amoniu substituiți adecvați sunt cei derivați din: etilamină, dietilamină, dicitlohexilamină, trietilamină, butilamină, etilendiamină, etanolamină, dietanolamină, piperazină, benzilamină, fenilbenzilamină, colină, meglumină și trometamină, precum și aminoacizi, cum ar fi lizină și arginină. Un exemplu de ion de amoniu cuaternar comun este $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Dacă compusul este cationic sau are o grupare funcțională care poate fi cationică (de exemplu $-\text{NH}_2$ poate fi $-\text{NH}_3^+$), atunci se poate forma o sare cu un anion adecvat. Exemple de anioni anorganici adecvați includ, dar nu se limitează la, pe cei derivați din următorii acizi anorganici: clorhidric, bromhidric, iodhidric, sulfuric, sulfuros, azotic, azotos, fosforic și fosforos.

[Exemplele de anioni organici adecvați includ, dar nu se limitează la, cei derivați din următorii acizi organici: 2-acetioxi benzoic, acetic, ascorbic, aspartic, benzoic, camforsulfonic, cinamic, citric, edetic, etandisulfonic, etansulfonic, fumaric, gluheptonic, gluconic, glutamic, glicolic, hidroximaleic, hidroxinaftalen carboxilic, isetionic, lactic, lactobionic, lauric, maleic, malic, metansulfonic, mucic, oleic, oxalic, palmitic, pamoic, pantonic, fenilacetic, fenilsulfonic, propionic, piruvic, salicilic, stearic, succinic, sulfanilic, tartric, toluensulfonic, trifluoracetic și valeric. Exemplele de anioni organici polimerici adecvați includ, dar nu se limitează la, cei derivați din următorii acizi polimerici: acid tanic, carboximetil celuloză.

Solvați

Poate fi convenabil sau de dorit să se prepare, să se purifice și/sau să se manipuleze un solvat corespunzător al compusului activ. Termenul "solvat" este utilizat aici în sensul convențional cu referire la un complex de substanță dizolvată (de exemplu, compus activ, sare a compusului activ) și solvent. Dacă solventul este apă, solvatul poate fi denumit în mod convenabil un hidrat, de exemplu, un monohidrat, un dihidrat, un trihidrat etc.

Izomeri

Anumiți compuși conform invenției pot exista în una sau mai multe forme particulare geometrice, optice, enantiomerice, diastomerice, epimere, atropice, stereoizomerice, tautomerice, conformaționale sau anomerice, incluzând, dar fără a se limita la, forme cis și trans; forme E și Z; formele c-, t- și r-; forme endo- și exo; formele R-, S- și mezo; formele D și L; formele d și l; formele (+) și (-); forme ceto-, enol- și enolat; forme syn- și anti-; forme sinclinale și anticlinale; formele α și β ; forme axiale și ecuatoriale; forme de barcă, scaun, răsucit, plic și semiscaun; și combinații ale acestora, denumite în continuare în mod colectiv „izomeri” (sau „forme izomerice”).

Termenul "chiral" se referă la molecule care au proprietatea de nesuperpozabilitate a partenerului de imagine în oglindă, în timp ce termenul "achiral" se referă la molecule care sunt superpozabile pe partenerul lor de imagine în oglindă.

Termenul "stereoizomeri" se referă la compuși care au o constituție chimică identică, dar diferă în ceea ce privește aranjarea atomilor sau grupărilor în spațiu.

"Diastereomer" se referă la un stereoizomer cu două sau mai multe centre de chiralitate și ale cărui molecule nu sunt imagini în oglindă una a celeilalte. Diastereomerii au proprietăți fizice diferite, de ex. punctele de topire, punctele de fierbere, proprietățile spectrale și reactivitățile. Amestecurile de diastereomeri se pot separa prin proceduri analitice de înaltă rezoluție, cum ar fi electroforeza și cromatografia.

"Enantiomeri" se referă la doi stereoizomeri ai unui compus care sunt imagini în oglindă nesuperpozabile una a celeilalte.

În general, definițiile și convențiile stereochemice utilizate aici sunt conform S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; și Eliel, E. și Wilen, S., „Stereochemistry of organic compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Compușii conform invenției pot conține centri asimetrici sau chirali și, prin urmare, există în diferite forme stereoizomerice. Se intenționează ca toate formele stereoizomerice ale compușilor conform invenției, incluzând, dar fără a se limita la, diastereomeri, enantiomeri și atropizomeri, precum și amestecuri ale acestora, cum ar fi amestecuri racemice, să facă parte din prezenta invenție. Mulți compuși organici există în forme optice active, adică au capacitatea de a roti planul luminii polarizate în plan. În descrierea unui compus optic activ, prefixele D și L sau R și S, sunt folosite pentru a desemna configurația absolută a moleculei în jurul centrului (centrilor) chiral(i). Prefixele d și l sau (+) și (-) sunt

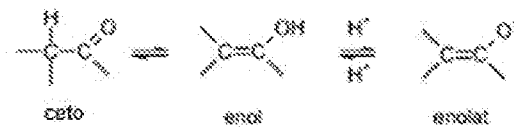
folosite pentru a desemna semnul de rotație a luminii polarizate în plan de către compus, cu (-) sau I însemnând că compusul este levogitor. Un compus având prefixul (+) sau d este dextrogir. Pentru o anumită structură chimică, acești stereoizomeri sunt identici, cu excepția faptului că sunt imagini în oglindă unul față de celălalt. Un stereoizomer specific poate fi denumit și enantiomer, iar un amestec de astfel de izomeri este adesea numit amestec enantiomeric. Un amestec de enantiomeri 50:50 este denumit amestec racemic sau racemat, care poate apărea acolo unde nu a existat stereoselecție sau stereospecificitate într-o reacție sau proces chimic. Termenii „amestec racemic” și „racemat” se referă la un amestec echimolar de două specii enantiomerice, lipsit de activitate optică.

În prezenta invenție, atomul de carbon la care R^1 și Cy sunt legați pot fi un centru stereochemic, adică atunci când R^1 nu este H și R^1 și Cy sunt diferiți. Compușii conform prezentei invenții pot fi un amestec racemic sau pot fi în exces enantiomeric sau substanțial puri din punct de vedere enantiomeric.

De reținut că, cu excepția celor discutate mai jos pentru formele tautomere, excluse în mod specific din termenul "izomeri", așa cum este utilizat aici, sunt izomerii structurali (sau constituționali) (adică izomerii care diferă în conexiunile dintre atomi și nu doar prin poziția atomilor în spațiu). De exemplu, o referire la o grupare metoxi, $-OCH_3$, nu trebuie interpretată ca o referire la izomerul său structural, o grupare hidroximetil,

$-CH_2OH$. În mod similar, o referire la orto-clorfenil nu trebuie interpretată ca o referire la izomerul său structural, meta-clorfenil. Cu toate acestea, o referire la o clasă de structuri poate include foarte bine structural forme izomerice care se încadrează în acea clasă (de exemplu, alchil C_{1-7} include n-propil și izo-propil; butil include n-, izo-, sec- și terț-butil; metoxifenil include orto-, meta- și para-metoxifenil).

Excluderea de mai sus nu se referă la formele tautomere, de exemplu, formele ceto-, enol- și enolat, ca în, de exemplu, următoarele perechi tautomere: ceto/enol (ilustrat mai jos), imină/enamină, amidă/imino alcool, amidină/amidină, nitrozo/oximă, tiocetonă/enetiol, N-nitrozo/hiroxiazol și nitro/aci-nitro.



Termenul "tautomer" sau "formă tautomeră" se referă la izomeri structurali de diferite energii care sunt interconvertibili printr-o barieră de energie scăzută. De exemplu, tautomerii de protoni (cunoscuți și ca tautomeri prototropici) includ interconversii prin migrarea unui proton, cum ar fi izomerizările ceto-enol și imină-enamină. Tautomerii de valență includ interconversii prin reorganizarea unora dintre electronii de legătură.

De reținut că în termenul „izomer” sunt incluși în mod specific compușii cu una sau mai multe substituții izotopice. De exemplu, H poate fi în orice formă izotopică, inclusiv ^1H , ^2H (D) și ^3H (T); C poate fi sub orice formă izotopică, inclusiv ^{12}C , ^{13}C , și ^{14}C ; O poate fi sub orice formă izotopică, inclusiv ^{16}O și ^{18}O ; și altele asemenea.

Exemplele de izotopi care pot fi încorporați în compușii conform invenției includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, fluor și clor, cum ar fi, dar fără a se limita la acestea, ^2H (deuteriu, D), ^3H (tritium), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , și ^{125}I . Diferiți compuși marcați izotopic conform prezentei invenții, de exemplu cei în care sunt încorporați izotopi radioactivi precum ^3H , ^{13}C și ^{14}C . Astfel de compuși marcați izotopic pot fi utili în studii metabolice, studii cinetice ale reacțiilor, tehnici de detectare sau imagistică, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni (PET) sau tomografia computerizată cu emisie de un singur foton (SPECT), inclusiv testele de distribuție a medicamentelor sau a țesuturilor substrat sau în tratamentul radioactiv al pacienților. Compușii terapeutici marcați cu deuteriu sau substituiți conform invenției pot avea proprietăți îmbunătățite ale DMPK (metabolismul medicamentului și farmacocinetica), referitoare la distribuție, metabolism și excreție (ADME). Înlocuirea cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu, poate oferi anumite avantaje terapeutice care rezultă dintr-o stabilitate metabolică mai mare, de exemplu timp de înjumătățire crescut in vivo sau cerințe de dozare reduse. Un compus marcat cu ^{18}F poate fi util pentru studiile PET sau SPECT. Compușii marcați izotopic ai acestei invenții și precursorii medicamentoși ai acestora pot fi preparați în general prin efectuarea procedurilor descrise în schemele sau în exemplele și preparatele descrise mai jos prin înlocuirea unui reactiv marcat izotopic ușor disponibil cu un reactiv nemarcat izotopic. Mai mult, substituția cu izotopi mai grei, în special deuteriu (adică, ^2H sau D) poate oferi anumite avantaje terapeutice care rezultă dintr-o stabilitate metabolică mai mare, de exemplu timp de înjumătățire crescut in vivo sau cerințe de dozare reduse sau o îmbunătățire a indicelui terapeutic. Se înțelege că deuteriul în acest context este privit ca un substituent. Concentrația

unui astfel de izotop mai greu, în special deuteriu, poate fi definită de un factor de îmbogățire izotopic. În compușii conform acestei invenții, orice atom care nu este desemnat în mod specific ca un izotop particular este menit să reprezinte orice izotop stabil al aceluia atom.

Dacă nu se specifică altfel, o referire la un anumit compus include toate aceste forme izomerice, inclusiv (în întregime sau parțial) racemice și alte amestecuri ale acestora.

Metodele de preparare (de exemplu, sinteza asimetrică) și separarea (de exemplu, cristalizarea fracționată și mijloacele cromatografice) unor astfel de forme izomerice sunt fie cunoscute în domeniu, fie sunt obținute cu ușurință prin adaptarea metodelor prezentate aici sau a metodelor cunoscute, într-un mod cunoscut.

Inhibiție

Compușii conform prezentei invenții inhibă activitatea unuia sau mai multor KAT din familia MYST, adică TIP60, KAT6B, MOZ, HBO1 și MOF.

Activitatea inhibitorie a compușilor conform invenției este probabil să varieze între KAT-urile din familia MYST.

Compușii conform prezentei invenții pot inhiba selectiv activitatea unuia sau mai multor KAT din familia MYST față de alte KAT din familia MYST, adică activitatea inhibitorie a compusului poate fi mai mare pentru unul sau mai multe dintre KAT din familia MYST peste unul sau mai multe dintre celelalte KAT din familia MYST.

Compușii conform prezentei invenții pot inhiba (selectiv) activitatea unui singur KAT din familia MYST. Astfel, compușii conform prezentei invenții pot inhiba activitatea TIP60, MORF, MOZ, HBO1 sau MOF.

Compușii conform prezentei invenții pot inhiba activitatea a două KAT din familia MYST, de exemplu MOZ și MORF.

Compușii conform prezentei invenții pot inhiba activitatea a trei KAT din familia MYST, de exemplu MOZ, MORF și HBO1.

Compușii conform prezentei invenții pot inhiba activitatea a patru KAT din familia MYST, de exemplu MOZ, MORF, HBO1 și TIP60.

Compușii conform prezentei invenții pot inhiba activitatea tuturor celor cinci KAT din familia MYST, astfel compușii pot inhiba activitatea TIP60, MORF, MOZ, HBO1 și MOF.

Compușii conform prezentei invenții pot inhiba, în special, activitatea MOZ și/sau KAT6B și/sau HBO1 și/sau TIP60.

Indicații terapeutice

Compușii dezvăluiți aici pot oferi un beneficiu terapeutic într-un număr de tulburări, în special, în tratamentul sau prevenirea cancerelor.

Cancer

Inhibitorii acetilării post-translaționale a lizinei mediați de KAT din familia MYST sunt considerați a fi agenți anti-neoplazici promițători și, prin urmare, pot fi agenți terapeutici utili, de ex. pentru utilizare în tratamentul cancerului. Astfel de agenți pot fi, de asemenea, utili ca agenți terapeutici pentru tratamentul cancerelor care prezintă supraexprimare a proteinelor MYST.

Termenul „cancer” reprezintă orice formă de cancer. În particular, o formă de cancer poate cuprinde oricare sau mai multe dintre următoarele: leucemie, leucemie limfocitară acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (LLC), leucemie mieloidă cronică (LMC), limfom non-Hodgkin, boala Hodgkin, cancer de prostată, cancer pulmonar, melanom, cancer de sân, cancer de colon și rectal, cancer de colon, carcinom cu celule scuamoase și cancer gastric.

Alternativ, cancerul poate cuprinde cancer corticosuprarenal, cancer anal, cancer de vezică urinară, cancer sanguin, cancer osos, tumoră cerebrală, cancer al sistemului genital feminin, cancer al sistemului genital masculin, limfom al sistemului nervos central, cancer de col uterin, rabdomiosarcom infantil, sarcom infantil, cancer endometrial, sarcom endometrial, cancer esofagian, cancer ocular, cancer al vezicii biliare, cancer al tractului gastrointestinal, leucemie cu celule păroase, cancer la cap și gât, cancer hepatocelular, cancer hipofaringian, sarcom Kaposi, cancer renal, cancer laringian, cancer hepatic, histiocitom fibros malign, timom malign, mezoteliom, mielom multiplu, mielom, cancer al cavității nazale și al sinusurilor paranazale, cancer nazofaringian, cancer al sistemului nervos, neuroblastom, cancer al cavității bucale, cancer orofaringian, osteosarcom, cancer ovarian, cancer pancreatic, cancer paratiroidian, cancer penian, cancer faringian, tumoră pituitară, neoplasm al celulelor plasmice, limfom primar al SNC, cancer rectal, sistem respirator, retinoblastom, cancer al glandelor salivare, cancer de piele, cancer de intestin subțire, sarcom de țesut moale, cancer de stomac, cancer de stomac, cancer

testicular, cancer tiroidian, cancer al sistemului urinar, sarcom uterin, cancer vaginal, sistem vascular, macroglobulinemie Waldenstrom și/sau tumoră Wilms.

Cancerul pot fi de un tip particular. Exemplele de tipuri de cancer includ limfom, melanom, carcinom (de exemplu, adenocarcinom, carcinom hepatocelular, carcinom medular, carcinom papilar, carcinom cu celule scuamoase), astrocitom, gliom, meduloblastom, mielom, meningiom, neuroblastom, sarcom (de exemplu, angiosarcom, crondrosarcom, osteosarcom).

Cancerul poate fi un tip de cancer care supraexprimă MYST. Cancerul poate supraexprima proteina MYST în raport cu țesutul necanceros. În unele cazuri, cancerul produce în exces ARNm MYST în raport cu țesutul necanceros. Proteina MYST supraexprimată sau ARNm MYST poate fi oricare dintre KAT din familia MYST, adică oricare dintre TIP60, KAT6B, MOZ, HBO1 și MOF. În unele variante de realizare, cancerul poate supraexprima mai mult de o KAT din familia MYST, de ex. două sau mai multe selectate din grupul format din TIP60, KAT6B, MOZ, HBO1 și MOF. Cancerul poate fi un cancer care sustrage recunoașterea imună, de ex. prin celulele Treg asociate tumorii.

Alternativ sau suplimentar, cancerul poate fi un cancer care supraexprimă bromodomeniul: Celula canceroasă poate supraexprima una sau mai multe proteine care conțin bromodomeniul (denumite aici "proteine bromodomeniu") în raport cu țesutul necanceros. Poate produce în exces unul sau mai multe bromodomenii ARNm în comparație cu țesutul necanceros. În unele cazuri, nivelul proteinei bromodomeniului și/sau ARNm din celulă este la un nivel aproximativ echivalent cu cel al unei celule necanceroase. Cancerul poate supraexprima una sau mai multe proteine bromodomeniu selectate din grupul constând din: o proteină bromodomeniu (și anume BRD2, BRD3, BRD4, BRD7, BRD8, BRD9 și BRDT), TAF1/TAF1L, TFIID, SMARC2 (numit și BRM) și SMARC4 (numit și BRG1). De exemplu, unele cancere de colon supraexprimă BRD8. Unele celule de leucemie mieloidă acută supraexprimă BRD4.

Celulele Treg ca țintă de cancer

Celulele Treg sunt celule imunosupresoare, care acționează pentru a preveni autoimunitatea în sistemul imunitar sănătos al mamiferelor. Cu toate acestea, unele tipuri de cancer acționează pentru a regla activitatea Treg pentru a evita sistemul imunitar al gazdei. Infiltrarea Tregs în multe tipuri de tumori se corelează cu prognosticul nefavorabil al pacientului, iar epuizarea celulelor Treg în modelele tumorale demonstrează răspunsuri imune antitumorale crescute (*Melero 2015*). Suprimarea Treg asociate tumorii a sistemului imunitar al gazdei a fost raportată în cancerele de plămâni (*Joshi 2015*), (*Tso 2012*), de sân (*Gobert 2009*; *Yan 2011*), de prostată (*Miller 2006*) & pancreatic (*Wang X 2016*). FOXP3 este considerat a fi regulatorul principal al diferențierii Treg, dezvoltării și funcției celulelor Treg.

Mai multe studii au demonstrat că acetilarea FOXP3 joacă un rol critic în stabilitatea proteinei FOXP3 și în reglarea capacității acesteia de a accesa ADN-ul; și acetilarea FOXP3 este mediată de KAT (*Dhuban 2017*). S-a demonstrat că scăderea acetilării FOXP3 mediată de TIP60 atenuează dezvoltarea Treg, sugerând un mecanism suplimentar prin care inhibarea activității de acetilare a proteinelor MYST ar putea fi utilizată pentru a interveni în boli precum cancerul.

Terapii combinate

Agenții descriși aici pot fi utili în combinație cu alte terapii anti-cancer. Aceștia pot acționa sinergic cu chimio- sau radioterapie și/sau cu terapii țintite, incluzând, dar fără a se limita la inhibitori FGFR1 și terapii care vizează receptorii hormonali nucleari. De exemplu, agenții descriși aici pot fi utili în combinație cu medicamente țintite pe bromodomeniu, inclusiv inhibitori BET. Inhibitorii BET leagă reversibil bromodomeniile proteinelor BET BRD2, BRD3, BRD4 și BRDT.

Inhibarea proteinelor KAT din familia MYST, pentru a reduce gradul de acetilare a lizinei histonelor (și a altor proteine nucleare descrise aici) va sensibiliza probabil celulele tumorale la chimio- și radioterapie prin atenuarea procesului de reparare a leziunilor ADN, de ex. repararea rupturilor ADN-ului dublu catenar (DSB), crescând astfel frecvența morții celulelor canceroase induse de chimio- și radioterapie. Prin urmare, este probabil ca inhibarea proteinelor KAT din familia MYST să acționeze sinergic cu chimioterapia sau radioterapie cu doze mici.

Astfel, în unele cazuri, un antagonist al proteinei MYST dezvăluit aici poate fi administrat împreună cu un regim radioterapeutic sau chimioterapeutic. Poate fi administrat simultan sau secvențial cu radioterapie și/sau chimioterapie. Agenții chimioterapeutici adecvați și protocoalele de radioterapie vor fi ușor de apreciat pentru o persoană de specialitate. În particular, compusul descris aici poate fi combinat cu chimioterapie sau radioterapie cu doze mici. Dozele adecvate pentru chimioterapie sau radioterapie cu „doză mică” vor fi ușor de apreciat de către o persoană de specialitate în domeniu.

În particular, în cazul în care compușii din prezenta cerere sunt utilizați pentru a elimina suprimarea Treg, aceștia pot fi combinați cu inhibitori ai punctelor de control imunitare. (*Melero 2015*,

Wang L 2016). Mai mult, în cazul în care compușii conform prezentei invenții care abrogă supresia Treg pot fi utilizați în combinație cu radioterapie, pentru a reduce epuizarea funcției Treg în tumori (Persa 2015, Jeong 2016)

5 Metode de tratament

Compușii conform prezentei invenții pot fi utilizați într-o metodă de terapie. De asemenea, este furnizat un compus pentru utilizare într-o metodă de tratament, care cuprinde administrarea unui subiect care are nevoie de tratament a unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic dintr-un compus conform invenției. Termenul "cantitate eficientă terapeutică" este o cantitate suficientă pentru a arăta beneficii pentru un pacient. Un astfel de beneficiu poate fi cel puțin ameliorarea a cel puțin unui simptom. Cantitatea efectivă administrată și rata și timpul de administrare vor depinde de natura și severitatea a ceea ce este tratat. Prescrierea tratamentului, de ex. deciziile privind dozajul, este de responsabilitatea medicilor generaliști și a altor medici.

Așa cum este descris mai sus, tratamentul anticancer definit aici poate fi aplicat ca o singură terapie sau poate implica, în plus față de compusul din invenție, chirurgie convențională sau radioterapie sau chimioterapie. O astfel de chimioterapie poate include una sau mai multe dintre următoarele categorii de agenți antitumorali:

(i) alte medicamente antiproliferative/antineoplazice și combinații ale acestora, așa cum sunt utilizate în oncologia medicală, cum ar fi agenți de alchilare (de exemplu cisplatină, oxaliplatină, carboplatină, ciclofosamidă, muștar de azot, melfalan, clorambucil, busulfan, temozolamidă și nitrozouree); antimetaboliți (de exemplu gemcitabină și antifolați, cum ar fi fluoropirimidine cum ar fi 5 fluorouracil și tegafur, raltitrexed, metotrexat, citozin arabinozidă și hidroxiuree); antibiotice antitumorale (de exemplu, antracicline cum ar fi adriamicină, bleomicină, doxorubicină, daunomicină, epirubicină, idarubicină, mitomicină-C, dactinomicină și mitramicină); agenți antimitotici (de exemplu, alcaloizi vinca precum vincristină, vinblastină, vindesină și vinorelbina și taxoizi precum taxol și docetaxel (Taxotere) și inhibitori de polokinază); și inhibitori ai topoizomerazei (de exemplu, epipodofilotoxine, cum ar fi etoposida și tenipozida, amsacrina, topotecanul și camptotecina);

(ii) agenți citostatici, cum ar fi antiestrogeni (de exemplu tamoxifen, fulvestrant, toremifen, raloxifen, droloxifen și iodoxifen), antiandrogeni (de exemplu, bicalutamida, flutamida, nilutamida și acetat de ciproteronă), antagoniști LHRH sau agoniști LHRH (de exemplu, goserelin, leuprorelin și buserelin), progestogeni (de exemplu, acetat de megestrol), inhibitori de aromatază (de exemplu, ca anastrozol, letrozol, vorazol și exemestan) și inhibitori ai 5*-reductazei, cum ar fi finasterida;

(iii) agenți anti-invație (de exemplu, inhibitori ai familiei c-Src kinazei, cum ar fi 4-(6-clor-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxichinazolină (AZD0530; cererea internațională de brevet WO 01/94341), N-(2-clor-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamidă (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661 și 4-((2,4-diclor-5-metoxifenil)amino)-6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)chinolin-3-carbonitril (bosutinib, SKI-606; Cercetarea cancerului (2003), 63(2), 375-81), și inhibitori ai metaloproteinazei cum ar fi marimastat, inhibitori ai funcției receptorului de activator al plasminogenului urokinazei sau anticorpi la heparanază);

(iv) inhibitori ai funcției factorului de creștere: de exemplu, astfel de inhibitori includ anticorpi pentru factorul de creștere și anticorpi pentru receptorul factorului de creștere (de exemplu, anticorpii anti erbB2 trastuzumab [Herceptin[®]], anticorpii anti-EGFR panitumumab, anticorpii anti erbB1 cetuximab [Erbix[®], C225] și orice factor de creștere sau anticorpi ai receptorului factorului de creștere dezvoltat de Stem 2005; astfel de inhibitori includ, de asemenea, inhibitori ai tirozin kinazei, de exemplu inhibitori ai familiei de factori de creștere epidermică (de exemplu, inhibitori ai tirozin kinazei din familia EGFR, cum ar fi N-(3-clor-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)chinazolin-4-amină (gefitinib, ZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)chinazolin-4-amină (erlotinib, OSI 774) și 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)chinazolin-4-amină (CI 1033), inhibitori ai tirozin kinazei erbB2, cum ar fi lapatinib, inhibitori ai familiei factorilor de creștere a hepatocitelor, inhibitori ai familiei factorilor de creștere derivați de trombocite, cum ar fi imatinib, inhibitori ai serin/treonin kinazelor (de exemplu, inhibitori de semnalizare Ras/Raf, cum ar fi inhibitori de farnesil transferază, de exemplu sorafenib (BAY 43-9006)), inhibitori ai semnalizării celulare prin MEK și/sau AKT kinaze, inhibitori ai familiei factorului de creștere a hepatocitelor, inhibitori c-kit, inhibitori abl kinazei, inhibitori ai receptorului IGF kinazei (factorul de creștere asemănător insulinei); inhibitori ai aurora kinazei (de exemplu, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 și AX39459) și inhibitori de kinază dependenți de ciclină, cum ar fi inhibitori de CDK2 și/sau CDK4;

(v) agenți antiangiogenici și antilimfangiogenici, cum ar fi cei care inhibă efectele factorului de creștere a endoteliului vascular, [de exemplu, anticorpii factorului de creștere a celulelor endoteliale anti

vascular A (VEGFA) bevacizumab (AvastinT), anticorpul factorului de creștere a celulelor endoteliale anti vascular A (VEGFA) ranibizumab, aptamerul anti-VEGF pegaptanib, anticorpul IMC-3C5 al receptorului factorului de creștere endotelial anti vascular 3 (VEGFR3), anticorpul factorului de creștere a celulelor endoteliale anti vascular C (VEGFC) VGX-100, anticorpul factorului de creștere a celulelor endoteliale anti vascular D (VEGFD) VGX-200, forma solubilă a receptorului 3 al factorului de creștere endotelial vascular (VEGFR3) VGX-300 și inhibitori ai tirozin kinazei receptorului VEGF, cum ar fi 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)chi-

nazolină (vandetanib; ZD6474; Exemplul 2 din WO 01/32651), 4-(4-fluor-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirolidin-1-ilpropoxi)chinazolină (cediranib; AZD2171; Exemplul 240 din WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985), pazopanib (GW786034), axitinib (AG013736), sorafenib și sunitinib (SU11248; WO 01/60814), compuși precum cei dezvăluiți în cererile internaționale de brevet WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 și WO 98/13354 și compuși care funcționează prin alte mecanisme (de exemplu linomidă, inhibitori ai funcției integrinei avb3 și angiostatină)];

(vi) agenți dăunători vasculari, cum ar fi Combretastatina A4 și compuși dezvăluiți în cererile internaționale de brevet WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 și WO 02/08213;

(vii) terapii antisens, de exemplu cele care sunt direcționate către țintele enumerate mai sus, cum ar fi ISIS 2503, un antisens anti-ras;

(viii) abordări de terapie genetică, incluzând, de exemplu, abordări pentru înlocuirea genelor aberante, cum ar fi p53 aberante sau BRCA1 sau BRCA2 aberante, abordări GDEPT (terapie cu precursori medicamentoși enzimatici direcționați genetică), cum ar fi cele care utilizează citozin deaminaza, timidin kinaza sau o enzimă nitroreductază bacteriană și abordări pentru creșterea toleranței pacientului la chimioterapie sau radioterapie, cum ar fi terapia genică cu rezistență la mai multe medicamente; și

(ix) abordări de imunoterapie, incluzând, de exemplu, abordări ex vivo și in vivo pentru a crește imunogenitatea celulelor tumorale ale pacientului, cum ar fi transfecția cu citokine, cum ar fi interleukina 2, interleukina 4 sau factorul de stimulare a coloniilor de macrofage granulocite, abordări pentru scăderea anergiei celulelor T; abordări folosind celule imune transfectate, cum ar fi celule dendritice transfectate cu citokine, abordări folosind linii de celule tumorale transfectate cu citokine și abordări folosind anticorpi anti idiotipici.

Administrare

Compusul activ sau compoziția farmaceutică care cuprinde compusul activ poate fi administrată unui subiect prin orice cale convenabilă de administrare, fie sistemic/periferic sau la locul acțiunii dorite, incluzând, dar fără a se limita la, oral (de exemplu, prin ingestie); local (incluzând, de exemplu, transdermic, intranasal, ocular, bucal și sublingual); pulmonare (de exemplu, prin inhalare sau terapie prin insuflare folosind, de exemplu, un aerosol, de exemplu prin gură sau nas); rectal; vaginal; parenteral, de exemplu, prin injectare, incluzând subcutanat, intradermic, intramuscular, intravenos, intraarterial, intracardiac, intratecal, intraspinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraheal, subcuticular, intraarticular, subarahnoid, intravitreal și intrasternal; prin implantarea unui depozit, de exemplu, subcutanat, intravitreal sau intramuscular. Subiectul poate fi un eucariot, un animal, un animal vertebrat, un mamifer, o rozătoare (de exemplu, un cobai, un hamster, un șobolan, un șoarece), murină (de exemplu, un șoarece), canine (de exemplu, un câine), feline (de exemplu, o pisică), ecvine (de exemplu, un cal), o primată, simian (de exemplu, o maimuță sau o gorilă), o maimuță (de exemplu, marmoset, babuin), o gorilă (de exemplu, gorilă, cimpanzeu, urangutan, gibbon) sau un om.

Formulări

Deși este posibil ca compusul activ să fie administrat singur, este de preferat să se prezinte ca o compoziție farmaceutică (de exemplu, o formulare) care cuprinde cel puțin un compus activ, așa cum a fost definit mai sus, împreună cu unul sau mai mulți purtători, adjuvanți, excipienți acceptabili farmaceutic, diluanți, umpluturi, soluții tampon, stabilizatori, conservanți, lubrifianti sau alte materiale bine cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu și, opțional, alți agenți terapeutici sau profilactici.

Astfel, prezenta invenție furnizează în plus compoziții farmaceutice, așa cum s-a definit mai sus, și metode de preparare a unei compoziții farmaceutice care cuprind amestecarea a cel puțin unui compus activ, așa cum s-a definit mai sus, împreună cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic, excipienți, soluții tampon, adjuvanți, stabilizatori, sau alte materiale, așa cum este descris aici.

Termenul „acceptabil farmaceutic”, așa cum este utilizat aici, se referă la compuși, materiale, compoziții și/sau forme de dozare care sunt, în sfera de aplicare a judecății medicale corecte, adecvate pentru utilizare în contact cu țesuturile unui subiect (de exemplu, uman) fără toxicitate excesivă, iritație, răspuns alergic sau altă problemă sau complicație, proporțională cu un raport rezonabil beneficiu/risc.

Fiecare purtător, excipient etc. trebuie de asemenea să fie „acceptabil” în sensul de a fi compatibil cu celelalte ingrediente ale formulării.

Purtătorii adecvați, excipienți etc. pot fi găsiți în textele farmaceutice standard, de exemplu, Remington's Pharmaceutical Sciences, ediția a 18-a, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990.

Formulările pot fi prezentate în mod convenabil în formă de dozare unitară și pot fi preparate prin orice metode bine cunoscute în domeniul farmaciei. Astfel de metode includ etapa de asociere a compusului activ cu purtătorul care constituie unul sau mai multe ingrediente accesorii. În general, formulările sunt preparate prin asocierea uniformă și intimă a compusului activ cu purtători lichizi sau purtători solizi fin divizați sau ambii, apoi, dacă este necesar, modelarea produsului.

Formulările pot fi sub formă de lichide, soluții, suspensii, emulsii, elixiruri, siropuri, tablete, pilule, granule, pulberi, capsule, cașete, pastile, fiole, supozitoare, pesare, unguente, geluri, paste, creme, spray-uri, vapori, spume, loțiuni, uleiuri, bolusuri, electuare sau aerosoli.

Formulările adecvate pentru administrare orală (de exemplu, prin ingestie) pot fi prezentate ca unități discrete cum ar fi capsule, cașete sau tablete, fiecare conținând o cantitate predeterminată de compus activ; sub formă de pulbere sau granule; ca soluție sau suspensie într-un lichid apos sau neapos; sau ca o emulsie lichidă ulei-în-apă sau o emulsie lichidă apă-în-ulei; ca bolus; ca electuar; sau ca pastă.

O tabletă poate fi obținută prin mijloace convenționale, de exemplu, comprimare sau turnare, opțional cu unul sau mai multe ingrediente accesorii. Tabletele comprimate pot fi preparate prin comprimarea într-o mașină adecvată a compusului activ într-o formă care curge liber, cum ar fi o pulbere sau granule, opțional amestecate cu unul sau mai mulți lianți (de exemplu povidonă, gelatină, salcâm, sorbitol, tragacant, hidroxipropilmetil celuloză); substanțe de umplutură sau diluanți (de exemplu, lactoză, celuloză microcristalină, fosfat acid de calciu); lubrifianți (de exemplu, stearat de magneziu, talc, silice); dezintegranti (de exemplu, amidon glicolat de sodiu, povidonă reticulată, carboximetil celuloză de sodiu reticulată); agenți activi de suprafață sau de dispersie sau de umectare (de exemplu, lauril sulfat de sodiu); și conservanți (de exemplu, p-hidroxibenzoat de metil, p-hidroxibenzoat de propil, acid sorbic). Tabletele formate pot fi obținute prin turnarea într-o mașină adecvată a unui amestec de compus sub formă de pulbere umezită cu un diluant lichid inert. Tabletele pot fi în mod opțional acoperite sau marcate și pot fi formulate astfel încât să asigure eliberarea lentă sau controlată a compusului activ din acestea utilizând, de exemplu, hidroxipropilmetil celuloză în proporții variabile pentru a furniza profilul de eliberare dorit. Tabletele pot fi prevăzute opțional cu un înveliș enteric, pentru a asigura eliberarea în părți ale intestinului, altele decât stomacul.

Formulările adecvate pentru administrare topică (de exemplu, transdermică, intranasală, oculară, bucală și sublinguală) pot fi formulate ca un unguent, cremă, suspensie, loțiune, pulbere, soluție, pastă, gel, spray, aerosol sau ulei. În mod alternativ, o formulare poate cuprinde un plasture sau un pansament cum ar fi un bandaj sau un plasture adeziv impregnat cu compuși activi și opțional unul sau mai mulți excipienți sau diluanți.

Formulările adecvate pentru administrare topică în gură includ pilule care cuprind compusul activ într-o bază aromatizată, de obicei zaharoză și salcâm sau tragacant; pastile cuprinzând compusul activ într-o bază inertă, cum ar fi gelatină și glicerină, sau zaharoză și salcâm; și apă de gură cuprinzând compusul activ într-un purtător lichid adecvat.

Formulările adecvate pentru administrare topică în ochi includ, de asemenea, picături pentru ochi în care compusul activ este dizolvat sau suspendat într-un purtător adecvat, în special un solvent apos pentru compusul activ.

Formulările adecvate pentru administrare nazală, în care purtătorul este un solid, includ o pulbere grosieră având o dimensiune a particulei, de exemplu, în intervalul de la aproximativ 20 până la aproximativ 500 de microni, care este administrată în modul în care se ia tutunul, adică prin inhalare rapidă prin pasajul nazal dintr-un recipient cu pulbere ținut aproape de nas. Formulările adecvate în care purtătorul este un lichid pentru administrare ca, de exemplu, spray nazal, picături nazale sau prin administrare de aerosoli prin nebulizator, includ soluții apoase sau uleioase ale compusului activ.

Formulările adecvate pentru administrare prin inhalare le includ pe cele prezentate ca un spray cu aerosoli dintr-un ambalaj presurizat, cu utilizarea unui gaz propulsor adecvat, cum ar fi diclorodifluormetan, triclorofluormetan, dicoro-tetrafluoretan, dioxid de carbon sau alte gaze adecvate.

Formulările adecvate pentru administrare topică prin piele includ unguente, creme și emulsii. Când este formulat într-un unguent, compusul activ poate fi folosit opțional cu o bază de unguent parafinică sau miscibilă cu apă. Alternativ, compușii activi pot fi formulați într-o cremă cu o bază de cremă ulei-în-apă. Dacă se dorește, faza apoasă a bazei cremei poate include, de exemplu, cel puțin aproximativ 30% g/g de alcool polihidric, adică un alcool având două sau mai multe grupări hidroxil, cum ar fi propilenglicol, butan-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol și polietilen glicol și amestecuri ale acestora.

Formulările topice pot include, de dorit, un compus care îmbunătățește absorbția sau penetrarea compusului activ prin piele sau alte zone afectate. Exemplele de astfel de amplificatori de penetrare dermică includ dimetilsulfoxidul și analogii înrudiți.

Când este formulată ca o emulsie topică, faza uleioasă poate cuprinde opțional doar un agent de emulsionare (cunoscut, altfel ca emulgator) sau poate cuprinde un amestec din cel puțin un emulgator cu o grăsime sau un ulei sau atât cu o grăsime cât și un ulei. De preferință, un emulgator hidrofil este inclus împreună cu un emulgator lipofil care acționează ca un stabilizator. De asemenea, este de preferat să se includă atât un ulei, cât și o grăsime. Împreună, emulgatorii cu sau fără stabilizator(i) formează așa-numita ceară emulsionantă, iar ceara împreună cu uleiul și/sau grăsimea formează așa-numita bază de unguent de emulsionare care formează faza uleioasă dispersată a formulărilor de cremă.

Emulgatorii și stabilizatorii de emulsie adecvați includ Tween 60, Span 80, alcool cetostearilic, alcool miristilic, monostearat de gliceril și lauril sulfat de sodiu. Alegerea uleiurilor sau grăsimilor adecvate pentru formulare se bazează pe obținerea proprietăților cosmetice dorite, deoarece solubilitatea compusului activ în majoritatea uleiurilor care pot fi utilizate în formulările de emulsii farmaceutice poate fi foarte scăzută. Astfel, crema ar trebui să fie, de preferință, un produs care nu este gras, nu pătează și este lavabil, cu consistență adecvată pentru a evita scurgerea din tuburi sau alte recipiente. Esteri alchilici mono- sau dibazici cu catenă liniară sau ramificată, cum ar fi di-izoadipat, izocetil stearat, propilenglicol diester al acizilor grași de cocos, izopropil miristat, decil oleat, izopropil palmitat, stearat de butil, 2-etilhexil palmitat sau poate fi folosit un amestec de esteri cu catenă ramificată cunoscuți ca Crodamol CAP, ultimii trei fiind esteri preferați. Aceștia pot fi utilizați singuri sau în combinație, în funcție de proprietățile necesare.

Alternativ, pot fi utilizate lipide cu punct de topire ridicat, cum ar fi parafina moale albă și/sau parafină lichidă sau alte uleiuri minerale.

Formulările adecvate pentru administrare rectală pot fi prezentate ca un supozitor cu o bază adecvată care cuprinde, de exemplu, unt de cacao sau un salicilat.

Formulările adecvate pentru administrare vaginală pot fi prezentate ca pesare, tampoane, creme, geluri, paste, spume sau formulări spray care conțin în plus față de compusul activ, astfel de purtători care sunt cunoscuți în domeniu ca fiind adecvați.

Formulările adecvate pentru administrare parenterală (de exemplu, prin injectare, inclusiv cutanată, subcutanată, intramusculară, intravenoasă și intradermică), includ soluții de injectare sterile, apoase și neapoase, izotonice, apirogene, care pot conține antioxidanți, tampoane, conservanți, stabilizatori, bacteriostate și substanțe dizolvate care fac formularea izotonică cu sângele primitivului vizat; și suspensii sterile apoase și neapoase care pot include agenți de suspendare și agenți de îngroșare și lipozomi sau alte sisteme de microparticule care sunt concepute pentru a ținti compusul către componentele sanguine sau unul sau mai multe organe. Exemplele de vehicule izotonice adecvate pentru utilizare în astfel de formulări includ injectarea cu clorură de sodiu, soluția Ringer sau injectarea Ringer lactat. De obicei, concentrația compusului activ în soluție este de la aproximativ 1 ng/ml până la aproximativ 10 μg/ml, de exemplu de la aproximativ 10 ng/ml până la aproximativ 1 μg/ml. Formulările pot fi prezentate în recipiente sigilate cu doză unitară sau multidoză, de exemplu, fiole și flacoane și pot fi depozitate într-o stare înghețată-uscă (liofilizată) care necesită doar adăugarea de purtător lichid steril, de exemplu, apă pentru injecții, imediat înainte de utilizare. Soluțiile și suspensiile injectabile extemporanee pot fi preparate din pulberi, granule și tablete sterile. Formulările pot fi sub formă de lipozomi sau alte sisteme de microparticule care sunt proiectate să vizeze compusul activ către componentele sanguine sau unul sau mai multe organe.

Dozare

Se va aprecia de către un specialist în domeniu că dozele adecvate ale compusului și compozițiile care cuprind compusul pot varia de la pacient la pacient. Determinarea dozei optime va implica în general echilibrarea nivelului de beneficiu terapeutic față de orice risc sau efecte secundare dăunătoare. Nivelul de dozare selectat va depinde de o varietate de factori incluzând, dar fără a se limita la, activitatea compusului particular, calea de administrare, timpul de administrare, rata de excreție a compusului, durata tratamentului, alte medicamente, compuși și/sau materiale utilizate în combinație, severitatea afecțiunii și specia, sexul, vârsta, greutatea, afecțiunea, starea generală de sănătate și antecedentele medicale ale pacientului. Cantitatea de compus și calea de administrare vor fi în cele din urmă la latitudinea medicului, medicului veterinar sau clinicianului, deși, în general, doza va fi selectată pentru a obține concentrații locale la locul de acțiune care să obțină efectul dorit fără a cauza efecte secundare substanțial nocive sau dăunătoare.

Administrarea poate fi efectuată într-o singură doză, continuu sau intermitent (de exemplu, în doze divizate la intervale adecvate) pe tot parcursul tratamentului. Metodele de determinare a celor mai

eficiente mijloace și a dozei de administrare sunt bine cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu și vor varia în funcție de formularea utilizată pentru terapie, scopul terapiei, celula (celulele) țintă care este (sunt) tratată(e) și subiectul care este tratat. Administrarea unică sau multiplă poate fi efectuată cu nivelul de doză și modelul selectat de către medicul curant, medicul veterinar sau clinician.

În general, o doză adecvată de compus activ este în intervalul de la aproximativ 100 ng la aproximativ 25 mg (mai obișnuit, de la aproximativ 1 μ g la aproximativ 10 mg) per kilogram greutate corporală a subiectului pe zi. Acolo unde compusul activ este o sare, un ester, o amidă, un promedicament sau altele asemenea, cantitatea administrată este calculată pe baza compusului de bază și astfel greutatea reală care trebuie utilizată este crescută proporțional.

Într-o variantă de realizare, compusul activ este administrat unui pacient uman conform următorului regim de dozare: aproximativ 100 mg, de 3 ori pe zi.

Într-o variantă de realizare, compusul activ este administrat unui pacient uman conform următorului regim de dozare: aproximativ 150 mg, de 2 ori pe zi.

Într-o variantă de realizare, compusul activ este administrat unui pacient uman conform următorului regim de dozare: aproximativ 200 mg, de 2 ori pe zi.

Totuși, într-o variantă de realizare, compusul activ este administrat unui pacient uman conform următorului regim de dozare: aproximativ 50 sau aproximativ 75 mg, de 3 sau 4 ori pe zi.

Într-o variantă de realizare, compusul activ este administrat unui pacient uman conform următorului regim de dozare: aproximativ 100 sau aproximativ 125 mg, de 2 ori pe zi.

Tratament

Termenul „tratament”, așa cum este utilizat aici în contextul tratării unei afecțiuni, se referă, în general, la tratament și terapie, indiferent dacă este vorba despre un om sau un animal (de exemplu, în aplicații veterinare), în care se obține un anumit efect terapeutic dorit, de exemplu, inhibarea progresului afecțiunii și include o reducere a ratei de progres, o stopare a ratei de progres, regresul afecțiunii, ameliorarea stării și vindecarea afecțiunii. Tratamentul ca măsură profilactică (adică, profilaxie, prevenire) este de asemenea inclus.

Termenul „cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic”, așa cum este utilizat aici, se referă la acea cantitate dintr-un compus activ, sau un material, compoziție sau doză care cuprinde un compus activ, care este eficientă pentru a produce efectul terapeutic dorit, proporțional cu un raport beneficiu/risc rezonabil, atunci când este administrat în conformitate cu un regim de tratament dorit.

În mod similar, termenul „cantitate eficientă din punct de vedere profilactic”, așa cum este utilizat aici, se referă la acea cantitate dintr-un compus activ sau un material, compoziție sau doză care cuprinde un compus activ, care este eficientă pentru producerea unui efect profilactic dorit, proporțional cu un raport beneficiu/risc rezonabil, atunci când este administrat în conformitate cu un regim de tratament dorit.

Subiectul/Pacientul

Subiectul/pacientul poate fi un animal, un mamifer, un mamifer placentar, un marsupial (de exemplu, cangur, wombat), o monotremă (de exemplu, ornitorinc cu cioc de rață), o rozătoare (de exemplu, un cobai, un hamster, un șobolan, un șoarece), murină (de exemplu, un șoarece), un lagomorf (de exemplu, un iepure), aviară (de exemplu, o pasăre), canine (de exemplu, un câine), feline (de exemplu, o pisică), ecvine (de exemplu, un cal), porcine (de exemplu, un porc), ovine (de exemplu, o oaie), bovine (de exemplu, o vacă), o primată, simian (de exemplu, o maimuță sau gorilă), o maimuță (de exemplu, marmoset, babuin), o gorilă (de exemplu, gorilă, cimpanzeu, urangutan, gibbon) sau un om.

Mai mult, subiectul/pacientul poate fi în oricare dintre formele sale de dezvoltare, de exemplu, un făt. Într-o realizare preferată, subiectul/pacientul este un om.

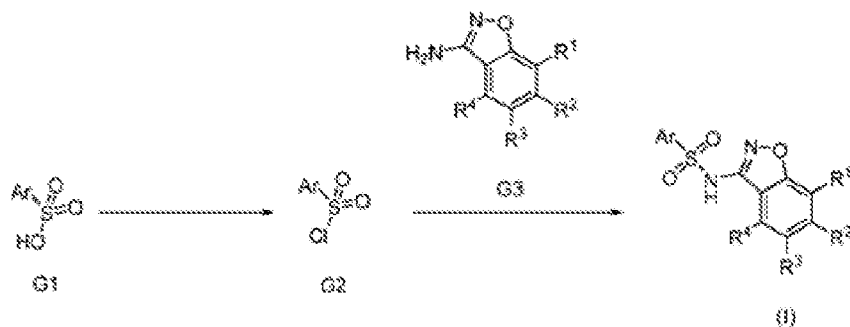
Metode generale de sinteză

Compușii conform invenției pot fi preparați utilizând următoarele metode generale și utilizând proceduri descrise în detaliu pentru exemple. Condițiile de reacție la care se face referire sunt ilustrative și nelimitative, de exemplu, o persoană de specialitate în domeniu poate utiliza o gamă variată de metode de sinteză pentru a sintetiza compușii doriți, cum ar fi, dar fără a se limita la, metodele descrise în literatură (de exemplu, dar fără a se limita la acestea, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, ediția a 7-a sau Larock's Comprehensive Organic Transformations: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations).

Compușii cu formula (I), așa cum este descris mai sus, pot fi preparați prin strategiile de sinteză prezentate mai jos, în care se aplică definițiile de mai sus.

Sinteza generală 1

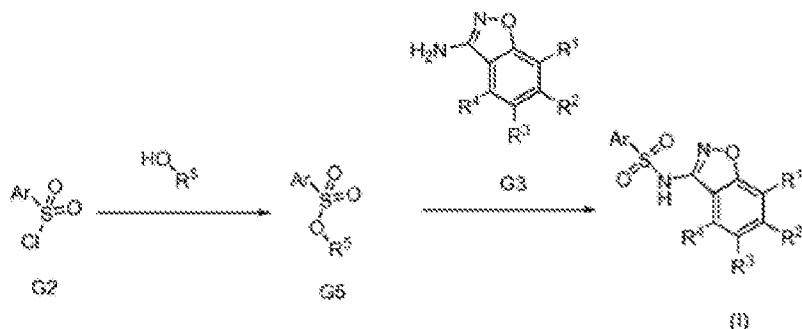
Schema 1A ilustrează formarea unei legături sulfonamidice pentru a forma compuși cu structura **I** prin cuplarea unui compus relevant de clorură de sulfonyl cu structură **G2** cu o amină primară sau secundară cum ar fi benzizoxazol amina **G3**.



Schema 1A

Metodele de obținere a unor astfel de sulfonamide vor fi evidente pentru persoana de specialitate în domeniu, dar includ, de exemplu, utilizarea unei baze adecvate cum ar fi, dar fără a se limita la, piridină, LiHMDS, *n*-BuLi sau NaH și utilizarea formelor activate ale acidului sulfonic, cum ar fi halogenura de sulfonyl corespunzătoare. Obținerea clorurilor de sulfonyl cu structura **G2** din acizii corespunzători cu structura **G1** poate fi realizată, de exemplu, prin utilizarea clorurii de tionil sau a clorurii cianurice.

În mod alternativ, forma activată a unui acid sulfonic cum ar fi, dar fără a se limita la, un ester pentafluorfenil sulfonat sau ester triclorofenil sulfonat cu structura **G5** poate fi cuplat cu amina primară sau secundară relevantă, cum ar fi benzizoxazol amina **G3** (Schema 1B).



Schema 1B

Formarea esterului sulfonat în **G5** din clorura de sulfonyl corespunzătoare **G2** și fenol relevant (R^5 poate fi, de exemplu, pentafluorfenil sau triclorofenil) poate fi realizată folosind o bază adecvată cum ar fi, dar fără a se limita la, piridină sau trietilamină. Metodele de obținere a sulfonamidelor în **I** vor fi evidente pentru persoana de specialitate în domeniu, dar includ, de exemplu, utilizarea unei baze adecvate, cum ar fi, dar fără a se limita la LiHMDS.

Sinteza generală 2

Schema 2A ilustrează formarea unei cloruri de sulfonyl cum ar fi **G2**, ca substituent care face parte din Ar.

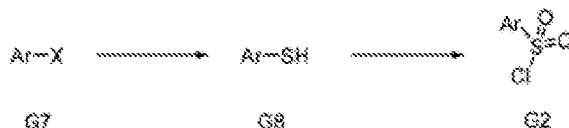


Schema 2A

Acest lucru poate fi realizat prin reacția unui compus aril relevant cu structura **G6** cu, de exemplu, dar fără a se limita la acid clorosulfonic. În mod alternativ, compusul aril **G6** poate fi tratat secvențial cu o bază, cum ar fi, dar fără a se limita la, *n*-BuLi, și dioxid de sulf pentru a furniza

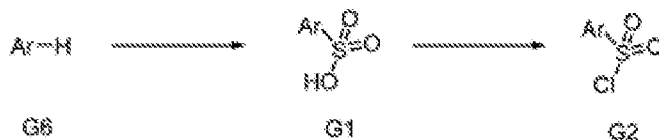
arilsulfinatul de litiu care este oxidat suplimentar, de exemplu, cu clorură de sulfuri pentru a se obține clorura de sulfonyl dorită în **G2**. Produsul **G2** poate fi izolat prin metode cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu sau poate fi format *in situ* și utilizat imediat în etapa ulterioară.

În plus, clorura de sulfonyl din **G2** poate fi formată dintr-un aril tiol în structura **G8** ilustrată în Schema 2B.



Schema 2B

Metodele de obținere **G2** includ, de exemplu, utilizarea unui oxidant adecvat cum ar fi, dar fără a se limita la, peroxid de hidrogen și azotat de potasiu în prezența unei surse de clorură cum ar fi, dar fără a se limita la, clortrimetilsilan sau clorură de tionil. Un tiol cu structura **G8** poate fi sintetizat dintr-un compus cu structura **G7** în care (X) poate fi un halogen prin metode cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu, incluzând, dar fără a se limita la, deplasarea nucleofilă în prezența sau absența unui metal de tranziție. Alternativ, sulfonarea unui compus aril cum ar fi **G6** poate da acidul sulfonic corespunzător de structură **G1**. Acest lucru poate fi realizat prin orice reactiv adecvat cunoscut persoanelor de specialitate în domeniu, de exemplu trioxid de sulf sau acid sulfuric.

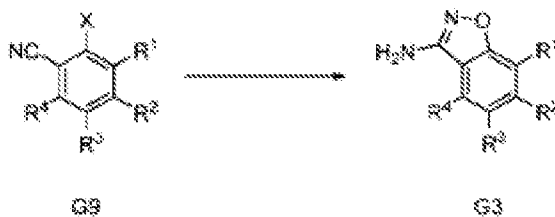


Schema 2C

Acidul sulfonic **G1** poate fi transformat în clorură de sulfonyl **G2** prin metodele prezentate în Sinteza generală 1, Schema 1A.

Sinteza generală 3

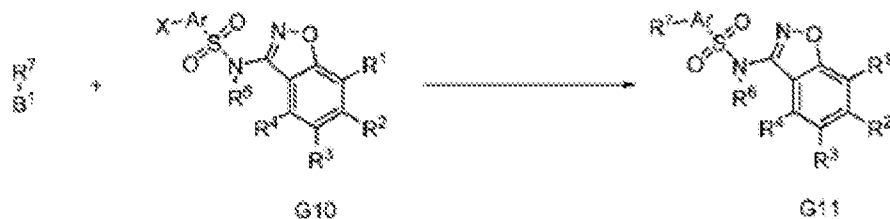
Schema 3A ilustrează formarea unei amine benzizoxazol cum ar fi **G3** dintr-un aril nitril cu un orto substituent X, cum ar fi structura **G9**. Gruparea (X) poate fi, fără a fi limitată la, un halogen cum ar fi o grupare clor sau fluor și este aleasă să fie adecvată pentru reacția folosită.



Schema 3A

De exemplu, materia primă **G9** poate reacționa cu o oximă, cum ar fi, dar fără a se limita la, acetinoxima sau, de exemplu, cu acid acetohidroxamic, în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, dar fără a se limita la, potasiu *terț*-butoxid, pentru a forma benzizoxazol amina **G3**.

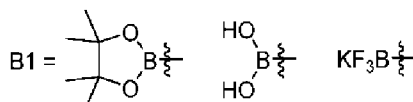
Sinteza generală 4



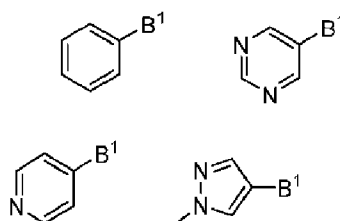
Schema 4A

Schema 4A ilustrează adăugarea unei grupări R^7 la un compus cu structura **G10** (unde R^6 reprezintă H sau o grupare protectoare adecvată incluzând, dar fără a se limita la, 2,4-dimetoxibenzil (DMB); metodele pentru îndepărtarea grupărilor protectoare menționate vor fi cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu (de exemplu, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, editia a 4-a)), ca substituent care face parte din Ar. Acest lucru poate fi realizat utilizând orice reacție de cuplare adecvată cunoscută persoanei de specialitate în domeniu, de exemplu cuplarea Suzuki. Grupările R^7B^1 și X sunt alese să fie adecvate pentru reacția de cuplare folosită. De exemplu, în cazul unei reacții de cuplare Suzuki, (X) poate fi un halogen, triflat sau altă grupare adecvată și B^1 reprezintă un compus de bor adecvat care include, dar fără a se limita la, un acid boronic sau un ester boronat.

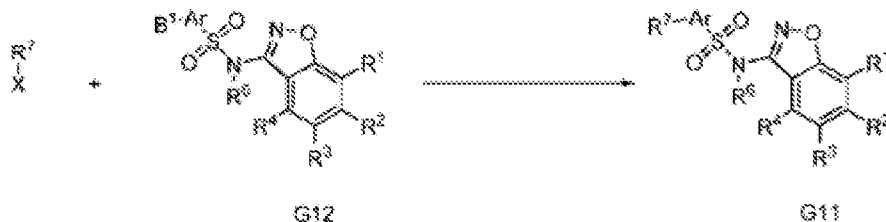
Exemplele de B^1 care pot fi utilizate în cuplarea Suzuki includ, dar nu se limitează la, cele prezentate mai jos.



Tipurile de compuși R^7B^1 care pot fi utilizați în cuplarea Suzuki includ, dar nu se limitează la, cei prezentați mai jos.



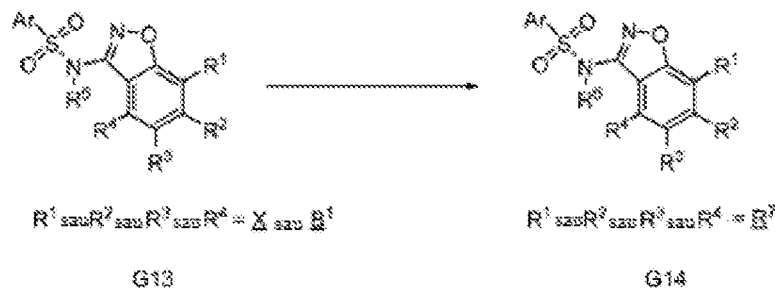
În plus față de schema 4A, poziția (X) și (B^1) poate fi inversată așa cum se arată mai jos în schema 4B, pentru a se obține același compus final **G11**. Similar cu Schema 2A, grupările notate cu R^7X și B^1 sunt alese să fie adecvate pentru reacția de cuplare folosită. De exemplu, în cazul unei reacții de cuplare Suzuki (X) poate fi un halogen, triflat sau altă grupare adecvată și B^1 reprezintă un compus de bor adecvat care include, dar fără a se limita la, un acid boronic sau un ester boronat.



Schema 4B

O varietate de reacții de cuplare pot fi utilizate pentru a introduce o grupare R^7 alta decât cuplarea Suzuki, cum ar fi, de exemplu, reacțiile de cuplare catalizate cu metale tranziționale sau, de exemplu, compuși de staniu (reacție de tip Stille) și zinc (reacție de tip Negishi). În plus, o cuplare de tip Chan-Lam poate fi utilizată atunci când gruparea (X) este, de exemplu, dar fără a se limita la, un fenol (O-H) sau amină primară sau secundară ($R^7R''N-H$).

Tranzițiile descrise în Schema 4A și 4B pot fi, de asemenea, efectuate cu substituentul R^1 , R^2 , R^3 sau R^4 asupra fragmentului benzoxazol în structură **G13**, reprezentată prin Schema 4C de mai jos.

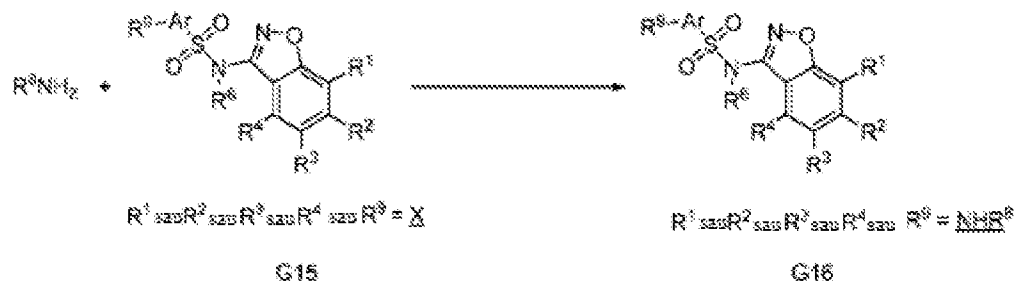


Schema 4C

În plus, substituentul R^7 poate fi introdus înainte de formarea sulfonamidei și benzizoxazolului pe precursorul de nitril **G9** (când R^1 sau R^2 sau R^3 sau $R^4 = X$ sau B^1) în Sinteza generală 3, Schema 3D.

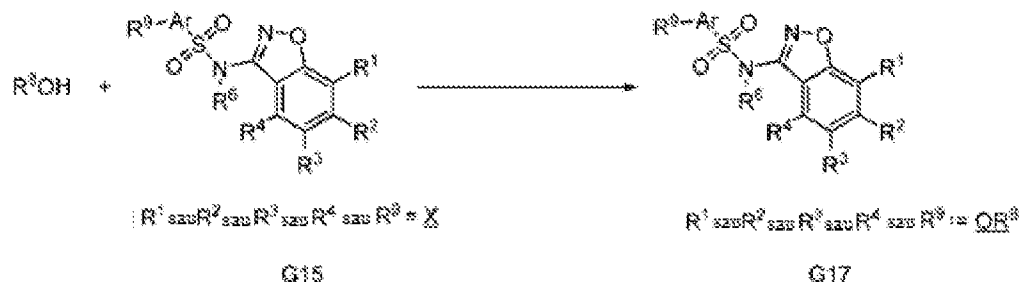
Sinteza generală 5

Schema 5A ilustrează adăugarea unei grupări R^8 legată la azot, ca substituent care face parte din Ar sau pe fragmentul de benzoxazol pentru a se obține un compus cu structura **G16**. Acest lucru poate fi realizat utilizând orice reacție de cuplare adecvată cunoscută persoanei de specialitate în domeniu, de exemplu, prin deplasare $SnAr$ sau cuplare Buchwald. Gruparea notă cu (X) poate fi, dar fără a se limita la, un halogen și este aleasă să fie adecvată pentru reacția de cuplare utilizată.



Schema 5A

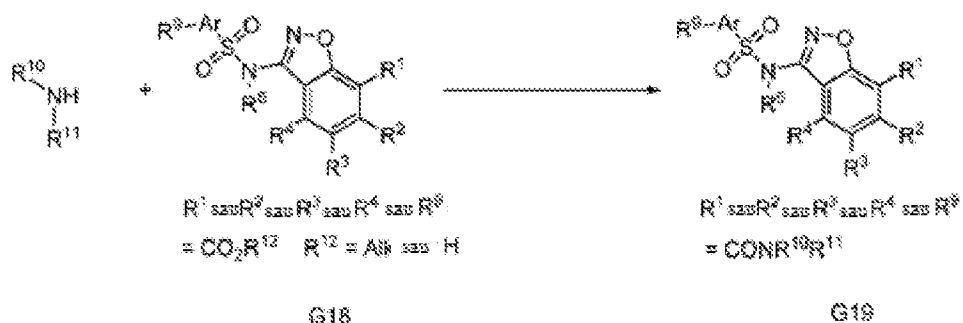
În mod alternativ, pentru a sintetiza compuși legați cu eter, o strategie similară poate fi folosită așa cum este prezentat în Schema 5B. Acest lucru poate fi realizat folosind orice reacție de cuplare adecvată cunoscută de o persoană de specialitate în domeniu, de exemplu, printr-o cuplare de tip $SnAr$ sau Ullman pentru a se obține compuși cu structură **G17**.



Schema 5B

Ambele cuplări de mai sus pot fi, de asemenea, inversate, astfel încât grupul adăugat să fie R^8-X . În plus, substituentul OR^8 sau NHR^8 poate fi introdus înainte de formarea sulfonamidei și benzoxazolului pe precursorul de nitril **G9** (când R^1 sau R^2 sau R^3 sau $R^4 = X$) în Sinteza generală 3, Schema 3D.

Sinteză generală 6



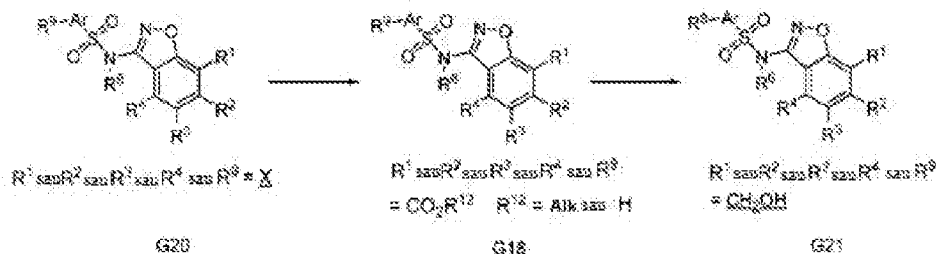
Schema 6A

Schema 6A ilustrează adăugarea unei amine ($HNR^{10}R^{11}$) pentru a forma amida corespunzătoare, ca substituent care face parte din Ar sau pe fragmentul benzoxazol pentru a se obține un compus cu structură **G19**. Acest lucru poate fi realizat prin cuplarea unui acid carboxilic relevant cu o amină primară sau o amină secundară $NHR^{10}R^{11}$. Metodele de formare a unor astfel de amide vor fi evidente pentru persoana de specialitate în domeniu, dar includ, de exemplu, utilizarea de reactivi precum HATU, HBTU, T3P și EDCI/HOBt și utilizarea formelor activate ale acidului carboxilic, cum ar fi halogenura de acil corespunzătoare, anhidrida mixtă sau *N*-ester hidroxisuccinimida. Amida **G19** poate fi, de asemenea, sintetizată direct din compusul ester (când $R^{12} = Alk$, cum ar fi, dar fără a se limita la, metil sau etil).

Din compusul amidic **G19**, pot fi efectuate transformări suplimentare, cum ar fi, dar fără a se limita la, reducerea amidei pentru a forma amina sau deshidratarea amidei pentru a forma nitrilul. Metodele de realizare a unei astfel de transformări vor fi cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu.

Sinteza generală 7

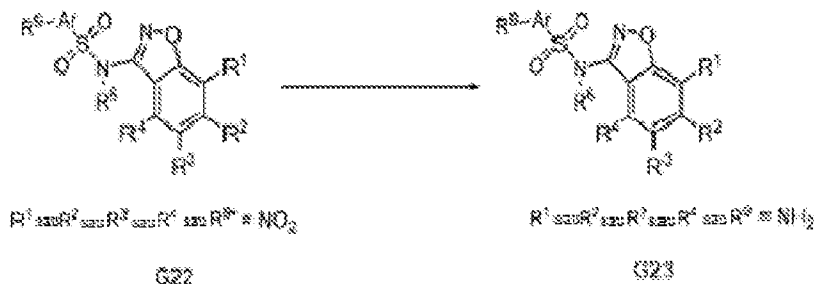
Conversia lui (X) din structura **G20** din Schema 7A într-un ester cu structura **G18** (R^{12} = alchil, cum ar fi metil sau etil) va fi evidentă pentru persoana de specialitate în domeniu, dar include, de exemplu, o reacție de carbonilare care poate fi realizată prin utilizarea monoxidului de carbon în prezența unui catalizator de metal tranzițional, cum ar fi, dar fără a se limita la, $PdCl_2dppf.DCM$; și un solvent alcoolic cum ar fi, dar fără a se limita la, metanol sau etanol. Formarea acidului carboxilic în structura **G18** ($R=H$) poate fi realizată, de exemplu, prin hidroliză cu o bază cum ar fi un hidroxid de metal alcalin sau un acid, de exemplu acid clorhidric apos.



Esterul sau acidul **G18** în Schema 7A poate fi redus la compusul hidroxil, cum ar fi structura **G21**. Metodele pentru o astfel de transformare vor fi cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu, dar includ, de exemplu, utilizarea agenților reducători cum ar fi hidrură de litiu aluminii (pentru ester și acid carboxilic) și boran (pentru acid carboxilic).

În plus, o grupare ester poate fi introdusă înainte de formarea sulfonamidei și benzoxazolului pe precursorul de nitril **G9** (când R¹ sau R² sau R³ sau R⁴ = X) în Sinteza generală 3. Schema 3D.

Schema 8A ilustrează reducerea unei grupări nitro în structura **G22** pentru a forma amina corespunzătoare în structura **G23**, ca un substituent care face parte din Ar sau pe fragmentul benzizoxazol].



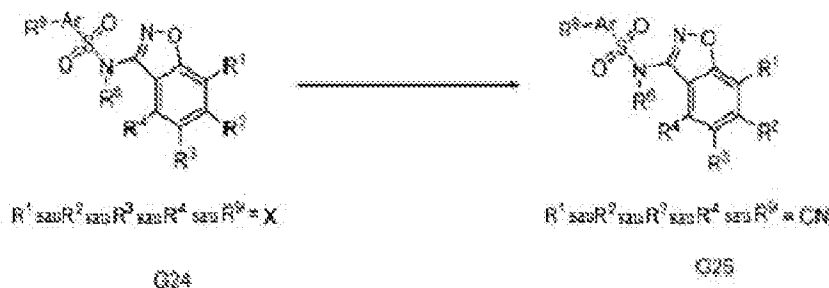
Reducerea grupării nitro la amină primară **G23** va fi evidentă pentru persoana de specialitate în domeniu și include, dar nu se limitează la, utilizarea unor condiții reducătoare cum ar fi un metal de tranziție (Fe, In, Zn) în prezență de HCl, hidrogenarea în prezența unui metal de tranziție sau un catalizator metal de tranziție.

Din compusul aminic **G23**, pot fi efectuate transformări suplimentare, cum ar fi, dar fără a se limita la, formarea de legături amidice. Metodele de realizare a unei astfel de transformări vor fi similare cu cele descrise în Sinteza Generală 6.

În plus, o grupare amină poate fi introdusă înainte de formarea sulfonamidei și benzizoxazolului pe precursorul nitrilic **G9** (când R^1 sau R^2 sau R^3 sau $R^4 = \text{NO}_2$) în Sinteza generală 3, Schema 3D.

Sinteza generală 9

Schema 9A ilustrează introducerea unei grupări nitrilice în structura **G25**, ca un substituent care este parte sau Ar sau pe fragmentul benzizoxazol.



Schema 9A

Metoda pentru o astfel de transformare va fi evidentă persoanelor de specialitate în domeniu și include, dar nu se limitează la, deplasarea SnAr sau o cuplare catalizată de metal tranzițional cu un reactiv de cianură adecvat. Gruparea notată cu (X) în structura **G24** poate fi, dar fără a se limita la, un halogen, triflat sau mesilat și este ales să fie adecvat pentru reacția folosită.

Preferințe suplimentare

Următoarele preferințe se pot aplica tuturor aspectelor invenției așa cum este descris mai sus sau se pot referi la un singur aspect. Preferințele pot fi combinate împreună în orice combinație.

R^1 , R^2 , R^3 și R^4

În unele variante de realizare, cel puțin unul dintre R^1 , R^2 , R^3 și R^4 poate fi H. În unele dintre aceste exemple de realizare, unul dintre R^1 , R^2 , R^3 și R^4 este H. În alte variante de realizare, două dintre R^1 , R^2 , R^3 și R^4 sunt H. În alte dintre aceste variante de realizare, trei dintre R^1 , R^2 , R^3 și R^4 sunt H.

În unele variante de realizare, cel puțin unul dintre R^1 , R^2 , R^3 și R^4 poate fi alchil C_{1-3} , opțional substituit cu:

hidroxi,
alcoxi C_{1-2} ,
 NH_2 ,
fenil,
heteroaril C_{5-6} ,
alchil C_{1-4} carbamoil,
acilamido.

În aceste variante de realizare, cel puțin unul dintre R^1 , R^2 , R^3 și R^4 poate fi alchil C_{1-3} . Mai mult, în aceste variante de realizare, gruparea alchil C_{1-3} poate fi metil, etil sau propil. Aceste grupări pot fi nesubstituie.

Dacă gruparea alchil este substituită, substituentul poate fi selectat dintre:

(i) hidroxi; sau
(ii) alcoxi C_{1-2} nesubstituit, adică metoxi, etoxi; sau
(iii) NH_2 ; sau
(iv) fenil; sau
(v) heteroaril C_{5-6} , de ex. N-pirazolil; sau
(vi) alchil C_{1-4} carbamoil, de ex. NHC(O)Me ; sau
(vii) acilamido, de ex. NHCO_2Me .

În unele variante de realizare, cel puțin unul dintre R^1 , R^2 , R^3 și R^4 poate fi alcoxi C_{1-3} , opțional substituit cu cicloalchil C_{3-6} sau cu una dintre mai multe grupări fluor. În aceste variante de realizare, gruparea alcoxi C_{1-3} poate fi metoxi, etoxi sau propiloxi. Aceste grupări pot fi nesubstituie. Aceste grupări pot fi substituite cu una sau mai multe grupări fluor, și pot fi perfluorurate, de ex. OCF_3 , OC_2F_5 .

Aceste grupări pot fi substituite cu una, două, trei, patru sau cinci grupări fluor. În unele variante de realizare, aceste grupări pot fi substituite cu una; una sau două; sau una, două sau trei grupări fluor. Gruparea alcoxi poate fi substituită cu cicloalchil C₃₋₆, de ex. ciclopropil. Astfel, gruparea în întregime poate fi OCH₂(ciclopropil).

5 În unele variante de realizare, cel puțin unul dintre R¹, R², R³ și R⁴ poate fi cicloalchil C₃₋₆. În aceste variante de realizare, gruparea cicloalchil C₃₋₆ poate fi ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil. În special, gruparea cicloalchil C₃₋₆ poate fi ciclopropil.

În unele variante de realizare, cel puțin unul dintre R¹, R², R³ și R⁴ poate fi halogen. În aceste variante de realizare, gruparea halogen poate fi fluor, clor, brom sau iod.

10 În unele variante de realizare, cel puțin unul dintre R¹, R², R³ și R⁴ poate fi COR^C, unde R^C este selectat din NR^{N1}R^{N2}, unde R^{N1} și R^{N2} sunt selectați în mod independent dintre H și metil. În aceste variante de realizare, gruparea poate fi selectată dintre C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ și C(O)N(CH₃)₂.

În unele variante de realizare, cel puțin unul dintre R¹, R², R³ și R⁴ poate fi ciano, NH₂, NO₂. În unele dintre aceste variante de realizare, cel puțin una dintre R¹, R², R³ și R⁴ poate fi ciano. În altele dintre aceste variante de realizare, cel puțin unul dintre R¹, R², R³ și R⁴ poate fi NH₂. În altele dintre aceste variante de realizare, cel puțin unul dintre R¹, R², R³ și R⁴ poate fi NO₂.

În unele variante de realizare, cel puțin unul dintre R¹, R², R³ și R⁴ poate fi fenil sau heteroaril C₅₋₆, grupări care sunt opțional substituite cu metil, hidroxi sau metoxi. În unele dintre aceste variante de realizare, cel puțin unul dintre R¹, R², R³ și R⁴ poate fi fenil. În altele dintre aceste exemple de realizare, cel puțin unul dintre R¹, R², R³ și R⁴ poate fi heteroaril C₅₋₆, de exemplu oxazolil, pirazolil, triazolil, piridil și pirimidinil. Fenilul sau gruparea heteroaril C₅₋₆ poate fi nesubstituită. În anumite variante de realizare, gruparea fenil poate fi substituită cu metil sau metoxi. În anumite variante de realizare, gruparea heteroaril C₅₋₆ poate fi substituită cu una sau mai multe grupări metil, astfel încât gruparea în întregime este, de exemplu, dimetilpirazolil sau N-metilpirazolil.

25 În unele variante de realizare, R⁴ este metoxi.

În unele variante de realizare, R⁴ este metoxi, R² este CH₂OCH₃ sau CH₂OCH₂CH₃ și R¹ și R³ sunt H.

În unele variante de realizare, R⁴ este metoxi, R² este fenil, opțional substituit cu metil sau metoxi, și R¹ și R³ sunt H.

30 În unele variante de realizare, R⁴ este metoxi, R² este heteroaril C₅₋₆, opțional substituit cu metil.

În unele variante de realizare, R⁴ este metoxi și R¹, R² și R³ sunt H.

În unele variante de realizare, R⁴ este clor, R² este alchil C₁₋₃ sau brom și R¹ și R³ sunt H.

În unele variante de realizare, R⁴ este clor și R¹, R² și R⁴ sunt H.

În unele variante de realizare, R³ este alchil C₁₋₃ și R¹, R² și R⁴ sunt H.

35 **Ar**

Ar este fenil, care poate fi nesubstituit sau substituit.

În unele variante de realizare, Ar este fenil.

În unele variante de realizare, un substituent pentru Ar este alchil C₁₋₄, opțional substituit cu hidroxi, alcoxi C₁₋₂, NH₂, alchil C₁₋₄ carbamoil sau de una sau mai multe grupări fluor. În aceste variante de realizare, gruparea alchil C₁₋₄ poate fi metil, etil, propil sau butil. Aceste grupări pot fi nesubstituite. Aceste grupări pot fi substituite cu una sau mai multe grupări fluor, și pot fi perfluorurate, de ex. CF₃, C₂F₅. Dacă gruparea alchil este substituită, substituentul poate fi selectat dintre:

(i) hidroxi; sau

(ii) alcoxi C₁₋₂, adică metoxi, etoxi; sau

45 (iii) NH₂; sau

(iv) alchil C₁₋₄ carbamoil, de ex. NHC(O)CH₃.

În unele variante de realizare, un substituent pentru Ar este cicloalchil C₃₋₆. În aceste variante de realizare, gruparea cicloalchil C₃₋₆ poate fi ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil. În particular, gruparea cicloalchil C₃₋₆ poate fi ciclohexil.

50 În unele variante de realizare, un substituent pentru Ar este hidroxi; ciano; NR^{N3}R^{N4}, unde R^{N3} și R^{N4} sunt selectați în mod independent dintre H și metil; sau acilamido. În unele dintre aceste variante de realizare, substituentul poate fi hidroxi. În altele dintre aceste variante de realizare, substituentul poate fi ciano. În altele dintre aceste variante de realizare, substituentul poate fi NR^{N3}R^{N4}, unde R^{N3} și R^{N4} sunt selectați în mod independent dintre H și metil - astfel substituentul poate fi NH₂, NHCH₃ sau N(CH₃)₂. În altele dintre aceste variante de realizare, substituentul poate fi acilamido, cum ar fi NHCO₂CH₃.

În unele variante de realizare, un substituent pentru Ar este halogen. În aceste variante de realizare, gruparea halogen poate fi fluor, clor, brom sau iod.

În unele variante de realizare, un substituent pentru Ar este alcoxi C₁₋₃, opțional substituit cu hidroxi, C(O)NH₂, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril C₅₋₆ sau de una dintre mai multe grupări fluor. În

aceste variante de realizare, gruparea alcoxi C₁₋₃ poate fi metoxi, etoxi sau propiloxi. Aceste grupări pot fi nesubstituite. Aceste grupări pot fi substituite cu una sau mai multe grupări fluor, și pot fi perfluorurate, de ex. OCF₃, OC₂F₅. Gruparea alcoxi poate fi substituită cu hidroxil, astfel încât gruparea totală este, de exemplu, OC₂H₄OH. Gruparea alcoxi poate fi substituită cu C(O)NH₂, astfel încât gruparea în întregime este, de exemplu, OCH₂C(O)NH₂. Gruparea alcoxi poate fi substituită cu cicloalchil C₃₋₆, de ex. ciclopropil, astfel încât gruparea în întregime poate fi, de exemplu, OCH₂(ciclopropil). Gruparea alcoxi poate fi substituită cu fenil, astfel încât gruparea în întregime este, de exemplu, benziloxi. Gruparea alcoxi poate fi substituită cu heteroaril C₅₋₆, de ex. piridil, pirazolil, astfel încât gruparea totală este, de exemplu, OCH₂(N-metilpirazolil) sau OCH₂(metoxipiridil).

În unele variante de realizare, un substituent pentru Ar este fenoxi, opțional substituit cu fluor. În unele dintre aceste variante de realizare, substituentul poate fi fenoxi. În altele dintre aceste variante de realizare, substituentul poate fi OC₆H₄F.

În unele variante de realizare, un substituent pentru Ar este fenil sau heteroaril C₅₋₆. În unele dintre aceste variante de realizare, substituentul este fenil. În altele dintre aceste variante de realizare, substituentul poate fi heteroaril C₅₋₆, cum ar fi oxazolil sau N-pirazolil.

În unele variante de realizare, un substituent pentru Ar este SF₅ sau SO₂CH₃. În unele dintre aceste variante de realizare, substituentul este SF₅. În altele dintre aceste variante de realizare, substituentul este SO₂Me.

În unele variante de realizare, Ar este 5-etil-2-metoxifenil.

În unele variante de realizare, Ar este 5-CF₃-2-metoxifenil.

În unele variante de realizare, Ar este 2,6-dimetoxifenil.

În unele variante de realizare, R⁴ este metoxi, R² este selectat dintre CH₂O CH₃, CH₂O CH₂CH₃ și fenil opțional substituit și Ar este 2,6-dimetoxibenzen. Acești compuși pot prezenta activitate specială împotriva MOZ și MORF. Compușii în care R² este selectat din CH₂OCH₃ și CH₂OCH₂CH₃ pot prezenta activitate selectivă împotriva MOZ și MORF.

Compușii de interes deosebit îi includ pe cei din exemple.

EXEMPLE

Acronime

Pentru comoditate, multe fragmente chimice sunt reprezentate folosind abrevieri bine cunoscute, incluzând, dar fără a se limita la, metil (Me), etil (Et), *N*-propil (nPr), izopropil (iPr), *N*-butil (nBu), *terț*-butil (tBu), fenil (Ph), benzil (Bn), metoxi (MeO), etoxi (EtO), trimetilsilil (TMS) și acetyl (Ac).

Pentru comoditate, mulți compuși chimici sunt reprezentați folosind abrevieri bine cunoscute, inclusiv, dar fără a se limita la, metanol (MeOH), metanol deuterat (metanol-*d*₄) etanol (EtOH), izopropanol (*i*-PrOH), acetat de etil (EtOAc), acid acetic (AcOH), acetonitril (MeCN sau ACN), diclorometan (clorură de metilen, DCM), acid trifluoracetic (TFA), *N,N*-dimetilformamidă (DMF), tetrahidrofuran (THF), dimetilsulfoxid (DMSO), *N*-metil-2-pirolidonă (NMP), acetonă deuterată (acetonă-*d*₆), cloroform deuterat (CDCl₃), dimetilsulfoxid deuterat (DMSO-*d*₆), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen (dppf), trietilamină (Et₃N sau TEA), *N,N*-diizopropiletilamină (DIPEA sau DIEA), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen dicloropaladiu (II) (PdCl₂(dppf)), *trans*-diclorobis(trifenilfosfino)paladiu(II) (PdCl₂(PPh₃)₂), tris(dibenzilidenacetonă) dipaladiu(0) (Pd₂(dba)₃), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (Pd(PPh₃)₄), 2,4-dimetoxibenzil (DMB), eter de petrol (eter pet.), litu bis(trimetilsilil)amida (LHMDS sau LiHMDS), potasiu bis(trimetilsilil)amida (KHMDS), sodiu bis(trimetilsilil)amida (NaHMDS), *n*-butyllitium (*n*-BuLi), *N*-bromosuccinimidă (NBS), *N*-clorosuccinimidă (NCS), piridiniu *p*-toluensulfonat (PPTS), azobisisobutironitril (AIBN), *tetrametiletilelendiamină* (TMEDA), *terț*-clorura de butildimetilsilil (TBSCI), tetra-*n*-fluorură de butilamoniu (TBAF) și azodicarboxilatul de diizopropil (DIAD).

În plus, TLC se referă la cromatografia în strat subțire.

Alte abrevieri: timp de retenție (rt sau R_t), minut(e) (min), oră(e) (h), temperatura camerei (RT), concentrat (conc.), atmosferă (atm), apos (apos), saturat (sat.), eq. (echivalent(ți)).

Detalii generale experimentale

Dacă nu se specifică altfel, se aplică următoarele generalizări. Spectrele ¹H RMN au fost înregistrate pe un Bruker Ultrashield Plus (400 MHz) sau un Bruker AVANCE III (400 MHz). Multiplicitatea unui semnal este desemnată prin următoarele abrevieri: s, singlet; d, dublet; t, triplet; q, cvartet; p, pentet; dd, dublet de dublete; dt, dublet de tripleți; tt, triplet de tripleți; br, larg; m, multiplet. Toate constantele de cuplare observate, *J*, sunt raportate în Hertz (Hz). Protonii schimbabili nu sunt întotdeauna observați.

Datele LCMS au fost generate folosind fie un Agilent 6100 Series Single Quad (LCMS-A), un Agilent 1260 Infinity Series UPLC/MS (LCMS-B), un Agilent 1200 (LCMS-C și LCMS-D), o alianță Waters 2695 (LCMS-E), un Agilent 6120 Single Quad (LCMS-F) sau HPLC-MS direcționat în masă. Izotopii de clor sunt raportați ca ^{35}Cl , izotopii de brom sunt raportați ca fiind fie ^{79}Br sau ^{81}Br sau ambele $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$.

Metoda A LCMS (LCMS-A):

Instrument: Agilent 6100 Series Single Quad LC/MS

HPLC Agilent seria 1200

Pompă: Pompă cuaternară Seria 1200 G1311A

Autosampler: Autosampler termostatat Seria 1200 G1329A

Detector: Detector cu lungime de undă variabilă seria 1200 G1314B

Condiții LC:

Analiză HPLC în fază inversă

Coloană: Luna C8 (2) 5 μm 50 $\times$ 4,6 mm 100 Å

Temperatura coloanei: 30°C

Volumul de injectare: 5 μL

Solvent A: apă 0,1 % acid formic

Solvent B: MeCN 0,1 % acid formic

Gradient: 5-100 % solvent B peste 10 min

Detectare: 254 nm sau 214 nm

Condiții MS:

Sursa de ioni: Quadrupol

Modul ionic: Multimode-ES

Temperatura gazului de uscare: 300°C

Temperatura vaporizatorului: 200 °C

Tensiune capilară (V): 2000 (pozitiv)

Tensiune capilară (V): 4000 (negativ)

Interval de scanare: 100-1000

Dimensiunea pasului: 0,1 sec

Timp de achiziție: 10 min

Metoda B LCMS (LCMS-8):

Instrument: Agilent 1260 Infinity Series UPLC/MS

Pompă: Pompă binară 1260 Infinity G1312B

Autosampler: 1260 Infinity G1367E 1260 HiP ALS

Detector: 1290 Infinity G4212A 1290 DAD

Condiții LC:

Analiză HPLC în fază inversă

Coloană: Poroshell 120 EC-C18 2,7 μm 50 $\times$ 3,0 mm

Temperatura coloanei: 35 °C

Volumul de injectare: 1 μL

Solvent A: apă 0,1 % acid formic

Solvent B: MeCN 0,1 % acid formic

Gradient: 5-100 % solvent B peste 3,8 min

Detectare: monitorizat la 254 nm și 214 nm

Condiții MS:

Sursa de ioni: Quadrupol

Modul ionic: API-ES

Temperatura gazului de uscare: 350 °C

Tensiune capilară (V): 3000 (pozitiv)

Tensiune capilară (V): 3000 (negativ)

Interval de scanare: 100-1000

Dimensiunea pasului: 0,1 sec

Timp de achiziție: 5 min

Metoda C LCMS (LCMS-C):

Model LC: Agilent 1200

(Tip pompă: pompă binară, tip detector: DAD)

Model MS: Agilent G6110A Quadrupole

Condiții LC:

Coloană: Xbridge-C18, 2,5 μm, 2,1 × 30 mm

Temperatura coloanei: 30 °C

Achiziția lungimii de undă: 214 nm, 254 nm

Faza mobilă: A: soluție apoasă 0,07% HCOOH, B: MeOH

Condiții MS:

MS: Sursă de ioni: ES+ (sau ES-) Domeniul MS: 50 - 900 m/z

Fragmentor: 60 Debit de gaz de uscare: 10 L/min

Presiunea nebulizatorului: 35 psi Temperatura gazului de uscare: 350 °C

Vcap: 3,5 kV

Tabel cu gradienti:

Debit (ml/min)	T (min)	A (%)	B (%)
0,5	0,0	70	30
0,5	0,2	70	30
0,5	1,8	5	95
0,5	2,4	5	95
0,5	2,6	70	30
0,5	3,5	70	30

Pregătirea unei mostre:

Proba a fost dizolvată în metanol, concentrația de aproximativ 0,11 - 1 mg/ml, apoi filtrată prin filtru de seringă cu 0,22 μm. (Volum de injectare: 1 - 10 μL)

Metoda LCMS D (LCMS-D):

Model LC: Agilent 1200

(Tip pompă: pompă binară, tip detector: DAD)

Model MS: Agilent G6110A Quadrupole

Condiții LCMS:

LC: Coloană: Xbridge-C18, 2,5 μm, 2,1×30 mm

Temperatura coloanei: 30 °C

Achiziția lungimii de undă: 214 nm, 254 nm

Faza mobilă: A: soluție apoasă 0,07% HCOOH, B: MeOH

Condiții MS:

MS: Sursă de ioni: ES+ (sau ES-) domeniul MS: 50 - 900 m/z

Fragmentor: 60 Debit de gaz de uscare: 10 L/min

Presiunea nebulizatorului: 35 psi Temperatura gazului de uscare: 350 °C

Vcap: 3,5 kV

Tabel cu gradienti:

Debit (ml/min)	T (min)	A (%)	B (%)
0,5	0,0	70	30
0,5	0,3	70	30
0,5	0,6	50	50
0,5	0,9	40	60
0,5	1,2	30	70
0,5	3,2	5	95

Debit (ml/min)	T (min)	A (%)	B (%)
0,5	3,5	5	95
0,5	4,0	70	30
0,5	5,0	70	30

Prepararea unei mostre:

Proba a fost dizolvată în metanol, concentrația de aproximativ 0,11 - 1 mg/ml, apoi filtrată prin filtrul seringii cu 0,22 µm. (Volum de injectare: 1 - 10µL)

Metoda LCMS E (LCMS-E):**Informații despre echipament:**

Model LC: Alianta Waters 2695

(Tip pompă: pompă cuaternară, detector: detector de matrice cu fotodiode 2996)

Model MS: Micromass ZQ

Condiții LC:

LC: Coloană: Xbridge-C18, 3,5µm, 2,1×50 mm

Temperatura coloanei: 30 °C

Achiziția lungimii de undă: 214 nm, 254 nm

Faza mobilă: A: soluție apoasă 0,07% HCOOH, B: MeOH

Condiții MS:

MS: Sursă de ioni: ES+ (sau ES-) Domeniul MS: 50 - 900 m/z

Capilar: 3 kV Con: 3 V Extractor: 3 V

Debit de gaz de uscare: 600 L/hr Con: 50 L/hr

Temperatura de dezolvare: 300 °C

Temperatura sursei: 100 °C

Tabel cu gradienti:

Debit (ml/min)	T (min)	A (%)	B (%)
0,3	0,0	80	20
0,3	0,5	80	20
0,3	0,8	50	50
0,3	1,2	35	65
0,3	2,0	20	80
0,3	4,0	5	95
0,3	5,0	5	95
0,3	5,8	15	85
0,3	6,2	80	20
0,3	8,0	80	20

Pregătirea unei mostre:

Proba a fost dizolvată în metanol, concentrația de aproximativ 0,11 - 1 mg/ml, apoi filtrată prin filtrul seringii cu 0,22 µm. (Volum de injectare: 1 - 10µL)

Metoda LCMS F (LCMS-F)

Instrument: Agilent 6120 Series Single Quad LC/MS

HPLC Agilent seria 1200

Pompă: Pompă cuaternară Seria 1200 G1311A

Autosampler: Autosampler termostatat Seria 1200 G1329A

Detector: Detector cu lungime de undă variabilă seria 1200 G1314B

Condiții LC:

Analiză HPLC în fază inversă

Coloană: Luna C8 (2) 5 μ m 50 $\times$ 4,6 mm 100 Å
 Temperatura coloanei: 30 °C
 Volumul de injectare: 1 - 10 μ L
 Solvent A: apă 0,1 % acid formic
 Solvent B: MeCN 0,1 % acid formic
 Gradient: 0-95 % solvent B peste 10 min
 Detectare: 254 nm sau 214 nm

Condiții MS:

Sursa de ioni: Quadrupol
 Modul ionic: Multimod-ES & APCI
 Temperatura gazului de uscare: 250 °C
 Temperatura vaporizatorului: 200 °C
 Tensiune capilară (V): 4000 (pozitiv)
 Tensiune capilară (V): 4000 (negativ)
 Interval de scanare: 100-1000
 Dimensiunea pasului: 0,1 sec
 Timp de achiziție: 10 min

HPLC preparativă direcționată pe masă**Instrument:**

Detector de masă Waters ZQ 3100
 Pompa Waters 2545
 Sistem organizator de fluide Waters SFO
 Detector cu diode Waters 2996
 Manager de probe Waters 2767

Condiții LC:

Analiză HPLC în fază inversă
 Coloană: XBridge TM C18 5 μ m 19 $\times$ 50 mm
 Volumul de injectare 500 μ L
 Solvent A: apă 0,1% acid formic
 Solvent B: acetonitril 0,1% acid formic
 Gradient: 25-100% B peste 10 min
 Debit: 19 ml/min
 Detecție: 100-600 nm

Condiții MS:

Sursa ionică: Single-quadrupol
 Modul ionic: ES pozitiv
 Temp. sursă: 150°C
 Temperatura de dezolvare: 350 °C
 Detectare: Numărarea ionilor
 Capilară (KV)-3.00
 Con (V): 30
 Extractor (V):3
 Lentila RF (V): 0,1
 Interval de scanare: 100-1000 Amu
 Timp de scanare: 0,5 sec
 Timp de achiziție: 10 min
 Fluxul de gaz
 Dezolvare L/oră-650
 Con L/oră-100

HPLC preparativă (HPLC prep.):

Tip instrument: seria Varian 940-LC;
 Tip pompa: Pompa cuaternară;
 Tip detector: Detector cu matrice de diode

Condiții HPLC:

Waters Sunfire prep C18 OBD, coloană de 5 μ m 19 $\times$ 100 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,07% TFA la un debit de 15 ml/min. Lungime de undă de achiziție 214 nm, 254 nm.

Cromatografia analitică în strat subțire a fost efectuată pe plăci cu suport de aluminiu Merck gel de silice 60 F254 care au fost vizualizate utilizând stingerea fluorescenței sub lumină UV sau KMnO₄ bazic dip sau Ninhidrin dip.

Cromatografia în strat subțire preparativă (TLC preparativă sau TLC prep.) a fost efectuată utilizând Tklst (China), grad mare: (HPTLC): $8 \pm 2 \mu\text{m} > 80 \%$; (TLC): 10-40 μm . Tip: GF254. Compușii au fost vizualizați prin UV (254 nm).

Cromatografia pe coloană a fost efectuată utilizând un sistem de purificare Biotage Isolera utilizând fie Grace, fie RediSep[®] cartușe de silice sau cu Tklst (China), grad mare, silicagel de 100-200 de ochiuri.

Iradieră cu microunde a fost realizată utilizând un reactor cu microunde CEM Explorer SP. Acolo unde este necesar, solvenții anhidri au fost achiziționați de la Sigma-Aldrich sau uscați folosind metode convenționale.

Dacă nu se specifică altfel, acidifierea a fost făcută cu soluție concentrată sau apoasă de HCl.

Cartușele suplimentare utilizate sunt următoarele:

Separator de fază:

Producator: Biotage

Produs: ISOLUTE[®] Separator de fază (3 ml dacă nu se specifică altfel)

Cartușe de si-amină:

Producator: Biotage

Produs: Isolute[®] NH₂, 1 g/6 ml

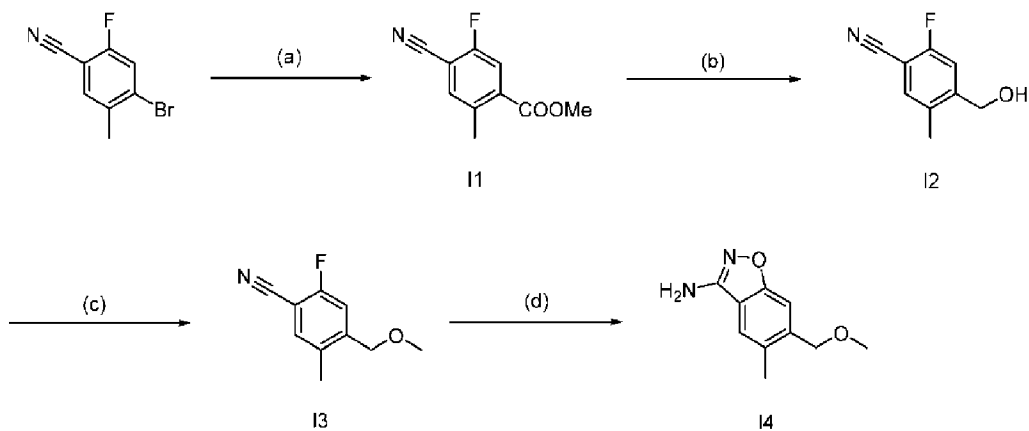
Sau

Producator: Silicycle

Produs: Si-amină 500 mg sau 1g

Sinteza intermediarilor

i) 6-(metoximetil)-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-amină I4



a) 4-ciano-5-fluor-2-metilbenzoat de metil I1

Un amestec de 4-brom-2-fluor-5-metilbenzonitril (3,5 g, 16,4 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (668 mg, 0,82 mmol) și Et₃N (5,0 g, 49,1 mmol) în MeOH (80 ml) a fost încălzit la 100 °C sub o atmosferă de CO (0,2 MPa) peste noapte. Suplimentar s-a adăugat Pd(dppf)Cl₂·DCM (340 mg, 0,4 mmol) și încălzirea a fost continuată în atmosferă de CO (0,2 MPa) peste noapte. Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare, spălat cu MeOH și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 20/1 până la 10/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (2,4 g, 74%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t2,48 min; m/z 216,1 [M+Na]⁺.

b) 2-fluor-4-(hidroximetil)-5-metilbenzonitril I2

La o soluție de 4-ciano-5-fluor-2-metilbenzoat I1 (2,4 g, 12,4 mmol) în THF anhidru (20 ml) la RT sub N₂ a fost adăugată LiBH₄ (soluție 2,0 M în THF, 12,4 ml, 24,8 mmol) prin picurare și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 2 h. Reacția a fost stinsă cu apă (80 ml) și amestecul a fost extras cu EtOAc (90 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (100 ml x 3), saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe

coloană (Eter pet./EtOAc = 20/1 până la 10/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,6 g, 79%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 1,43 min; m/z 166,1 $[M+H]^+$, 188,1 $[M+Na]^+$.

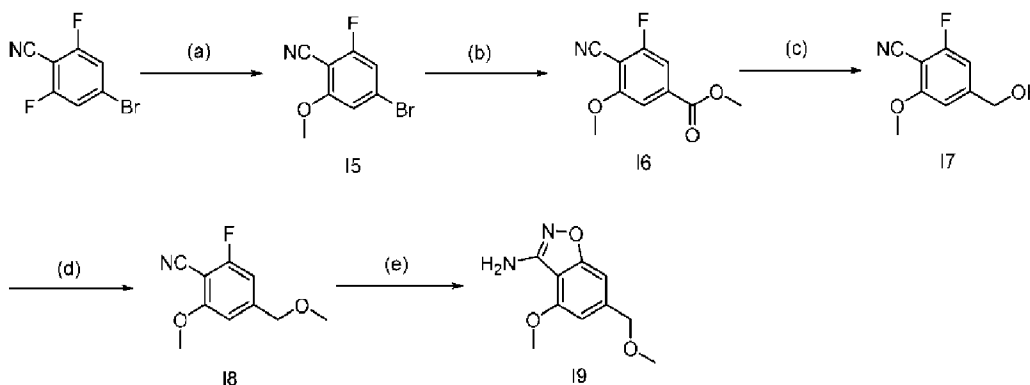
c) 2-fluor-4-(metoximetil)-5-metilbenzonitril I3

5 La o soluție de 2-fluor-4-(hidroximetil)-5-metilbenzonitril I2 (800 mg, 8,8 mmol) și iodmetan (3,4 g, 24,2 mmol) în DMF (12 ml) la 0 °C s-a adăugat NaH (60% dispersie g/g în ulei, 379 mg, 9,7 mmol) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (50 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 20/1 până la 10/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (660 mg, 76%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 2,44 min; m/z 180,1 $[M+H]^+$, 202,1,1 $[M+Na]^+$.

c) 6-(metoximetil)-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-amină I4

15 La o soluție de acid acetohidroxamic (792 mg, 10,6 mmol) în DMF anhidru (20 ml) la 0 °C s-a adăugat potasiu *terț*-butoxid (1,2 g, 10,6 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-4-(metoximetil)-5-metilbenzonitril I3 (630 mg, 3,5 mmol) și amestecul a fost încălzit la 60°C peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (80 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 20/1 până la 10/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,0 g, 77%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 1,75 min; m/z 193,1 $[M+H]^+$.

ii) 4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I9



a) 4-brom-2-fluor-6-metoxibenzonitril I5

25 La o soluție de 4-brom-2,6-difluorbenzonitril (6,0 g, 27,5 mmol) în THF (100 ml) s-a adăugat metanolat de sodiu (1,5 g, 55,0 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 48 h. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (150 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 300/1 până la 200/1) pentru a se obține compusul din titlu (4,3 g, 68%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,53 min; m/z 251,8/253,8 $[M+Na]^+$.

b) 4-ciano-3-fluor-5-metoxibenzoat de metil I6

35 Un amestec de 4-brom-2-fluor-6-metoxibenzonitril I5 (4,3 g, 18,7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (768 mg, 0,94 mmol) și Et_3N (5,7 g, 56,1 mmol) în MeOH (50 ml) au fost încălzite la 100 °C sub atmosferă de CO (0,2 MPa) peste noapte. Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare, spălat cu MeOH și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 200/1 până la 50/1) pentru a se obține compusul din titlu (2,9 g, 74%) sub forma unui solid alb. LCMS-D: R_t 2,41 min; m/z 210,0 $[M+H]^+$, 232,0 $[M+Na]^+$.

c) 2-fluor-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitril I7

40 La o soluție de $LiBH_4$ (soluție 2,0 M în THF, 13,9 ml, 27,8 mmol) în THF anhidru (60 ml) la RT sub N_2 s-a adăugat o soluție de 4-ciano-3-fluor-5-metoxibenzoat de metil I6 (2,9 g, 13,9 mmol) în THF anhidru (10 ml) prin picurare și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 1 h. Reacția a fost stinsă cu 1 M HCl aq. și extras cu EtOAc (100 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (100 ml x

3), saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate pentru a se obține compusul din titlu (2,5 g, 100%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,31 min; m/z 182,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 204,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

d) 2-fluor-6-metoxi-4-(metoximetil)benzonitril I8

La o soluție de 2-fluor-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitril I7 (2,7 g, 14,9 mmol) și iodmetan (10,6 g, 74,5 mmol) în DMF (100 ml) la 0 °C s-a adăugat NaH (60% g/g dispersie în ulei, 1,2 g, 29,8 mmol) în porții mici și amestecul a fost agitat la RT timp de 30 min. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (100 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (2,2 g, 76%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 2,22 min; m/z 218,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

e) 4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I9

La o soluție de acid acetohidroxamic (2,3 g, 30,8 mmol) în DMF anhidru (1500 ml) la RT s-a adăugat potasiu *terț*-butoxid (3,5 g, 30,8 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-6-metoxi-4-(metoximetil)benzonitril I8 (2,0 g, 10,3 mmol) și agitarea a fost continuată la RT peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 20/1 până la 10/1 până la 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (580 mg, 27%) ca un solid galben. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,92 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,91 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (s, 3H, ascuns de vârful apei). LCMS-D: R_t 1,33 min; m/z 209,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

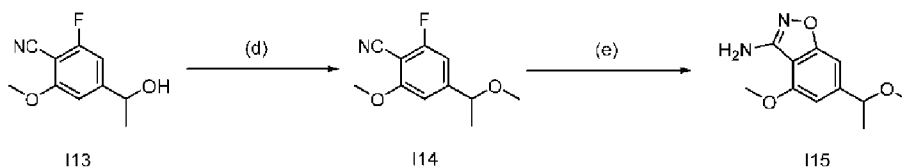
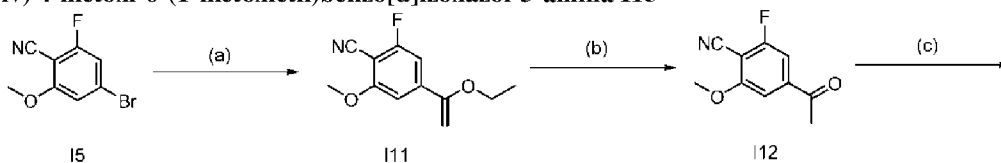
iii) 4-Nitrobenzo[d]izoxazol-3-amină I10



I10

La o soluție de 2-fluor-6-nitrobenzonitril (1,0 g, 6,17 mmol) în DMF/ H_2O s-a adăugat (32 ml/32 ml) acid acetohidroxamic (2,78 g, 37,0 mmol) și K_2CO_3 (10,23 g, 74,0 mmol) și amestecul a fost încălzit la 70 °C timp de 19 h. S-a adăugat apă (200 ml) și amestecul a fost extras cu EtOAc (100 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 30/1 până la 1/1) pentru a se obține compusul din titlu (380 mg, 35%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 2,82 min; m/z 180,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

iv) 4-metoxi-6-(1-metoxietil)benzo[d]izoxazol-3-amină I15



a) 4-(1-etoxivinil)-2-fluor-6-metoxibenzonitril I11

La o soluție de 4-brom-2-fluor-6-metoxibenzonitril I5 (2,0 g, 8,7 mmol) în THF (40 ml) s-a adăugat tributil(1-etoxivinil)stanan (3,4 g, 9,6 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (201 mg, 0,174 mmol) și LiCl (1,15 g, 27,0 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux sub N_2 timp de 48 h. Amestecul a fost diluat cu EtOAc și spălat consecutiv cu apă, soluție apoasă de hidroxid de amoniu 5% și saramură. Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin

cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 200/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,6 g, 84%) ca un solid galben deschis. LCMS-C: R_t 2,41 min; m/z 222,0 $[M+H]^+$.

b) 4-acetil-2-fluor-6-metoxibenzonitril I12

La o soluție de 4-(1-etoxivinil)-2-fluor-6-metoxibenzonitril I11 (1,0 g, 4,5 mmol) în THF (10 ml) s-a adăugat 2 M apos. HCl (6,0 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h. Amestecul a fost diluat cu dietil eter și spălat cu o soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și apă. Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (710 mg, 81%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 1,42 min; m/z 194,0 $[M+H]^+$.

c) 2-fluor-4-(1-hidroxietyl)-6-metoxibenzonitril I13

La o soluție de 4-acetil-2-fluor-6-metoxibenzonitril I12 (700 mg, 3,6 mmol) în THF (30 ml) s-a adăugat borohidruură de sodiu (206 mg, 5,4 mmol) și amestecul s-a agitat la RT peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (30 ml x 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (675 mg, 95%) sub formă de ulei incolor. LCMS-C: R_t 0,98 min; m/z 196,0 $[M+H]^+$.

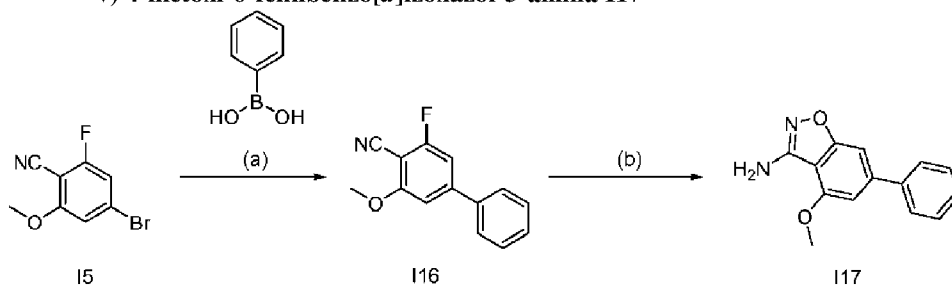
d) 2-fluor-6-metoxi-4-(1-metoxietil)benzonitril I14

La o soluție de 2-fluor-4-(1-hidroxietyl)-6-metoxibenzonitril I13 (670 mg, 3,4 mmol) și iodmetan (1,5 g, 10,3 mmol) în DMF (20 ml) la 0 °C s-a adăugat NaH (60% g/g dispersie în ulei, 274 mg, 6,8 mmol) în porții mici și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 2 h. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (40 ml x 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (650 mg, 90%) ca un solid galben deschis. LCMS-C: R_t 1,95 min; m/z 210,0 $[M+H]^+$.

e) 4-metoxi-6-(1-metoxietil)benzo[d]izoxazol-3-amină I15

La o soluție de acid acetohidroxamic (698 mg, 9,3 mmol) în DMF anhidru (20 ml) la 0 °C s-a adăugat *tert*-butoxid de potasiu (1,04 g, 9,3 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 h. O soluție de 2-fluor-6-metoxi-4-(1-metoxietil)benzonitril I14 (650 mg, 3,1 mmol) în DMF anhidru (10 ml) a fost apoi adăugată prin picurare și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (50 ml x 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 300/1 până la 200/1) pentru a se obține compusul din titlu (130 mg, 19%) ca un solid galben. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,90 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,39 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS-C: R_t 0,73 min; m/z 223,0 $[M+H]^+$.

v) 4-metoxi-6-fenilbenzo[d]izoxazol-3-amină I17



a) 3-fluor-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonitril I16

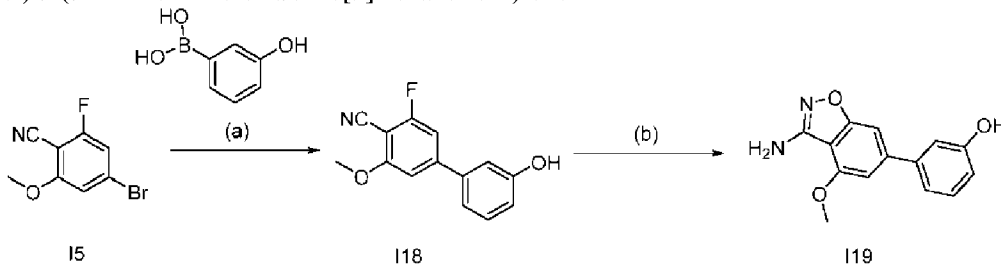
La o soluție de 4-brom-2-fluor-6-metoxibenzonitril I15 (6,0 g, 26,1 mmol) și acid fenilboronic (6,36 g, 52,2 mmol) în 1,4-dioxan (200 ml) și apă (50 ml) sub N_2 a fost adăugat $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,99 g, 2,66 mmol) și Na_2CO_3 (8,29 g, 78,2 mmol) și amestecul a fost încălzit la 100 °C peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 50/1) pentru a se obține compusul din titlu (5,45 g, 93%) ca un solid galben. LCMS-C: R_t 2,48 min; m/z 228,0 $[M+H]^+$.

b) 4-metoxi-6-fenilbenzo[d]izoxazol-3-amină I17

La o soluție de acid acetohidroxamic (8,15 g, 23,98 mmol) în DMF anhidru (200 ml) la 0 °C s-a adăugat *tert*-butoxid de potasiu (5,5 g, 24,0 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp

de 1 h. S-a adăugat apoi 3-fluor-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonitril I16 (5,45 g, 7,99 mmol) și amestecul a fost încălzit la 60°C timp de 4 h. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 10/1 până la 8/1 până la 6/1) pentru a se obține compusul din titlu (2,2 g, 38%) ca un solid galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,00 (s, 3H). LCMS-C: R_t 2,15 min; *m/z* 241,0 [M+H]⁺

vi) 3-(3-Amino-4-metoxibenzo[d]izoxazol-6-il)fenol I19



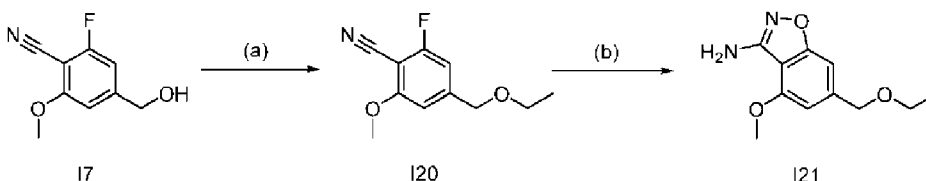
a) 3-fluor-3'-hidroxi-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonitril I18

La o soluție de 4-brom-2-fluor-6-metoxibenzonitril I5 (650 mg, 2,8 mmol) și acid (3-hidroxifenil)boronic (1,2 g, 5,6 mmol) în 1,4-dioxan (40 ml) și apă (10 ml) sub N₂ a fost adăugat Pd(PPh₃)₄ (327 mg, 0,28 mmol) și Na₂CO₃ (899 mg, 8,5 mmol) și amestecul a fost încălzit la 100°C peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (687 mg, 94%) ca un solid galben. LCMS-C: R_t 2,07 min; *m/z* 244,0 [M+H]⁺.

b) 3-(3-Amino-4-metoxibenzo[d]izoxazol-6-il)fenol I19

La o soluție de acid acetohidroxamic (636 mg, 8,5 mmol) în DMF anhidru (60 ml) la 0 °C s-a adăugat *terț*-butoxid de potasiu (952 mg, 8,5 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 1 h. S-a adăugat apoi 3-fluor-3'-hidroxi-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonitril I18 (687 mg, 2,8 mmol) și amestecul a fost încălzit la 60°C timp de 4 h. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 1/1) pentru a se obține compusul din titlu (282 mg, 39%) ca un solid galben. LCMS-C: R_t 2,3 min; *m/z* 257,0 [M+H]⁺.

vii) 6-(etoximetil)-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I21



a) 4-(etoximetil)-2-fluor-6-metoxibenzonitril I20

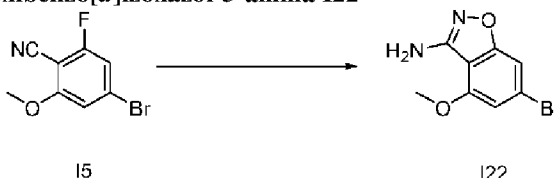
La o soluție de 2-fluor-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitril I7 (1,15 g, 6,4 mmol) și iodetan (5,0 g, 31,7 mmol) în DMF (40 ml) la 0 °C s-a adăugat NaH (60% g/g dispersie în ulei, 508 mg, 12,7 mmol) în porții mici și amestecul a fost agitat la RT timp de 30 min. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (100 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,0 g, 79%) ca un solid galben. LCMS-C: R_t 2,15 min; *m/z* 210,0 [M+H]⁺.

b) 6-(etoximetil)-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I21

La o soluție de acid acetohidroxamic (1,1 g, 14,3 mmol) în DMF anhidru (50 ml) la temperatura camerei s-a adăugat *terț*-butoxid de potasiu (1,6 g, 14,3 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 h. S-a adăugat apoi 4-(etoximetil)-2-fluor-6-metoxibenzonitril I20 (1,0 g, 4,8 mmol) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele

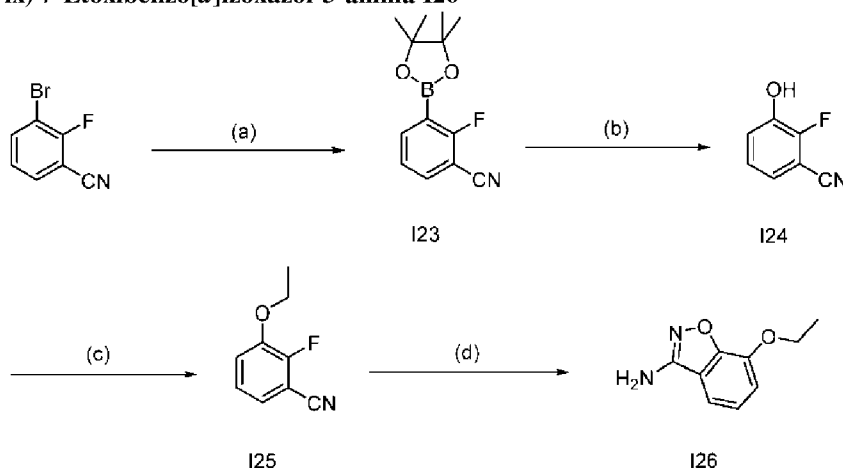
organice au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1$ până la $10/1$ până la $3/1$) pentru a se obține compusul din titlu (650 mg, 61%) sub formă de ulei galben. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,92 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,51 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS-C: R_t 0,82 min; m/z 223,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

viii) 6-Bromo-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I22



La o soluție de acid acetohidroxamic (2,0 g, 26,1 mmol) în DMF anhidru (100 ml) la RT s-a adăugat terț-butoxid de potasiu (2,9 g, 26,1 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 h. S-a adăugat apoi 4-brom-2-fluor-6-metoxibenzonitril I5 (2,0 g, 8,7 mmol) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (296 mg, 14%) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 6,04 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). LCMS-C: R_t 1,4 min; m/z 244,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ix) 7-Etoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I26



a) 2-fluor-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitril I23

Un amestec de 3-brom-2-fluorbenzonitril (3,0 g, 15,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (11,4 g, 45 mmol), acetat de potasiu (5,9 g, 60,0 mmol) și $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,2 g, 3,0 mmol) în DMSO (45 ml) și 1,4-dioxan (15 ml) a fost încălzit la 105°C sub N_2 timp de 3 h. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (30 ml) și spălat cu apă (30 ml x 3). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru, filtrat, concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (3,9 g, >100%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în următoarea etapă.

b) 2-fluor-3-hidroxibenzonitril I24

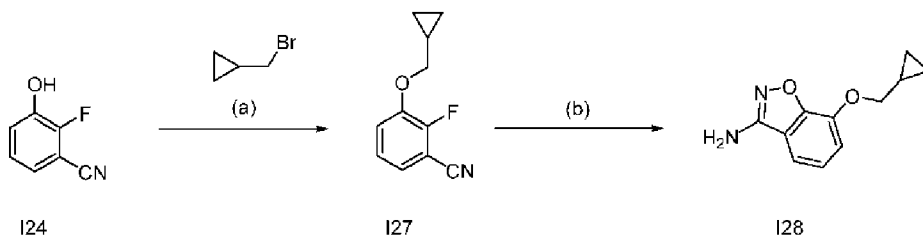
La o soluție de 2-fluor-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitril I23 (1,9 g, 7,6 mol) în AcOH (19 ml) sub N_2 a fost adăugată H_2O_2 (30% soluție apoasă, 1,9 ml) în picături și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 h, apoi turnat într-un amestec de EtOAc și exces de Na_2SO_3 aq. Straturile au fost apoi separate și stratul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na_2SO_4 anhidru, filtrat, concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (650 mg, 62%) ca un solid ceros alb murdar. LCMS-D: R_t 0,93 min; m/z 138,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

c) 3-etoxi-2-fluorbenzonitril I25

La o soluție de 2-fluor-3-hidroxibenzonitril I24 (360 mg, 2,6 mmol) în DMF (30 ml) s-a adăugat Cs_2CO_3 (4,3 g, 13,1 mmol) și iodetan (1,0 g, 6,6 mmol) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (80 ml) și spălat cu apă (50 ml x 3). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru, filtrat, concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (220 mg, 51%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 2,31 min; m/z 166,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) 7-etoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I26

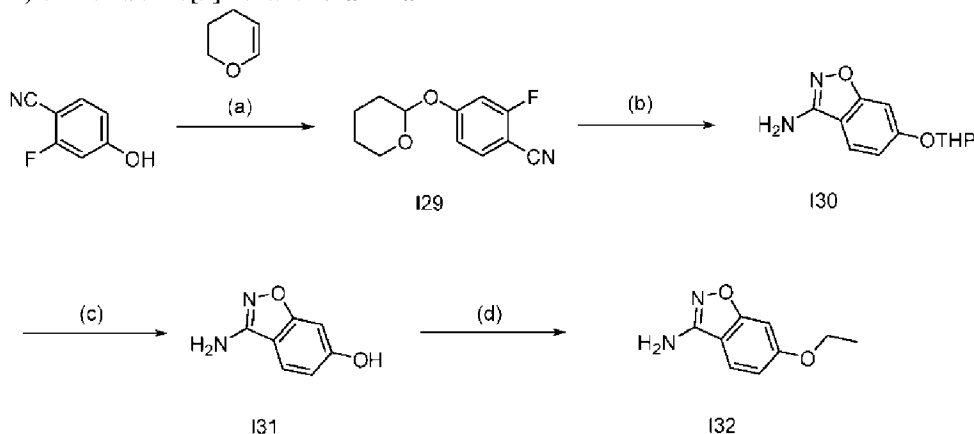
La o soluție de acid acetohidroxamic (300 mg, 4,0 mmol) în DMF (15 ml) la 0 °C sub N₂ s-a adăugat *tert*-butoxid de potasiu (450 mg, 4,0 mmol) și amestecul a fost încălzit la 30°C timp de 1 h. S-a adăugat o soluție de 3-etoxi-2-fluorobenzonitril I25 (220 mg, 1,3 mmol) în DMF (10 ml) și amestecul a fost încălzit la 30°C peste noapte. S-a adăugat EtOAc (80 ml) și amestecul a fost spălat cu apă (50 ml x 3). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat, concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (170 mg, 70%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 1,68 min; *m/z* 179,1 [M+H]⁺.

x) 7-(Ciclopropilmetoxi)benzo[d]izoxazol-3-amină I28**a) 3-(Ciclopropilmetoxi)-2-fluorobenzonitril I27**

La o soluție de 2-fluor-3-hidroxibenzonitril I24 (360 mg, 2,6 mmol) în DMF (30 ml) s-a adăugat Cs₂CO₃ (4,3 g, 13,1 mmol), KI (87 mg, 0,5 mmol) și (bromometil)ciclopropan (880 mg, 6,6 mmol) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. S-a adăugat EtOAc (80 ml) și amestecul a fost spălat cu apă (50 ml x 3). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat, concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (150 mg, 30%) ca un solid roșu. LCMS-D: R_t 2,54 min; *m/z* 192,1 [M+H]⁺.

b) 7-(Ciclopropilmetoxi)benzo[d]izoxazol-3-amină I28

Preparat din 3-(ciclopropilmetoxi)-2-fluorobenzonitril I27 conform procedurii descrise pentru 7-etoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I26, etapa d. LCMS-D: R_t 2,23 min; *m/z* 205,1 [M+H]⁺.

xi) 6-Etoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I32**a) 2-fluor-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)benzonitril I29**

La o soluție de 2-fluor-4-hidroxibenzonitril (20 g, 145,9 mmol) și PPTS (733 mg, 2,9 mmol) în DCM (500 ml) sub N₂ s-a adăugat 3,4-dihidro-2H-piran (24,5 g, 292 mmol) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/0 până la 100/2) pentru a se obține compusul din titlu (27 g, 83%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

b) 6-((Tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)benzo[d]izoxazol-3-amină I30

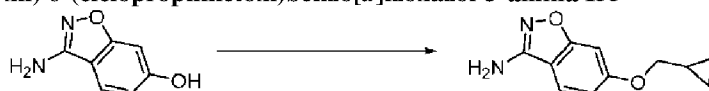
La o soluție de acid acetohidroxamic (13,7 g, 182,3 mmol) în DMF (60 ml) la 0 °C sub N₂ s-a adăugat *tert*-butoxid de potasiu (20,4 g, 182,3 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)benzonitril I29 (13,4 g, 60,8 mmol) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. S-a adăugat EtOAc (500 ml) și amestecul a fost spălat cu apă (100 ml x 5). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (12,1 g, 85%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,31 min; *m/z* 235,1 [M+H]⁺.

c) 3-Aminobenzo[d]izoxazol-6-ol I31

La o soluție de 6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)benzo[d]izoxazol-3-amină I30 (3,5 g, 15 mmol) în THF (50 ml) s-a adăugat 2 M HCl aq. (20 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (300 ml) și spălat cu apă (x 2). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat, concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (2,1 g, 94%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

d) 6-Etoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I32

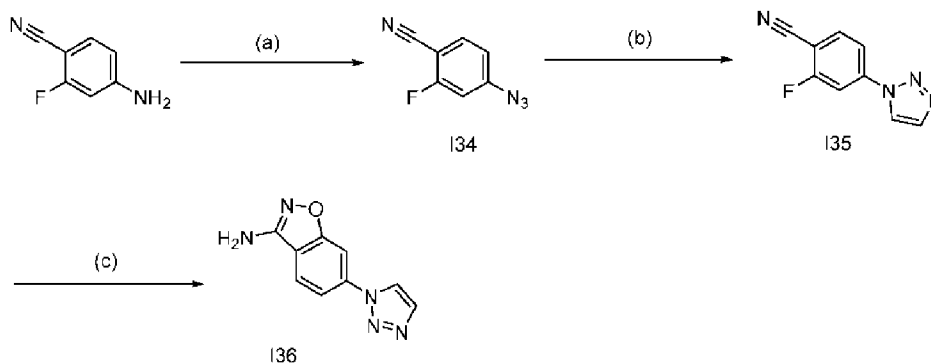
Un amestec de 3-aminobenzo[d]izoxazol-6-ol I31 (300 mg, 2 mmol), Cs₂CO₃ (2,0 g, 6 mmol), KI (66 mg, 0,4 mmol) și brometan (436 mg, 4 mmol) în DMF (30 ml) a fost încălzit la 50 °C sub N₂ peste noapte. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (300 ml) și spălat cu apă (100 ml x 5). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (270 mg, 76%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 0,37 min; m/z 179,0 [M+H]⁺.

xii) 6-(ciclopropilmetoxi)benzo[d]izoxazol-3-amină I33

I31

I33

Preparat din 3-aminobenzo[d]izoxazol-6-ol I31 conform procedurii descrise pentru 6-etoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I32, etapa d (395 mg, 97%). LCMS-D: R_t 2,27 min; m/z 205,1 [M+H]⁺.

xiii) 6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I36

I34

I35

I36

a) 4-azido-2-fluorobenzonitril I34

Un amestec de 4-amino-2-fluorobenzonitril (2,0 g, 14,7 mmol) în apă (4 ml), ACN (32 ml) și HCl concentrat (10 ml) a fost agitat la RT sub N₂ peste noapte. NaNO₂ (2,0 g, 29,4 mmol) a fost apoi adăugată în porțiuni și agitarea a fost continuată la temperatura camerei timp de 2 h. Amestecul a fost răcit la 0 °C, NaN₃ (1,9 g, 29,4 mmol) s-a adăugat în porțiuni și agitarea a fost continuată la RT timp de 2 h. S-a adăugat apă (50 ml) și cea mai mare parte a solventului organic a fost îndepărtată sub presiune redusă. Amestecul apos rămas a fost apoi extras cu DCM (50 ml x 4) și extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/0 până la 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,5 g, 62%) sub formă de solid galben, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

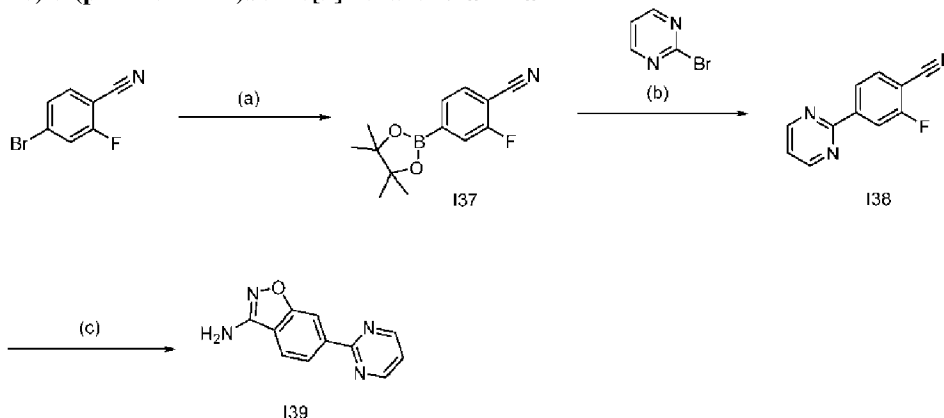
b) 2-fluor-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitril I35

Un amestec de 4-azido-2-fluorobenzonitril I34 (500 mg, 3,1 mmol), etiniltrimetilsilan (454 mg, 4,6 mmol) și Cul (704 mg, 3,7 mmol) în THF (50 ml) a fost încălzit la 50 °C sub N₂ timp de 24 h. S-a adăugat etiniltrimetilsilan suplimentar (454 mg, 4,6 mmol) și amestecul a fost încălzit la 50 °C timp de încă 24 h, apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 10/1) pentru a se obține 2-fluor-4-(5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitril (410 mg), care a fost dizolvat într-o soluție 1 M de TBAF în THF (50 ml) și încălzit la 45 °C sub N₂ peste noapte. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (200 mg, 34%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

c) 6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I36

La o soluție de acid acetohidroxamic (239 mg, 3,16 mmol) în DMF (25 ml) la 0 °C sub N₂ s-a adăugat *tert*-butoxid de potasiu (357 mg, 3,18 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 2 h. S-a adăugat apoi o soluție de 2-fluor-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzonitril I35 (200 mg, 1,06 mmol) în DMF (15 ml) și agitarea a fost continuată la RT peste noapte. S-a adăugat EtOAc (100 ml) și amestecul a fost spălat cu apă (x 5). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (150 mg, 70%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 0,47 min; *m/z* 202,1 [M+H]⁺.

xiv) 6-(pirimidin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I39



a) 2-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitril I37

Un amestec de 4-brom-2-fluorobenzonitril (1,0 g, 5,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,3 g, 5,0 mmol), acetat de potasiu (5,9 g, 20,0 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (2,0 g, 1,0 mmol) în DMSO (50 ml) și 1,4-dioxan (10 ml) a fost încălzit la 105 °C sub N₂ timp de 3 h. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (200 ml) și spălat cu apă (100 ml x 3). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat, concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/0 până la 50/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,1 g, 89%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

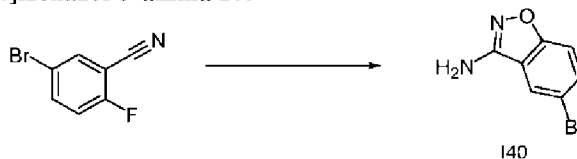
b) 2-fluor-4-(pirimidin-2-il)benzonitril I38

La o soluție de 2-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitril I37 (464 mg, 2 mmol) și 2-bromopirimidină (736 mg, 4 mmol) în apă (40 ml), toluen (40 ml) și *i*-PROH (10 ml) sub N₂ s-a adăugat Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0,2 mmol) și K₃PO₄·3H₂O (1,33 g, 5,0 mmol) și amestecul a fost încălzit la 85°C timp de 4 h. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (200 ml) și spălat cu apă (50 ml). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat, concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (270 mg, 68%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,38 min; *m/z* 200,1 [M+H]⁺.

c) 6-(pirimidin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I39

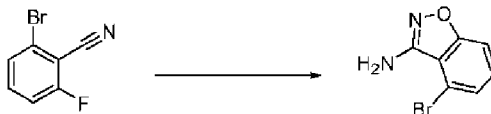
La o soluție de acid acetohidroxamic (306 mg, 4,07 mmol) în DMF (20 ml) la 0 °C sub N₂ s-a adăugat *tert*-butoxid de potasiu (457 mg, 4,07 mmol) și amestecul a fost încălzit la 30°C timp de 1 h. S-a adăugat apoi o soluție de 2-fluor-4-(pirimidin-2-il)benzonitril I38 (270 mg, 1,36 mmol) în DMF (10 ml) și încălzirea a fost continuată la 30°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (100 ml) și spălat cu apă (50 ml x 3). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat, concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (200 mg, 69%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 0,38 min; *m/z* 213,1 [M+H]⁺, 235,1 [M+Na]⁺.

xv) 5-Bromobenzo[d]izoxazol-3-amină I40



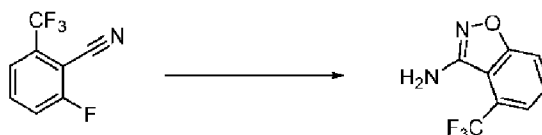
La o soluție de acid acetohidroxamic (23,7 g, 0,315 mol) în DMF (800 ml) la 0 °C sub N₂ a fost adăugat *t*-BuOK (35,4 g, 0,315 mol) și amestecul a fost agitat la 15 °C timp de 2 h. S-a adăugat apoi 5-brom-2-fluorobenzonitril (21,0 g, 0,105 mol) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (1,5 L) și spălat cu apă (400 ml x 4). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat

xvi) 4-Bromobenzo[d]izoxazol-3-amină I41



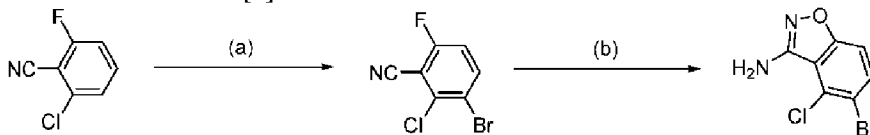
141

xvii) 4-(Trifluormetil)benzo[*d*]izoxazol-3-amină I42



142

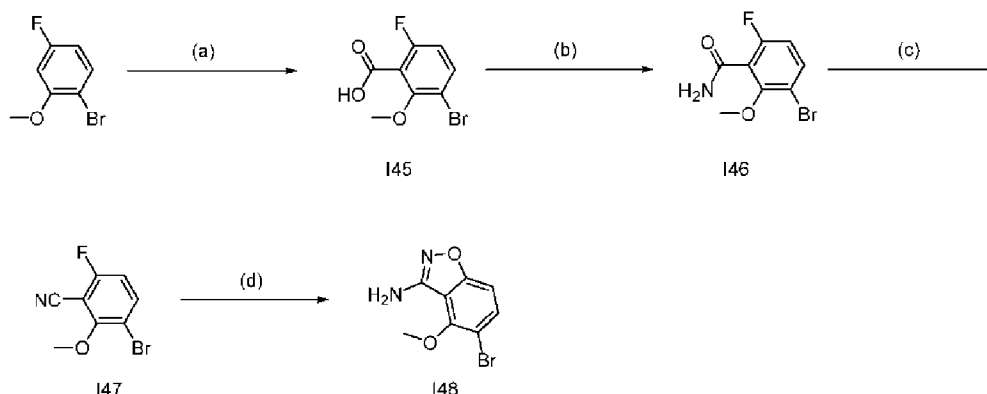
xviii) 5-Bromo-4-clorobenzo[*d*]izoxazol-3-amină I44



143

144

xix) 5-bromo-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I48



a) Acid 3-brom-6-fluor-2-metoxibenzoic 145

La o soluție de diizopropilamină (5,4 g, 53,7 mmol) în THF (150 ml) la -78 °C sub N₂ a fost adăugat *n*-BuLi (soluție 2,5 M în hexani, 23,4 mL, 58,5 mmol) prin picurare și amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 1 h. Amestecul rezultat a fost adăugat prin picurare la o soluție de 1-brom-4-fluor-2-metoxibenzen (10,0 g, 48,8 mmol) în THF (50 ml) la -78 °C și agitarea a fost continuată timp de 90 min. CO₂ a fost barbotat prin amestec timp de 20 min cu agitare la -78 °C, apoi a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 15 min. Amestecul de reacție a fost ajustat la pH=1 cu HCl și amestecul a fost diluat cu apă și extras cu DCM (500 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 100/1 până la 30/1) pentru a se obține compusul din titlu (8,0 g, 66%) ca un ulei incolor. LCMS-D: R_t 2,12 min; *m/z* 248,9/250,9 [M+H]⁺.

b) 3-brom-6-fluor-2-metoxibenzoamidă 146

Un amestec de acid 3-brom-6-fluor-2-metoxibenzoic 145 (8,0 g, 32,1 mmol) și SOCl₂ (30 ml) a fost încălzit la 85 °C timp de 3 h. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost dizolvat în DCM (5 ml) și adăugat la concentrat. NH₄OH (20 ml) la 0°C prin picurare. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei, agitat timp de 20 min, apoi extras cu DCM (50 ml × 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 1/1) pentru a se obține compusul din titlu (6,8 g, 80%) ca un solid alb. LCMS-E: R_t 2,24 min; *m/z* 247,8/249,8 [M+H]⁺.

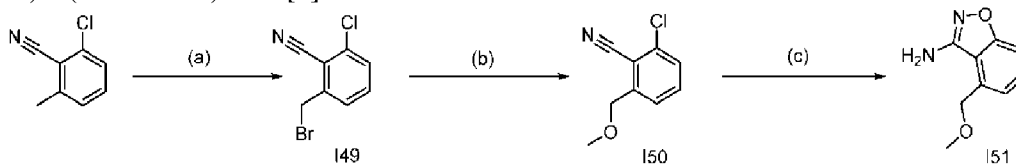
c) 3-brom-6-fluor-2-metoxibenzonitril 147

Un amestec de 3-brom-6-fluor-2-metoxibenzoamidă 146 (6,8 g, 25,6 mmol) și SOCl₂ (30 ml) a fost încălzit la 80 °C peste noapte, apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost împărțit între apă și EtOAc, fazele au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter Pet./EtOAc = 100/1 până la 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (3,5 g, 55%) ca un ulei incolor, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

d) 5-bromo-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină 148

La o soluție de acid acetohidroxamic (3,4 g, 45,7 mmol) în DMF (150 ml) la 0 °C sub N₂ a fost adăugat *t*-BuOK (5,1 g, 45,7 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 90 min. S-a adăugat apoi o soluție de 3-brom-6-fluor-2-metoxibenzonitril 147 (3,5 g, 15,2 mmol) în DMF (30 ml) și amestecul a fost încălzit la 70°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (1000 ml) și spălat cu apă (x 3), saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (3,2 g, 86%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,24 min; *m/z* 243,0/244,9 [M+H]⁺.

xx) 4-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină 151



a) 2-(Bromometil)-6-clorobenzonitril 149

Un amestec de 2-clor-6-metilbenzonitril (2,0 g, 13,2 mmol), NBS (2,5 g, 13,8 mmol) și AIBN (660 mg, 4,0 mmol) în CCl₄ (60 ml) a fost încălzit la 85 °C sub N₂ peste noapte. Amestecul a fost

concentrat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 50/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,7 g, 37%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

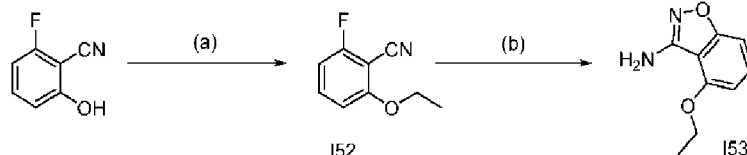
b) 2-Clor-6-(metoximetil)benzonitril I50

Sodiu metalic (115 mg, 4,8 mmol) a fost dizolvat în MeOH (5 ml) și THF (5 ml) și amestecul a fost agitat la RT timp de 20 min. S-a adăugat apoi 2-(bromometil)-6-clorobenzonitril I49 (560 mg, 2,4 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 5 h. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1) pentru a se obține compusul din titlu (340 mg, 77%) sub forma unui ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75 - 7,70 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

c) 4-(Metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I51

La o soluție de acid acetohidroxamic (422 mg, 5,6 mmol) în DMF (25 ml) la -78 °C sub N_2 a fost adăugat *t*-BuOK (630 mg, 5,6 mmol) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-clor-6-(metoximetil)benzonitril I50 (340 mg, 1,9 mmol) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte, apoi încălzit la 85°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (70 ml) și extras cu EtOAc (100 ml x 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (200 ml x 3), uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter Pet./EtOA = 5/1 până la 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (105 mg, 31%) sub forma unui ulei galben deschis. LCMS-D: R_t 1,57 min; m/z 179,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

xxi) 4-Etoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I53



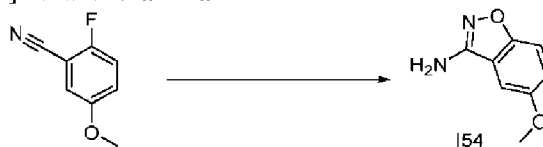
a) 2-Etoxi-6-fluorobenzonitril I52

Un amestec de 2-fluor-6-hidroxibenzonitril (2,0 g, 14,6 mmol), K_2CO_3 (6,04 g, 43,8 mmol) și brometan (2,38 g, 21,9 mmol) în DMF (4 ml) s-au agitat la RT sub N_2 peste noapte. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (300 ml), spălat cu apă (100 ml x 5), saramură, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,6 g, 67%) ca un solid alb. LCMS-E: R_t 5,24 min; m/z 166,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 4-Etoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I53

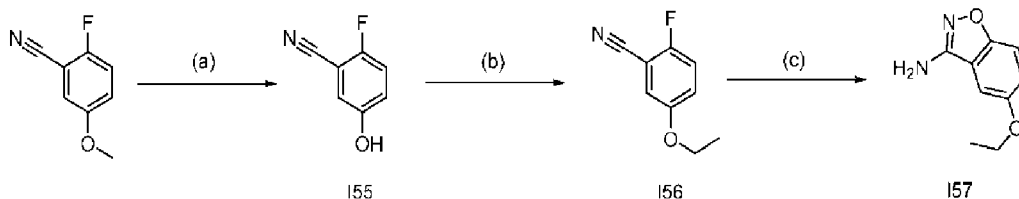
La o soluție de acid acetohidroxamic (2,18 g, 29 mmol) în DMF (40 ml) la 0 °C sub N_2 a fost adăugat *t*-BuOK (3,26 g, 29 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-etoxi-6-fluorobenzonitril I52 (1,6 g, 9,7 mmol) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu DCM (80 ml), spălat cu apă (60 ml x 4), uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (240 mg, 15%) ca un solid alb. LCMS-E: R_t 5,05 min; m/z 179,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

xxii) 5-Metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I54



La o soluție de acid acetohidroxamic (1,49 mg, 19,8 mmol) în DMF (35 ml) la 0 °C sub N_2 a fost adăugat *t*-BuOK (2,23 mg, 19,8 mmol) și amestecul a fost încălzit la 30 °C timp de 1 h. S-a adăugat apoi o soluție de 2-fluor-5-metoxibenzonitril (1,0 g, 6,6 mmol) în DMF (5 ml) și amestecul a fost încălzit la 30°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (70 ml) și extras cu EtOAc (100 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (200 ml x 3) apoi uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (110 mg, 11%) sub formă de solid galben, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

xxiii) 5-Etoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I57



a) 2-Fluor-5-hidroxibenzonitril I55

Un amestec de 2-fluor-5-metoxibenzonitril (1,7 g, 1,2 mmol) și piridină·HCl (17 g) a fost încălzit la 80 °C sub N₂ timp de 5 h, apoi diluat cu DCM (40 ml) și spălat cu HCl 2 M aq. (8 ml) și apă (2 × 40 ml). Stratul organic a fost extras cu soluție apoasă de K₂CO₃ (50 ml × 2) și extractele apoase combinate au fost spălate cu DCM (70 ml × 2), apoi ajustate la pH 3-4 cu HCl 2 M aq. și extrase cu DCM (80 ml × 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (430 mg, 28%) ca un solid alb murdar, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

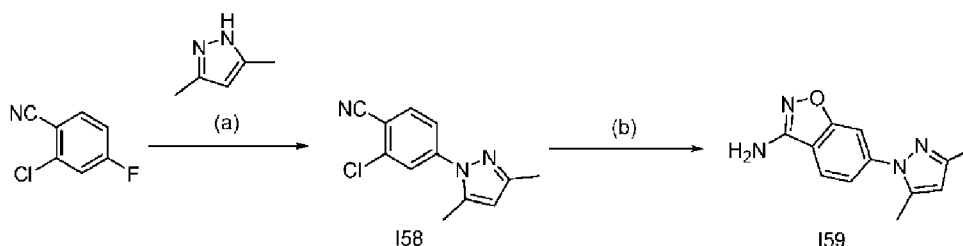
b) 5-Etoxi-2-fluorobenzonitril I56

La o soluție de 2-fluor-5-hidroxibenzonitril I55 (430 mg, 3,1 mmol) în DMF (15 ml) s-a adăugat K₂CO₃ (1,3 g, 9,4 mmol) și amestecul a fost agitat la RT sub N₂ timp de 30 min. S-a adăugat apoi brometan (512 mg, 4,7 mmol) și agitarea a fost continuată la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (70 ml) și extras cu EtOAc (100 ml × 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (200 ml × 3), uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter pet./EtOAc = 30/1 până la 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (480 mg, 92%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,44 min; m/z 166,0 [M+H]⁺ 188,0 [M+Na]⁺.

c) 5-Etoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I57

La o soluție de acid acetohidroxamic (645 mg, 8,7 mmol) în DMF (35 ml) la 0 °C sub N₂ a fost adăugat t-BuOK (978 mg, 8,7 mmol) și amestecul a fost încălzit la 30 °C timp de 1 h. S-a adăugat apoi o soluție de 5-etoxi-2-fluorobenzonitril I56 (480 mg, 2,9 mmol) în DMF (5 ml) și amestecul a fost încălzit la 30°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (60 ml) și extras cu EtOAc (80 ml × 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (150 ml × 2), uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (400 mg, 77%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,02 min; m/z 179,1 [M+H]⁺.

xxiv) 6-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I59



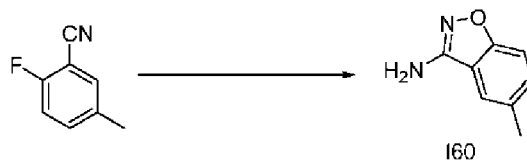
a) 2-Clor-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il) benzonitril I58

Un amestec de 3,5-dimetil-1H-pirazol (5 g, 0,052 mol), NaH (60% dispersie în ulei, 2,6 g, 0,065 mol) în DMF (50 ml) a fost agitat la RT timp de 1 h. S-a adăugat apoi o soluție de 2-clor-4-fluorobenzonitril (6,74 g, 0,043 mol) în DMF (50 ml) și agitarea a fost continuată la RT timp de 1 h. Reacția a fost stinsă cu apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractul organic a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (11,0 g, 92%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 2,58 min; m/z 232,1 [M+H]⁺.

b) 6-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I59

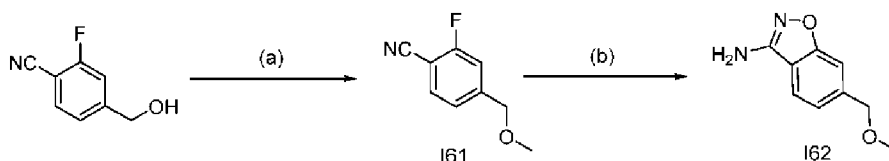
La o soluție de acid acetohidroxamic (972 mg, 12,9 mmol) în DMF (20 ml) la 0 °C sub N₂ a fost adăugat t-BuOK (1,45 g, 12,9 mmol) și amestecul a fost încălzit la 30°C timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-clor-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il) benzonitril I58 (1 g, 4,3 mmol) și amestecul a fost încălzit la 60°C timp de 5 h. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC preparativă (MeOH/DCM = 1/20) pentru a se obține compusul din titlu (150 mg, 15%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,22 min; m/z 229,1 [M+H]⁺.

xxv) 5-Metilbenzo[d]izoxazol-3-amină I60



La o soluție de acid acetohidroxamic (8,33 g, 0,11 mol) în DMF (200 ml) s-a adăugat *t*-BuOK (12,5 g, 0,11 mol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-5-metilbenzonitril (5 g, 0,37 mol) și amestecul a fost încălzit la 60°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat printr-o cromatografie pe silicagel (DCM/MeOH = 200/1 până la 50/1) pentru a se obține compusul din titlu (3,0 g, 55%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 1,75 min, m/z 149,0 $[M+H]^+$.

xxvi) 6-(Metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I62



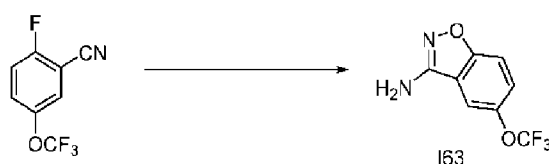
a) 2-Fluor-4-(metoximetil)benzonitril I61

[0311] Un amestec de Mel (2,0 g, 13,2 mmol) și NaH (60% suspensie în ulei, 790 mg, 19,8 mmol) în THF (50 ml) a fost agitat la 0 °C timp de 10 min, apoi s-a adăugat 2-fluor-4-(hidroximetil)benzonitril (2,0 g, 13,2 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 2 h. Reacția a fost stinsă cu apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractul organic a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,7 g, 78%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,01 min; m/z 166,0 $[M+H]^+$ 187,9 $[M+Na]^+$.

b) 6-(Metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I62

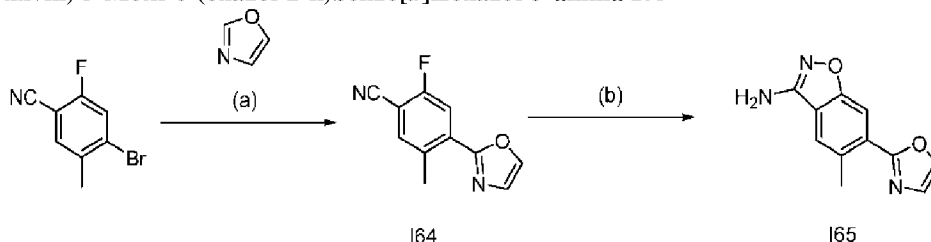
La o soluție de acid acetohidroxamic (1,5 g, 9,1 mmol) în DMF (50 ml) s-a adăugat *t*-BuOK (3,06 g, 27,2 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-4-(metoximetil)benzonitril I61 (1,5 g, 9,1 mmol) și amestecul a fost încălzit la 40°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 10/1) pentru a se obține compusul din titlu (1 g, 62%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 0,95 min, m/z 179,0 $[M+H]^+$.

xxvii) 5-(Trifluormetoxi)benzo[d]izoxazol-3-amină I63



La o soluție de acid acetohidroxamic (2,2 g, 0,029 mol) în DMF (50 ml) s-a adăugat *t*-BuOK (3,28 g, 0,029 mol) și amestecul a fost agitat RT timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-5-(trifluormetoxi)benzonitril (2 g, 9,75 mmol) și amestecul a fost încălzit la 60°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (1,6 g, 75%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 2,43 min; m/z 219,0 $[M+H]^+$.

xxviii) 5-Metil-6-(oxazol-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I65



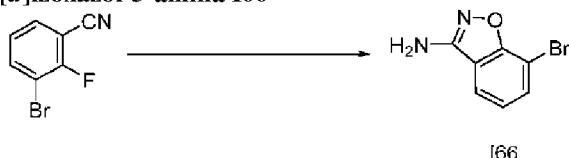
a) 2-Fluor-5-metil-4-(oxazol-2-il)benzonitril I64

La o soluție de oxazol (90 mg, 1,31 mmol) în THF (10 ml) la -70 °C sub N₂ s-a adăugat *n*-BuLi (soluție 2,5 M în hexan, 1,1 ml, 2,66 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 10 min. S-a adăugat ZnCl₂ solidă (380 mg, 2,79 mmol) și amestecul s-a lăsat să se încălzească la RT. S-a adăugat 4-brom-2-fluor-5-metilbenzonitril (200 mg, 0,93 mmol) și amestecul a fost încălzit la 60°C peste noapte. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter Pet./EtOAc 10/1) pentru a se obține compusul din titlu (50 mg, 27%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,51 min; *m/z* 203,0 [M+H]⁺.

b) 5-Metil-6-(oxazol-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I65

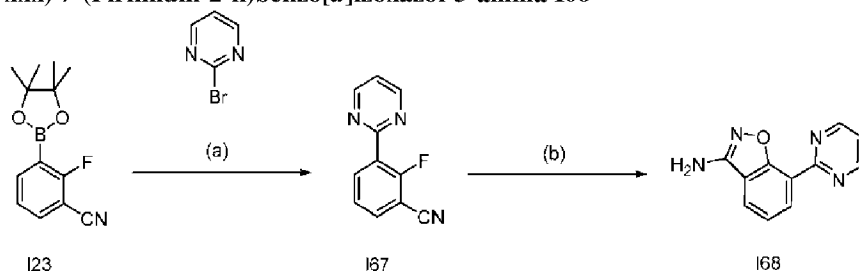
La o soluție de acid acetohidroxic (189 mg, 2,52 mmol) în DMF (10 ml) la 0 °C sub N₂ a fost adăugat *t*-BuOK (377 mg, 3,26 mmol) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-5-metil-4-(oxazol-2-il)benzonitril I64 (170 mg, 0,84 mmol) și amestecul a fost încălzit la 50°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC preparativă (DCM/MeOH = 10/1) pentru a se obține compusul din titlu (90 mg, 50%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,10 min; *m/z* 216,0 [M+H]⁺.

xxix) 7-Bromobenzo[d]izoxazol-3-amină I66



La o soluție de acid acetohidroxic (3,75 g, 0,05 mol) în DMF (60 ml) la 0 °C s-a adăugat *t*-BuOK (5,6 g, 0,05 mol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 1 h. O soluție de 3-brom-2-fluorobenzonitril (5,0 g, 0,025 mol) în DMF (90 ml) a fost apoi adăugată prin picurare și agitarea a fost continuată la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu DCM (300 ml), spălat cu apă (250 ml x 4), saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (4,0 g, 63%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,09 min, *m/z* 213,0/215,0 [M+H]⁺.

xxx) 7-(Pirimidin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I68



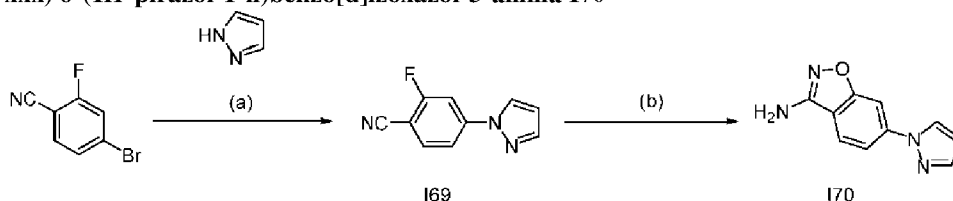
a) 2-Fluor-3-(pirimidin-2-il)benzonitril I67

Un amestec de 2-fluor-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitril I23 (1,5 g, 6,1 mmol), 2-bromopirimidină (1,9 g, 12,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,3 g, 1,8 mmol) și K₃PO₄ (6,5 g, 24,2 mmol) în apă (60 ml), toluen (60 ml) și *i*-PrOH (15 ml) a fost încălzit la 85 °C sub N₂ timp de 4 h. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (50 ml) și spălat cu apă (80 ml x 3). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat, concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 4/1) pentru a se obține compusul din titlu (450 mg, 38%) ca un solid galben deschis. LCMS-E: R_t 4,82 min; *m/z* 199,9 [M+H]⁺.

b) 7-(Pirimidin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I68

La o soluție de acid acetohidroxic (243 mg, 3,2 mmol) în DMF (15) la 0 °C sub N₂ a fost adăugat *t*-BuOK (363 mg, 3,2 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 1 h. O soluție de 2-fluor-3-(pirimidin-2-il)benzonitril I67 (400 mg, 1,6 mmol) în DMF (5 ml) a fost apoi adăugată prin picurare și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (80 ml) și spălat cu apă (60 ml x 3). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (230 mg, 67%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 0,80 min, *m/z* 213,1 [M+H]⁺.

xxx) 6-(1H-pirazol-1-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I70

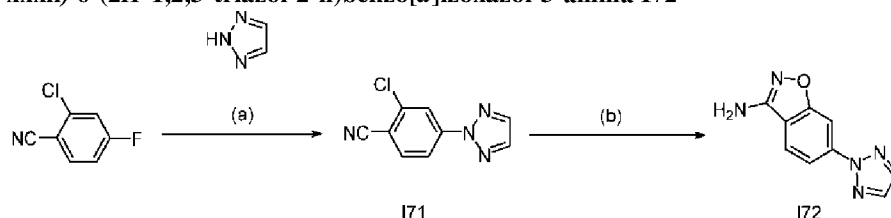


a) 2-Fluor-4-(1H-pirazol-1-il)benzonitril I69

Un amestec de 4-brom-2-fluorbenzonitril (400 mg, 2,0 mmol), 1H-pirazol (177 mg, 2,6 mmol), Cul (381 mg, 2,0 mmol), K₃PO₄ (849 mg, 4,0 mmol) și (1*S*,2*S*)-*N*¹,*N*²-dimetilciclohexan-1,2-diamină (28 mg, 0,2 mmol) în DMF (20 ml) a fost încălzită la 100 °C într-un cuptor cu microunde timp de 1 h. Amestecul a fost împărțit între EtOAc (200 ml) și apă (100 ml), straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă (x 3), saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (120 mg, 32%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,20 min, *m/z* 188,1 [M+H]⁺.

b) 6-(1H-pirazol-1-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I70

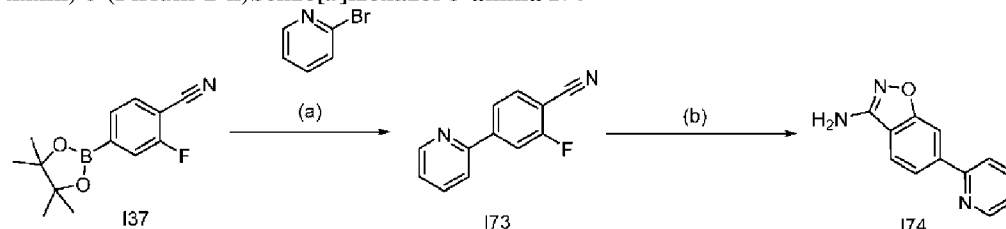
La o soluție de acid acetohidroxamic (215 mg, 2,9 mmol) în DMF (25 ml) la 0 °C s-a adăugat *t*-BuOK (322 mg, 2,9 mmol) și amestecul a fost încălzit la 30 °C timp de 2 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-4-(1H-pirazol-1-il)benzonitril I69 (120 mg, 0,64 mmol) și amestecul a fost încălzit la 30°C peste noapte. Amestecul a fost împărțit între EtOAc (100 ml) și apă (50 ml), straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă (x3), saramură, uscat pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (72 mg, 57%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

xxxii) 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I72**a) 2-Clor-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitril I71**

Un amestec de 2H-1,2,3-triazol (553 mg, 8,0 mmol) și NaH (60% dispersie în ulei, 192 mg, 4,8 mmol) în DMF (20 ml) au fost agitate la 0 °C timp de 30 min, s-a adăugat apoi o soluție de 2-clor-4-fluorbenzonitril (622 mg, 4,0 mmol) în DMF (10 ml). Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 2 h, apoi lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat timp de 2 h. Amestecul a fost împărțit între EtOAc (300 ml) și apă (100 ml), straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă (x 3), saramură, uscat pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (200 mg, 24%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 - 8,28 (m, 3H), 8,19 - 8,14 (m 2H).

b) 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I72

La o soluție de acid acetohidroxamic (221 mg, 2,9 mmol) în DMF (25 ml) la 0 °C s-a adăugat *t*-BuOK (330 mg, 2,9 mmol) și amestecul a fost încălzit la 30 °C timp de 2 h. S-a adăugat apoi 2-clor-4-(2H 1,2,3-triazol-2-il)benzonitril I71 (200 mg, 0,98 mmol) și amestecul a fost încălzit la 30°C peste noapte. Amestecul a fost împărțit între EtOAc (100 ml) și apă (50 ml), straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă (x 3), saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (90 mg, 46%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 1,93 min, *m/z* 202,1 [M+H]⁺.

xxxiii) 6-(Piridin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I74**a) 2-Fluor-4-(piridin-2-il)benzonitril I73**

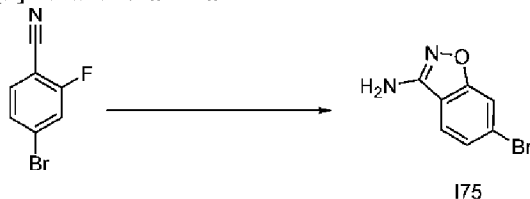
Un amestec de 2-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitril I37 (494 mg, 2,0 mmol), 2-bromopiridină (948 mg, 6,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (293 mg, 0,4 mmol) și K₃PO₄·3H₂O (2,66 g, 10,0 mmol) în H₂O (40 ml), toluen (40 ml) și *i*-PrOH (10 ml) a fost încălzit la 85 °C sub N₂ timp de 4 h. Amestecul a fost împărțit între EtOAc (200 ml) și apă (30 ml), straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul

a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 30/1 până la 10/1) pentru a se obține compusul din titlu (190 mg, 48%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,32 min; m/z 199,1 $[M+H]^+$.

b) 6-(Piridin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I74

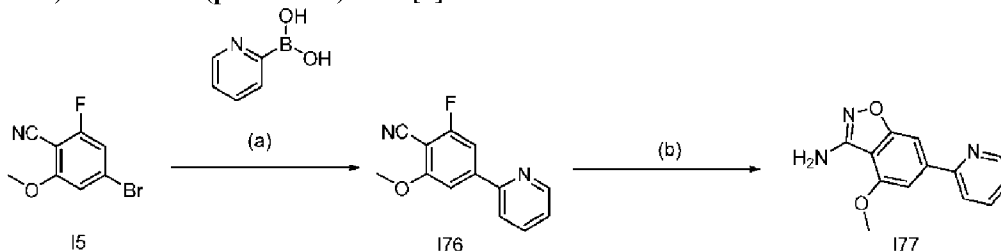
La o soluție de acid acetohidroxic (216 mg, 2,88 mmol) în DMF (50 ml) la 0 °C s-a adăugat *t*-BuOK (323 mg, 2,88 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 1 h. S-a adăugat apoi o soluție de 2-fluor-4-(piridin-2-il)benzonitril I73 (190 mg, 0,96 mmol) în DMF (10 ml) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost împărțit între EtOAc (200 ml) și apă (50 ml), straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă (50 ml x 3), saramură, uscat pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 100/0 până la 100/1) pentru a se obține compusul din titlu (105 mg, 52%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 0,83 min; m/z 212,1 $[M+H]^+$.

xxxiv) 6-Bromobenzo[d]izoxazol-3-amină I75



La o soluție de acid acetohidroxic (13,7 g, 182 mmol) în DMF (60 ml) la 0 °C s-a adăugat *t*-BuOK (20,5 g, 182 mmol) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 h. S-a adăugat apoi o soluție de 4-brom-2-fluorobenzonitril (12,2 g, 60,8 mmol) în DMF (30 ml) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost împărțit între EtOAc (500 ml) și apă (200 ml), straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă (x 2), saramură, uscat pe Na_2SO_4 anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 30/1) pentru a se obține compusul din titlu (8,1 g, 63%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,34 min; m/z 213,0 $[M+H]^+$.

xxxv) 4-Metoxi-6-(piridin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I77



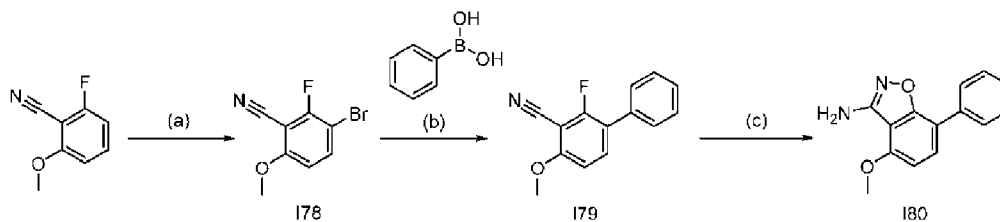
a) 2-Fluor-6-metoxi-4-(piridin-2-il)benzonitril I76

Un amestec de 4-brom-2-fluor-6-metoxibenzonitril I5 (244 mg, 1,06 mmol), acid piridin-2-ilboronic (195 mg, 1,59 mmol), CuCl (105 mg, 1,06 mmol), Pd (OAc)₂ (24 mg, 0,106 mmol), XPhos (100 mg, 0,212 mmol) și Cs_2CO_3 (1,38 g, 4,24 mmol) în DMF (10,6 ml) a fost încălzit sub atmosferă de azot într-un tub etanș de 20 ml la 100 °C timp de 16 h. Reacția s-a repetat încă de trei ori pe aceeași scară și cele patru reacții s-au stins cu NH_4Cl aq saturat combinat și extras cu EtOAc (80 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 10/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (190 mg, 20%) ca un solid galben. LCMS-C: R_t 2,13 min; m/z 229,0 $[M+H]^+$.

b) 4-Metoxi-6-(piridin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I77

La o soluție de acid acetohidroxic (178 mg, 2,37 mmol) în DMF anhidru (20 ml) la 0 °C s-a adăugat *tert*-butoxid de potasiu (266 mg, 2,37 mmol) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-6-metoxi-4-(piridin-2-il)benzonitril I76 (180 mg, 0,79 mmol) și amestecul a fost încălzit la 40°C peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 200/1 până la 100/1 până la 60/1) pentru a se obține compusul din titlu (70 mg, 37%) ca un solid galben. LCMS-C: R_t 0,52 min; m/z 242,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 - 8,68 (m, 1 H), 8,14 - 8,09 (m, 1 H), 7,95 - 7,88 (m, 1 H), 7,70 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,44 - 7,38 (m, 1 H), 6,01 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

xxxvi) 4-Metoxi-7-fenilbenzo[d]izoxazol-3-amină I80



a) 3-Brom-2-fluor-6-metoxibenzonitril 178

O soluție de Br₂ (507 mg, 3,2 mmol) în CCl₄ (4,0 ml) a fost adăugată la o soluție de 2-fluor-6-metoxibenzonitril (480 mg, 3,2 mmol) și Fe (8,0 mg, 0,1 mmol) în CCl₄ (4,0 ml) la -10 °C pe o perioadă de 30 min și apoi amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat peste noapte. Amestecul a fost împărțit între apă și EtOAc, straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu o soluție apoasă saturată de Na₂SO₃ (x 2), saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate pentru a se obține compusul din titlu (580 mg, 80%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 2,12 min; m/z 229,9 [M+H]⁺.

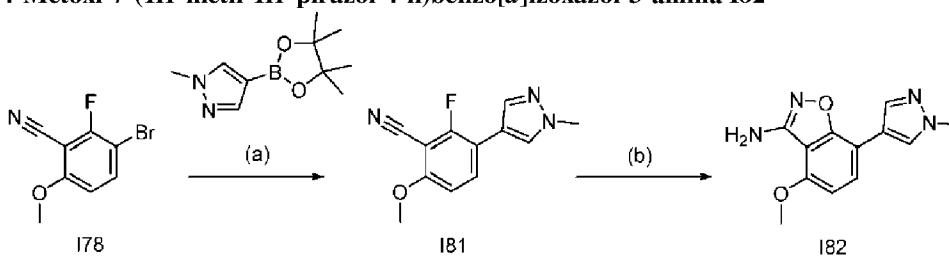
b) 2-Fluor-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonitril 179

La o soluție de 3-brom-2-fluor-6-metoxibenzonitril 178 (600 mg, 2,6 mmol), acid fenilboronic (636 mg, 5,2 mmol) și Na₂CO₃ (829 mg, 7,8 mmol) în 1,4-dioxan (40 ml) și apă (10 ml) sub N₂ a fost adăugat Pd(PPh₃)₄ (300 mg, 0,26 mmol) și amestecul a fost încălzit la 100 °C peste noapte. Amestecul a fost împărțit între apă și EtOAc, straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 10/1 până la 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (538 mg, 90%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 2,43 min; m/z 228,0 [M+H]⁺.

c) 4-Metoxi-7-fenilbenzo(d)izoxazol-3-amină 180

La o soluție de acid acetohidroxamic (533 mg, 7,11 mmol) în DMF anhidru (30 ml) la RT s-a adăugat *terț*-butoxid de potasiu (797 mg, 7,11 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonitril 179 (538 mg, 2,37 mmol) și amestecul a fost încălzit la 60°C peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (30 ml x 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 10/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (413 mg, 72%) sub forma unui solid portocaliu. LCMS-C: R_t 1,33 min; m/z 209,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 - 7,79 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 1 H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3H).

xxxvii) 4-Metoxi-7-(1H-metil-1H-pirazol-4-il)benzo(d)izoxazol-3-amină 182



a) 2-Fluor-6-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzonitril 181

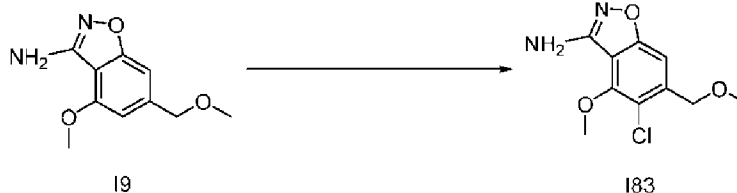
La o soluție de 3-brom-2-fluor-6-metoxibenzonitril 178 (720 mg, 3,31 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,30 g, 6,26 mmol) și Na₂CO₃ (995 mg, 9,39 mmol) în 1,4-dioxan (50 ml) și apă (10 ml) sub N₂ a fost adăugat Pd(PPh₃)₄ (358 mg, 0,30 mmol) și amestecul a fost încălzit la 100 °C peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 100/1) pentru a se obține compusul din titlu (485 mg, 63%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 1,26 min; m/z 232,0 [M+H]⁺.

b) 4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo(d)izoxazol-3-amină 182

La o soluție de acid acetohidroxamic (474 mg, 6,24 mmol) în DMF anhidru (20 ml) la temperatura camerei s-a adăugat *terț*-butoxid de potasiu (700 mg, 6,24 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-6-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzonitril 181 (485 mg, 2,04 mmol) și amestecul a fost încălzit la 60°C peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (30 ml x 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH =

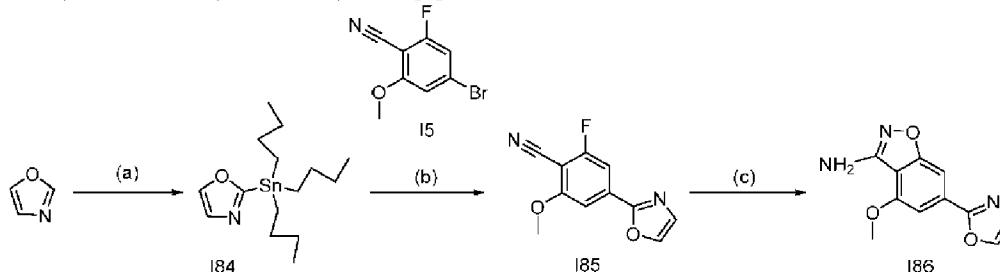
50/1) pentru a se obține compusul din titlu (225 mg, 45%) ca un solid galben. LCMS-C: R_t 0,46 min; m/z 245,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,00 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

xxxviii) 5-Clor-4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I83



La o soluție de 4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I9 (300 mg, 1,4 mmol) în DMF (10 ml) s-a adăugat NCS (192 mg, 1,4 mmol) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 2 h. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (100 ml) și spălat cu H₂O (40 ml × 3). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 7/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (190 mg, 54%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 1,21 min; m/z 242,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,32 (s, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

xxxix) 4-metoxi-6-(oxazol-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I86



a) 2-(Tributilstani)oxazol I84

La o soluție de oxazol (500 mg, 7,25 mmol) în THF (15 ml) la -78 °C sub N₂ a fost adăugat *n*-BuLi (soluție 2,5 M în hexani, 2,9 ml, 7,32 mmol) prin picurare și amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 30 min. S-a adăugat apoi tributilclorostanan (1,96 ml, 7,25 mmol) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat timp de 1 h. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în hexani (50 ml). Precipitatul rezultat a fost îndepărtat prin filtrare și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (2,0 g, 77%) sub formă de ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 6H), 1,31 - 1,26 (m, 6H), 1,16 - 1,10 (m, 6H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

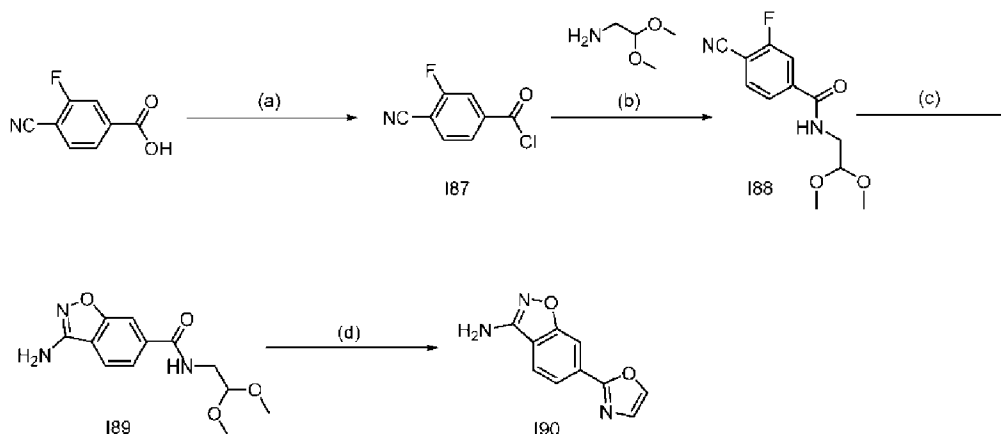
b) 2-Fluor-6-metoxi-4-(oxazol-2-il)benzonitril I85

La o soluție de 4-brom-2-fluor-6-metoxibenzonitril I5 (305 mg, 1,33 mmol) în 1,4-dioxan (25 ml) s-a adăugat 2-(tributilstani)oxazol I84 (1,43 g, 3,98 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (154 mg, 0,133 mmol) și amestecul a fost încălzit la 90°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc= 8/1) pentru a se obține compusul din titlu (370 mg, 96%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 1,86 min; m/z 218,9 $[M+H]^+$.

c) 4-Metoxi-6-(oxazol-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I86

La o soluție de acid acetohidroxic (382 mg, 5,09 mmol) în DMF (25 ml) la 0 °C s-a adăugat terț-butoxid de potasiu (570 mg, 5,09 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-6-metoxi-4-(oxazol-2-il)benzonitril I85 (370 mg, 1,7 mmol) și amestecul a fost încălzit la 60°C timp de 2 h. Amestecul a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat pentru a se obține compusul din titlu (100 mg, 26%) ca un solid galben. LCMS-C: R_t 0,57 min; m/z 232,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,29 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

xl) 6-(Oxazol-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I90



a) Clorură de 4-ciano-3-fluorobenzoil 187

La o soluție de acid 4-ciano-3-fluorobenzoic (1,0 g, 6,1 mmol) în DCM (20 ml) la 0 °C s-a adăugat DMF (0,1 ml) și clorură de oxalil (1,86 g, 12,1 mmol) prin picurare și amestecul s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (1,2 g) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

b) 4-Ciano-N-(2,2-dimetoxietil)-3-fluorobenzamidă 188

La o soluție de clorură de 4-ciano-3-fluorobenzoil 187 (1,1 g, 6,06 mmol) și Et₃N (1,84 g, 18 mmol) în DCM (20 ml) la 0°C s-a adăugat 2,2-dimetoxietanamină (955 mg, 9,1 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 2 h. Amestecul a fost turnat în apă și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost spălat cu apă și saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 1/1, v/v) pentru a se obține compusul din titlu (1,2 g, 78%) sub forma unui solid alb. LCMS-D: R_t 1,55 min, m/z 274,9 [M+Na]⁺.

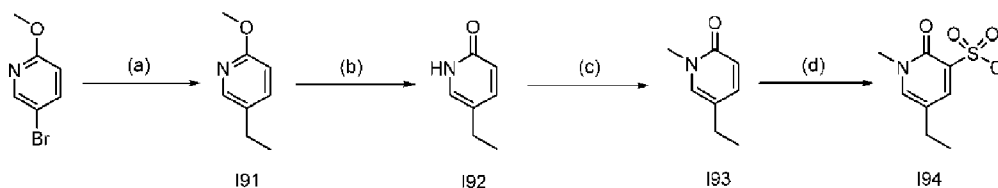
c) 3-Amino-N-(2,2-dimetoxietil)benzo[d]izoxazol-6-carboxamidă 189

La o soluție de acid acetohidroxamic (448 mg, 5,95 mmol) în DMF (30 ml) la 0°C s-a adăugat t BuOK (889 mg, 7,92 mmol) în porțiuni și amestecul a fost agitat timp de 1 h. S-a adăugat apoi 4-ciano-N-(2,2-dimetoxietil)-3-fluorobenzamidă 188 (500 mg, 1,98 mmol) și amestecul a fost încălzit la 40°C peste noapte. Amestecul a fost turnat în apă și extras cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu apă și saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 1/1, v/v) pentru a se obține compusul din titlu (380 mg, 72%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 0,59 min, m/z 287,9 [M+Na]⁺.

d) 6-(Oxazol-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină 190

Un amestec de 3-amino-N-(2,2-dimetoxietil)benzo[d]izoxazol-6-carboxamidă 189 (240 mg, 0,9 mmol) și P₂O₅ (193 mg, 1,36 mmol) în acid metansulfonic (10 ml) a fost încălzit la 150 °C sub iradiere cu microunde timp de 30 min. Amestecul a fost turnat în apă, alcalinizat cu KOH apos și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH = 10/1, v/v) pentru a se obține compusul din titlu (50 mg, 28%) ca solid. LCMS-D: R_t 1,57 min, m/z 201,9 [M+H]⁺.

xli) Clorură de 5-etil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-sulfonil 194



a) 5-Etil-2-metoxipiridină 191

La o soluție de 5-brom-2-metoxipiridină (10,2 g, 54,25 mmol) în THF (200 ml) la -78 °C sub N₂ a fost adăugat n-BuLi (soluție 2,5 M în hexan, 24,0 ml, 60,0 mmol) prin picurare și amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 1,5 h. S-a adăugat apoi prin picurare lodoetan (12,7 g, 81,4 mmol) și amestecul a

fost agitat la -78°C timp de 20 min, apoi încălzit la RT și agitat timp de 30 min. Reacția a fost stinsă cu apă (5 ml) și solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în DCM, spălat cu apă, saramură, uscat pe Na_2SO_4 anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (2,8 g, 38%) sub forma unui ulei incolor. LCMS-D: R_t 1,80 min; m/z 138,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) 5-etilpiridin-2(1H)-onă I92

O soluție de 5-etil-2-metoxipiridină I91 (1,6 g, 11,66 mmol) în HCl conc. (30 ml) a fost încălzită la 100°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (800 mg, 56%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

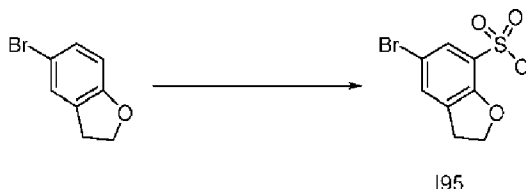
c) 5-etil-1-metilpiridin-2(1H)-onă I93

Un amestec de 5-etilpiridin-2(1H)-onă I92 (800 mg, 6,5 mmol), K_2CO_3 (1,8 g, 13 mmol) și iodmetan (1,85 g, 13 mmol) în MeOH (20 ml) a fost încălzit la 50°C sub N_2 peste noapte. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă și reziduul a fost dizolvat în DCM (100 ml), spălat cu apă, saramură, uscat pe Na_2SO_4 anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 40/1) pentru a se obține compusul din titlu (500 mg, 56%) ca un ulei incolor. LCMS-D: R_t 0,68 min; m/z 138,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) Clorura de 5-etil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-sulfonil I94

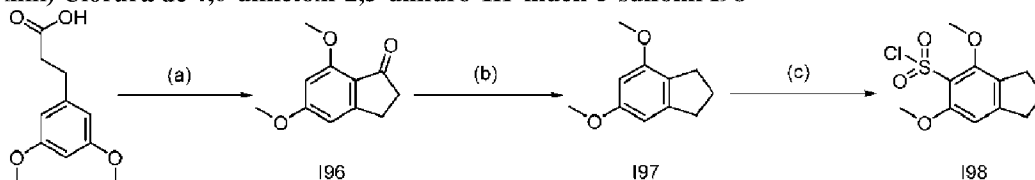
Un amestec de acid clorosulfonic (6 ml) și 5-etil-1-metilpiridin-2(1H)-onă I93 (0,6 g, 4,37 mmol) a fost încălzit la 150°C sub N_2 timp de 3 h, apoi lăsat să se răcească la temperatura camerei și turnat pe gheață (100 g). Amestecul a fost extras cu DCM (50 ml $\times$ 3) și extractele organice combinate au fost spălate de două ori cu apă rece ca gheața, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 100/1 până la 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (200 mg, 12%) ca un solid galben. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,39 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-D: R_t 1,58 min; m/z 236,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

xlii) Clorură de 5-brom-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonil I95



S-a adăugat lent 5-brom-2,3-dihidrobenzofuran (2,0 g, 10 mmol) la acid clorosulfonic (6 ml) la -5°C și amestecul a fost agitat la -5°C timp de 30 min. Amestecul a fost turnat în apă rece cu gheața (100 ml) și extras cu EtOAc (180 ml $\times$ 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (250 ml $\times$ 3), uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 15/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,45 g, 48 %) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 3,35 (m, 2H). LCMS-D: R_t 2,74 min; m/z 318,8/320,8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

xliii) Clorură de 4,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonil I98



a) 5,7-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-onă I96

Un amestec de acid 3-(3,5-dimetoxifenil)propanoic (5 g, 23,8 mmol) și acid metansulfonic (24 ml) a fost încălzit la 90°C timp de 10 min, apoi a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și turnat în apă. Amestecul a fost ajustat la pH 9 cu 10 M KOH aq. și extras cu EtOAc ($\times$ 5). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune

redușă pentru a se obține compusul din titlu (3,5 g, 76%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 1,76 min; m/z 193,1 $[M+H]^+$.

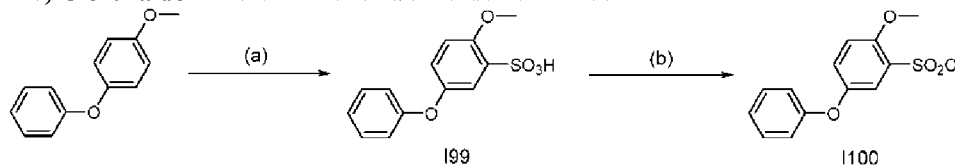
b) 4,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden I97

Un amestec de 5,7-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-onă I96 (3,0 g, 15,6 mmol) și trietilsilan (7,3 g, 62,4 mmol) în TFA (20 ml) a fost agitat la RT sub N_2 timp de 11 h. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (2,0 g, 72%) sub forma unui solid alb. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,42 (s, 1H), 6,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 2H).

c) clorură de 4,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonil I98

La o soluție de 4,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden I97 (1 g, 5,6 mmol) și TMEDA (0,72 g, 6,17 mmol) în n-hexan (20 ml) la $-70^\circ C$ s-a adăugat *n*-BuLi (2,5 M în hexan, 2,5 ml, 6,17 mmol) prin picurare și amestecul a fost lăsat să se încălzească la $0^\circ C$ și agitat timp de 2 h. Amestecul a fost apoi răcit din nou la $-65^\circ C$, barbotat cu SO_2 gazos timp de 20 min, apoi lăsat să se încălzească încet la $10^\circ C$. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu dietil eter uscat. Solidul a fost suspendat în n-hexan (20 ml), răcit la $0^\circ C$ și s-a adăugat SO_2Cl_2 (0,83 g, 6,2 mmol) prin picurare. Amestecul a fost agitat la $0^\circ C$ sub N_2 timp de 1 h, apoi a fost filtrat. Turta de filtrare a fost dizolvată în dietil eter și spălată cu apă, saramură, uscată pe Na_2SO_4 anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (550 mg, 35%) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,72 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,96 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 2,18 - 2,08 (m, 2H).

xliv) Clorură de 2-metoxi-5-fenoxibenzensulfonil I100



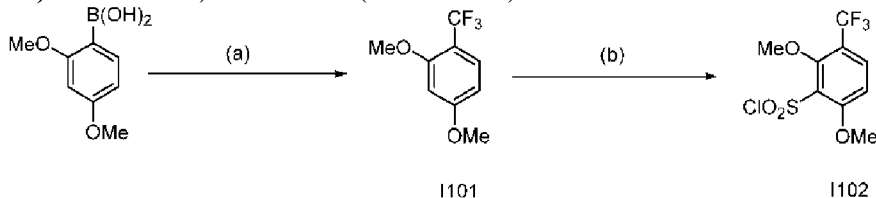
a) Acid 2-metoxi-5-fenoxibenzensulfonic I99

La o soluție de 1-metoxi-4-fenoxibenzen (2 g, 10 mmol) în DCM (15 ml) la $0^\circ C$ s-a adăugat prin picurare o soluție de acid clorosulfonic (0,35 ml) în DCM (10 ml) și amestecul a fost agitat la $0^\circ C$ timp de 15 min. Amestecul a fost turnat lent în apă rece ca gheața (100 ml) și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost clătit cu DCM (100 ml x 2) și uscat pentru a se obține compusul din titlu (560 mg, 40%) ca un solid alb murdar. LCMS-D: R_t 0,62 min; m/z 281,0 $[M+H]^+$.

b) Clorura de 2-metoxi-5-fenoxibenzensulfonil I100

Un amestec de acid 2-metoxi-5-fenoxibenzensulfonic I99 (250 mg, 0,9 mmol) și PCl_5 (284 mg, 1,3 mmol) în $POCl_3$ (3 ml) a fost încălzit la $90^\circ C$ sub N_2 timp de 1 h. Amestecul a fost apoi adăugat lent la apă rece ca gheața (20 ml) și extras cu DCM (15 ml x 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (51 mg, 18%) sub formă de ulei galben. LCMS-D: R_t 2,72 min; m/z 295,0 $[M-CI+OCH_3+Na]^+$, 317,0 $[M-CI+OCH_3+Na]^+$.

xlv) Clorură de 2,6-dimetoxi-3-(trifluormetil)benzensulfonil I102



a) 2,4-Dimetoxi-1-(trifluormetil)benzen I101

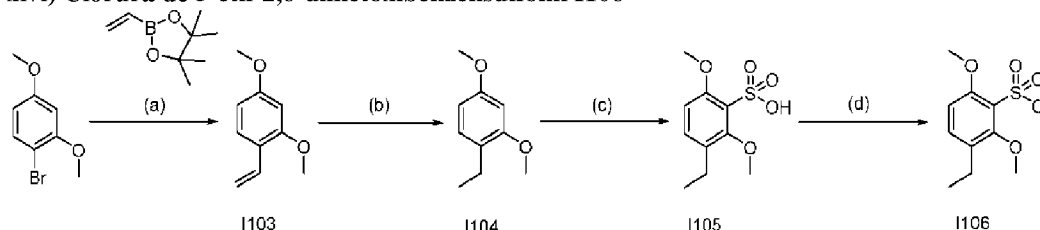
La un amestec de acid (2,4-dimetoxifenil)boronic (3,0 g, 16,5 mmol), CF_3SO_2Na (18,0 g, 115,4 mmol), $Cu(OAc)_2$ (748 mg, 4,1 mmol), imidazol (281 mg, 4,1 mmol), 2,4,6-colidină (3,0 g, 33,0 mmol) și NH_4Cl (11,3 g, 206,0 mmol) în apă (16,5 ml) și DCM (100 ml) la $0^\circ C$ s-a adăugat *t*-BuOOH (3,6 ml, 4,1 mmol) prin picurare și amestecul a fost agitat la RT timp de 16 h. Straturile au fost apoi separate și stratul apos a fost extras cu DCM. Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și

concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Pet. eter) pentru a se obține compusul din titlu (900 mg, 27%) sub formă de ulei. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 - 7,36 (m, 1H), 6,45 - 6,37 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

b) Clorură de 2,6-dimetoxi-3-(trifluormetil)benzensulfonil I102

La o soluție de 2,4-dimetoxi-1-(trifluormetil)benzen I101 (1,5 g, 7,3 mmol) și TMEDA (0,93 g, 8,0 mmol) în n-hexan (30 ml) la -78°C sub N_2 s-a adăugat n-BuLi (2,5 M în hexan, 3,2 ml, 8,0 mmol) prin picurare și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 h. Gazul SO_2 a fost apoi barbotat prin amestecare la -78°C timp de 20 min și apoi lăsat să se încălzească la 0°C și a fost agitat timp de 1 h. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu hexan. Turta de filtrare a fost suspendată în n-hexan (30 ml), răcită la 0°C și SO_2Cl_2 (1,1 g, 8,0 mmol) s-a adăugat prin picurare. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 h și solidele au fost colectate prin filtrare și spălate cu n-hexan rece. Turta de filtrare a fost dizolvată în eter și spălată cu apă. Faza apoasă a fost extrasă cu eter și straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,5 g, 68%) ca un solid galben. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 - 7,84 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,04 (s, 3H).

xlvi) Clorură de 3-etil-2,6-dimetoxibenzensulfonil I106



a) 2,4-dimetoxi-1-vinilbenzen I103

O suspensie de 1-brom-2,4-dimetoxibenzen (4,0 g, 18,4 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (3,4 g, 22,1 mmol), Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (753 mg, 0,92 mmol) și K_2CO_3 (7,6 g, 55,2 mmol) în 1,4-dioxan (40 ml) și apă (10 ml) a fost încălzit la 90°C sub N_2 peste noapte. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celită și clătit cu EtOAc. Filtratul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc (60 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Pet. eter) pentru a se obține compusul din titlu (2,6 g, 86%) ca un ulei galben. LCMS-D: R_t 2,28 min; m/z 165,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) Etil-2,4-dimetoxibenzen I104

La o soluție de 2,4-dimetoxi-1-vinilbenzen I103 (2,6 g, 15,8 mmol) în EtOAc (50 ml) s-a adăugat 10% Pd/C (300 mg) și amestecul a fost agitat la RT sub o atmosferă de H_2 peste noapte. Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare prin Celită și clătit cu EtOAc. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (2,0 g, 83%) sub formă de ulei galben. LCMS-D: R_t 2,39 min; m/z 167,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

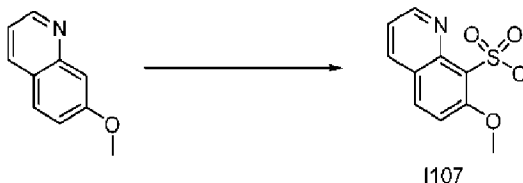
c) Acid 3-etil-2,6-dimetoxibenzensulfonic I105

Preparat din etil-2,4-dimetoxibenzen I104 conform procedurii descrise pentru clorura de 2,6-dimetoxibenzensulfonil I111. S-a găsit că produsul obținut este în principal acid 3-etil-2,6-dimetoxibenzensulfonic. LCMS-D: R_t 2,36 min; m/z 247,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) Clorura de 3-etil-2,6-dimetoxibenzensulfonil I106

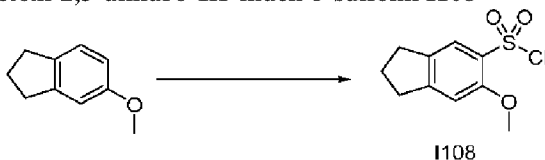
Un amestec de acid 3-etil-2,6-dimetoxibenzensulfonic I105 (300 mg, 1,22 mmol) și clorură de tionil (6 ml) a fost încălzit la 95°C timp de 3 h, apoi s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (322 mg, 100%) sub formă de ulei maro, care a fost folosit direct în etapa următoare.

xlvi) Clorură de 7-metoxichinolin-8-sulfonil I107



Acidul clorosulfonic (1,8 g, 15,7 mmol) a fost adăugat prin picurare la 7-metoxichinolină (500 mg, 3,14 mmol) la 0 °C și amestecul a fost încălzit la 100 °C timp de 1 h. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, turnat pe gheață și apoi neutralizat cu o soluție apoasă saturată de NaHCO₃. Amestecul a fost extras cu EtOAc (30 ml x 3) și extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (280 mg, 34%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 0,27 min; m/z 239,9 [M-Cl+H₂O]⁺

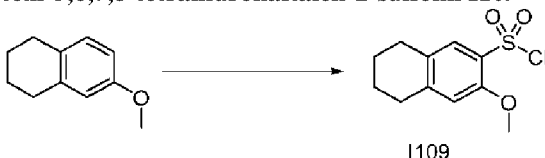
xlvi) clorură de 6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonil I108



I108

La o soluție de 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden (3,1 g, 20,9 mmol) în DCM (40 ml) la -5 °C sub N₂ s-a adăugat acid clorosulfonic (6,5 g, 62,8 mmol) prin picurare și amestecul a fost agitat la -5°C timp de 40 min. Reacția a fost stinsă cu apă cu gheață (20 ml) și amestecul a fost extras cu EtOAc (30 ml x 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (50 ml x 3), uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (3,1 g, 60%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 2H).

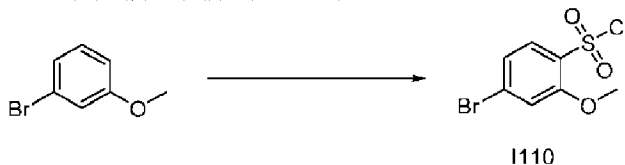
xlxi) Clorură de 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonil I109



I109

Preparat din 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalenă și clorosulfonic conform procedurii descrise pentru clorură de 6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonil I108 și utilizat direct în etapa următoare fără purificare.

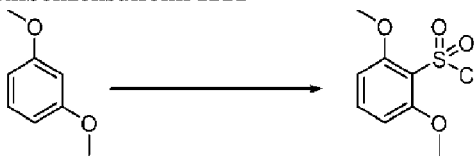
I) Clorura de 4-brom-2-metoxibenzensulfonil I110



I110

S-a adăugat lent 1-brom-3-metoxibenzen (15,0 g, 80 mmol) la acid clorosulfonic (16 ml) la -5°C și amestecul a fost agitat la -5°C timp de 5 min. Amestecul a fost turnat în apă rece ca gheața (50 ml) și extras cu EtOAc (80 ml x 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (150 ml x 3), uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter Pet./EtOAc = 50/1) pentru a se obține compusul din titlu (2,6 g, 17%) ca solid galben, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

li) Clorură de 2,6-dimetoxibenzensulfonil I111

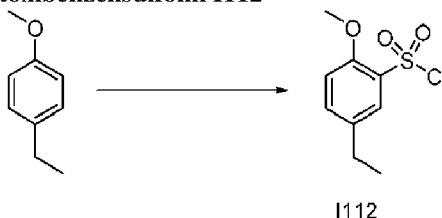


I111

La o soluție de 1,3-dimetoxibenzen (5,0 g, 36 mmol) și TMEDA (4,6 g, 39,8 mmol) în *n*-hexan (100 ml) la 0 °C sub N₂ a fost adăugat *n*-BuLi (soluție 2,5 M în hexani, 16,0 ml, 39,8 mmol) prin picurare, menținând în același timp temperatura internă de reacție sub 5 °C. Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 20 min, apoi răcit la -78 °C și barbotat cu SO₂ gazos timp de 20 min. Amestecul a fost apoi lăsat să se încălzească lent la 10°C și precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu dietil eter uscat. Solidul a fost suspendat în *n*-hexan (100 ml), răcit la 0 °C și o soluție de SO₂Cl₂ (4,9 g, 36 mmol) în *n*-hexan (20 ml) a fost adăugată prin picurare, menținând temperatura internă sub 3°C. Amestecul a

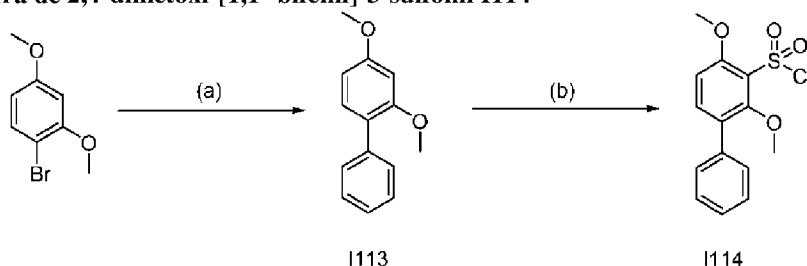
fost apoi agitat la 0 °C timp de 1 h și solidele au fost colectate prin filtrare și spălate la rece cu *n*-hexan. Solidele au fost apoi împărțite între dietil eter și apă, straturile au fost separate și stratul apos a fost extras în continuare cu dietil eter. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (4,0 g, 47%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 6H).

lii) Clorură de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil I112



S-a adăugat prin picurare 1-etil-4-metoxibenzen (5,0 g, 37 mmol) la acid clorosulfonic (20 ml) la 0 °C și amestecul a fost agitat la RT timp de 2 h, apoi s-a turnat pe gheață și s-a extras cu EtOAc (50 ml × 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 30/1) pentru a se obține compusul din titlu (4,6 g, 53%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,70 min; *m/z* 256,9 [M+Na]⁺.

liii) Clorură de 2,4-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-sulfonil I114



a) 2,4-dimetoxi-1,1'-bifenil I113

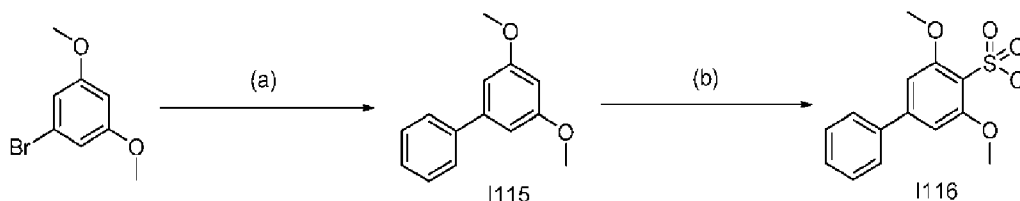
O suspensie de 1-brom-2,4-dimetoxibenzen (5,0 g, 23,0 mmol), acid fenilboronic (3,4 g, 27,6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,3 g, 1,15 mmol) și carbonat de potasiu (7,3 g, 69,0 mmol) în 1,4-dioxan (30 ml) și apă (6 ml) au fost încălzite la 90 °C sub N₂ timp de 16 h. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celită și spălat cu EtOAc. Filtratul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc (30 ml × 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 10/1) pentru a se obține compusul din titlu (2,8 g, 57%) sub formă de ulei galben. LCMS-D: R_t 2,46 min; *m/z* 215,0 [M+H]⁺.

b) Clorură de 2,4-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-sulfonil I114

La o soluție de 2,4-dimetoxi-1,1'-bifenil I113 (1,0 g, 4,70 mmol) și TMEDA (601 mg, 5,20 mmol) în *n*-hexan (40 ml) la 0 °C sub N₂ a fost adăugat *n*-BuLi (soluție 2,5 M în hexani, 2,1 ml, 5,20 mmol) prin picurare, menținând în același timp temperatura internă de reacție sub 5 °C. Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 20 min, apoi răcit la -70 °C și barbotat cu SO₂ gazos timp de 20 min. Amestecul a fost apoi lăsat să se încălzească lent la 10°C și precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu dietil eter uscat. Solidul a fost suspendat în *n*-hexan (40 ml), răcit la 0 °C și s-a adăugat o soluție de SO₂Cl₂ (634 mg, 4,7 mmol) în *n*-hexan (5 ml) prin picurare menținând temperatura internă sub 3°C. Amestecul a fost apoi agitat la 0 °C timp de 1 h și solidele au fost colectate prin filtrare și spălate în *n*-hexan rece. Solidele au fost apoi împărțite între dietil eter și apă, straturile au fost separate și stratul apos a fost extras în continuare cu dietil eter. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (590 mg, 40%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,48 - 7,35 (m, 4H), 7,34 - 7,21 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

liv) Clorură de 3,5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-sulfonil I116

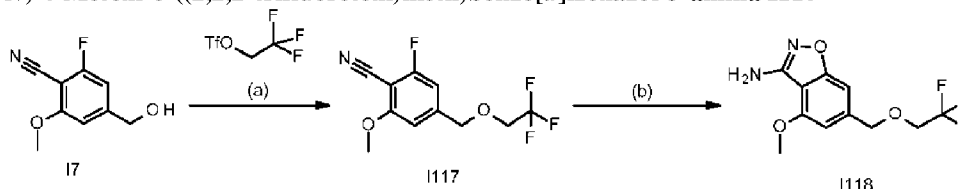
54

**a) 3,5-Dimetoxi-1,1'-bifenil 1115**

O suspensie de 1-brom-3,5-dimetoxibenzen (5,0 g, 23,0 mmol), acid fenilboronic (2,8 g, 23,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,57 g, 0,69 mmol) și carbonat de potasiu (4,8 g, 34,6 mmol) în 1,4-dioxan (80 ml) și apă (20 ml) au fost încălzite la 90 °C sub N₂ timp de 4 h. Amestecul a fost diluat cu apă, extras cu EtOAc și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 500/1 până la 200/1 până la 100/1) pentru a se obține compusul din titlu (5,2 g, 100 %) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 2,47 min; m/z 215,0 [M+H]⁺.

b) Clorură de 3,5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-sulfonil 1116

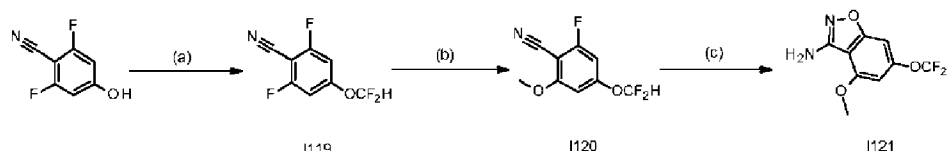
Preparat din 3,5-dimetoxi-1,1'-bifenil 1115 conform procedurii descrise pentru clorura de 2,4-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-sulfonil 1114. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,44 (m, 3H), 6,81 (s, 2H), 4,04 (s, 6H).

Iv) 4-Metoxi-6-((2,2,2-trifluoretoxi)metil)benzo[d]izoxazol-3-amină 1118**a) 2-Fluor-6-metoxi-4-((2,2,2-trifluoretoxi)metil)benzonitril 1117**

La o soluție de 2-fluor-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitril 17 (500 mg, 2,76 mmol) în THF uscat (50 ml) la 0 °C sub N₂ s-a adăugat NaH (60% g/g dispersie în ulei, 331 mg, 8,28 mmol) urmat de 2,2,2-trifluoretil trifluorometansulfonat (1,9 g, 8,28 mmol) și amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 1 h, apoi lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reacția s-a repetat de două ori utilizând 2-fluor-4-(hidroximetil)-6-metoxibenzonitril 17 (100 mg, 0,55 mmol) și cele trei șarje au fost combinate și purificate prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 5/1 la 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (577 mg, 57%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 2,43 min; m/z 263,9 [M+H]⁺.

b) 4-Metoxi-6-((2,2,2-trifluoretoxi)metil)benzo[d]izoxazol-3-amină 1118

O suspensie de acid acetohidroxic (86 mg, 1,14 mmol) și *t*-BuOK (128 mg, 1,14 mmol) în DMF anhidru (10 ml) a fost agitată la RT timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-6-metoxi-4-((2,2,2-trifluoretoxi)metil)benzonitril 1117 (100 mg, 0,38 mmol) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reacția a fost mărită în mod corespunzător folosind 2-fluor-6-metoxi-4-((2,2,2-trifluoretoxi)metil)benzonitril 1117 (400 mg, 1,52 mmol) și cele două șarje au fost combinate și purificate prin cromatografie pe coloană (Pet. eter/EtOAc = 20/1 până la 5/1) pentru a se obține produsul din titlu (350 mg, 67%) ca un solid galben. LCMS-C: R_t 2,08 min; m/z 277,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,96 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,13 (q, *J* = 9,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

Ivi) 6-(Difluormetoxi)-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină 1121

a) 4-(Difluormetoxi)-2,6-difluorobenzonitril I119

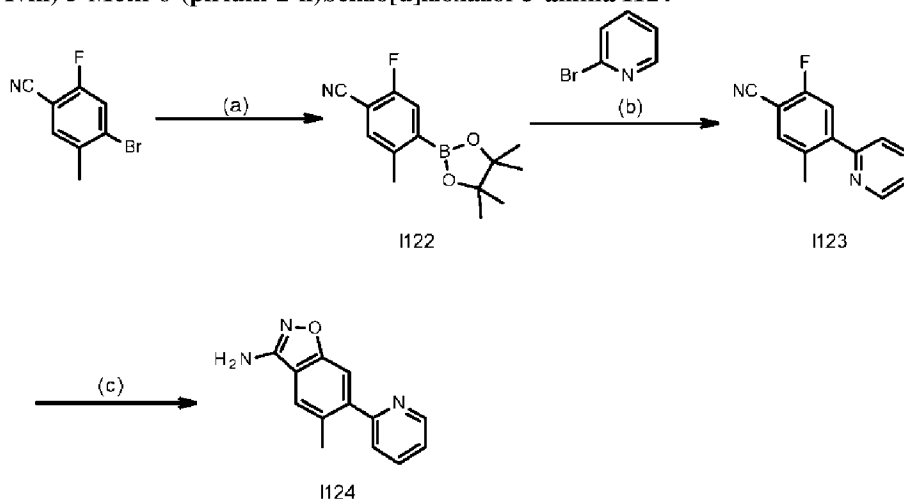
[0399] La o suspensie de KOH (22,0 g, 392 mmol) în acetonitril (30 ml) și apă (30 ml) la -20 °C s-a adăugat 2,6-difluor-4-hidroxibenzonitril (3,1 g, 20,0 mmol) în porțiuni urmat de (bromodifluormetil)fosfonat de dietil (10,0 g, 37,4 mmol) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (50 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (4,0 g, 97%) sub formă de ulei incolor. LCMS-C: R_t 2,11 min; m/z 205,9 [M+H]⁺.

b) 4-(Difluormetoxi)-2-fluor-6-metoxibenzonitril I120

La o soluție de 4-(difluormetoxi)-2,6-difluorobenzonitril I119 (2,52 g, 12,3 mmol) în THF uscat (30 ml) s-a adăugat NaOMe (1,32 g, 24,57 mmol) în porțiuni și amestecul a fost încălzit la 40°C peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (30 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 10/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (663 mg, 25%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 2,11 min; m/z 217,9 [M+H]⁺.

c) 6-(Difluormetoxi)-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I121

O suspensie de acid acetohidroxamic (680 mg, 9,15 mmol) și *t*-BuOK (1,03 g, 9,15 mmol) în DMF anhidru (50 ml) a fost agitat la RT timp de 1 h. S-a adăugat apoi 5-(difluormetoxi)-1-fluor-2-izociano-3-metoxibenzen I120 (663 mg, 3,05 mmol) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc (30 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 10/1 până la 8/1) pentru a se obține compusul din titlu (186 mg, 26%) sub formă de solid portocaliu deschis. LCMS-C: R_t 1,14 min; m/z 231,0 [M+H]⁺.

Iviii) 5-Metil-6-(piridin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I124**a) 2-Fluor-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitril I122**

Un amestec de 4-brom-2-fluor-5-metilbenzonitril (500 mg, 2,34 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,78 g, 2,34 mmol), acetat de potasiu (918 mg, 9,36 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (188 mg, 0,23 mmol) în 1,4-dioxan (20 ml) a fost încălzit la reflux sub N₂ timp de 3 h. Amestecul a fost diluat cu apă, extras cu EtOAc (300 ml) și stratul organic a fost spălat cu apă (50 ml x 3), uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (1,56 g, 88%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS-C: R_t 2,75 min; m/z 262,0 [M+H]⁺.

b) 2-Fluor-5-metil-4-(piridin-2-il)benzonitril I123

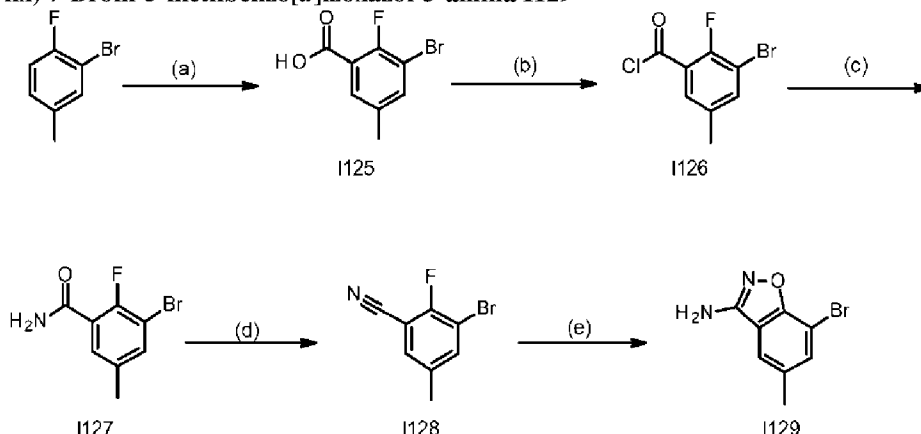
La o soluție de 2-fluor-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitril I122 (1,32 g, 5,1 mmol) și 2-bromopiridină (1,69 g, 7,65 mmol) în 1,4-dioxan (50 ml) și apă (10 ml) sub N₂ a fost adăugat Pd(PPh₃)₄ (589 mg, 0,5 mmol) și Na₂CO₃ (2,16 g, 20,4 mmol) și amestecul a fost încălzit la 100 °C timp de 3 h. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă.

Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 8/1 până la 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (440 mg, 88%) ca un solid roșu. LCMS-C: R_t 1,09 min; m/z 213,0 $[M+H]^+$.

c) 5-metil-6-(piridin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină I124

O suspensie de acid acetohidroxamic (255 mg, 3,39 mmol) și *t*-BuOK (381 mg, 3,39 mmol) în DMF anhidru (30 ml) a fost agitată la 0°C timp de 1 h. S-a adăugat apoi 2-fluor-5-metil-4-(piridin-2-il)benzonitril I123 (240 mg, 1,13 mmol) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și a fost agitat peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (50 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 8/1 până la 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (180 mg, 73%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 0,50 min; m/z 226,0 $[M+H]^+$.

lix) 7-Brom-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-amină I129



a) Acid 3-brom-2-fluor-5-metilbenzoic I125

La o soluție de 2-brom-1-fluor-4-metilbenzen (10,0 g, 53 mmol) și diizopropilamină (5,9 g, 58 mmol) în THF anhidru (200 ml) la -78 °C sub N_2 s-a adăugat *n*-BuLi (soluție 2,5 M în hexani, 25,6 ml, 64,0 mmol) prin picurare și amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 1 h. S-a adăugat CO_2 solid în exces (gheață carbonică) și s-a continuat agitarea la -78 °C timp de 3 h. Amestecul a fost diluat cu apă (500 ml) și extras cu EtOAc (500 ml). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (12,3 g, 100%) ca un solid maro, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS-C: R_t 2,03 min; m/z 232,8 $[M+H]^+$.

b) Clorură de 3-brom-2-fluor-5-metilbenzoil I126

La o soluție de acid 3-brom-2-fluor-5-metilbenzoic I125 (12,3 g, 53 mmol) și DMF (4 picături) în DCM (100 ml) la RT sub N_2 s-a adăugat clorură de oxalil (13,0 g, 106 mmol) prin picurare și amestecul a fost agitat timp de 2 h. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (14,0 g, 100%) ca un solid maro, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

c) 3-Brom-2-fluor-5-metilbenzamidă I127

O soluție de clorură de 3-brom-2-fluor-5-metilbenzoil I126 (14,0 g, 53 mmol) în DCM (100 ml) a fost adăugată prin picurare la o soluție apoasă de hidroxid de amoniu 30% (100 ml) și amestecul a fost agitat timp de 2 h. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (200 ml), spălat cu apă (200 ml x 3), saramură și stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (12,0 g, 97%) ca un solid maro, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS-C: R_t 1,01 min; m/z 231,9 $[M+H]^+$.

d) 3-Brom-2-fluor-5-metilbenzonitril I128

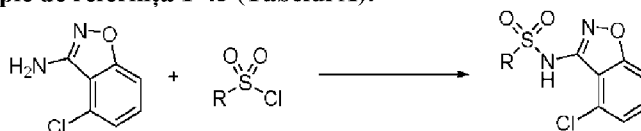
O soluție de 3-brom-2-fluor-5-metilbenzamidă I127 (10,0 g, 43,0 mmol) și clorură de tionil (15,4 g, 129 mmol) în DMF (100 ml) a fost încălzită la 100 °C timp de 3 h. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (200 ml) și spălat cu apă (400 ml x 5), saramură și stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (5,0 g, 54%) ca un solid maro, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS-C: R_t 2,50 min; m/z 213,9 $[M+H]^+$.

e) 7-Bromo-5-metilbenzo(d)izoxazol-3-amină I129

O suspensie de acid acetohidroxic (5,27 g, 70,2 mmol) și *t*-BuOK (7,88 g, 70,2 mmol) în DMF anhidru (200 ml) a fost agitată la 0°C timp de 1 h. S-a adăugat apoi 3-brom-2-fluor-5-metilbenzonitril I128 (5,0 g, 23,4 mmol) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat peste noapte. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (300 ml), spălat cu apă (600 ml x 4), saramură și stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 10/1) pentru a se obține compusul din titlu (2,8 g, 52%) ca un solid galben. LCMS-C: R_t 0,50 min; *m/z* 226,9 [M+H]⁺.

Sinteza exemplelor și a exemplelor de referință

Exemple și exemple de referință 1-45 (Tabelul A):



Metoda AA

LiHMDS (1 M în THF, 445 μL, 0,445 mmol) s-a adăugat la o soluție de 4-clorobenzo[d]izoxazol-3-amină (50 mg, 0,297 mmol) în THF (3 ml) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. S-a adăugat clorură de sulfonyl (0,445 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 h la temperatura camerei. Volatilele au fost reduse la aproximativ 1 ml înainte de a fi adăugate DCM (3 ml) și apă (3 ml) și amestecul a fost agitat timp de 10 min. Amestecul a fost trecut printr-un separator de fază, fracția organică a fost apoi încărcată într-un cartuș de 1 g Si-amină (Biotage) și cartușul a fost spălat cu MeOH (6 ml), produsul a fost apoi eluat cu o soluție de HCl (2 M, 1:1 metanol: 1,4-dioxan 6 ml). Spălările cu HCl au fost apoi evaporate *in vid* pentru a obține produsul dorit.

Metoda AB

LiHMDS (1 M în THF, 445 μL, 0,445 mmol) a fost adăugat la o soluție de 4-clorobenzo[d]izoxazol-3-amină (50 mg, 0,297 mmol) în THF (3 ml) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. S-a adăugat clorură de sulfonyl (0,445 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 h la temperatura camerei. Volatilele au fost reduse la aproximativ 1 ml înainte de a fi adăugate DCM (3 ml) și apă (3 ml) și amestecul a fost agitat timp de 10 min. Amestecul a fost trecut printr-un separator de fază, fracția organică a fost apoi încărcată într-un cartuș de 1 g Si-amină (Biotage) și cartușul a fost spălat cu MeOH (6 ml), produsul a fost apoi eluat cu o soluție de HCl (2 M, 1:1 metanol:1,4-dioxan 6 ml). Spălările cu HCl au fost apoi evaporate *in vid* pentru a se obține produsul brut care a fost încărcat pe silicagel și purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (Biotage Isolera, cartuș SiO₂, 0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C) pentru a obține produsul dorit.

Metoda AC

LiHMDS (1 M în THF, 445 μL, 0,445 mmol) a fost adăugat la o soluție de 4-clorobenzo[d]izoxazol-3-amină (50 mg, 0,297 mmol) în THF (3 ml) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. S-a adăugat clorură de sulfonyl (0,445 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 h la temperatura camerei. Volatilele au fost reduse la aproximativ 1 ml înainte de a fi adăugate DCM (3 ml) și apă (3 ml) și amestecul a fost agitat timp de 10 min. Amestecul a fost trecut printr-un separator de fază, fracția organică a fost apoi încărcată într-un cartuș de 1 g Si-amină (Biotage) și cartușul a fost spălat cu MeOH (10 ml), produsul a fost apoi eluat cu o soluție metanolică de HCl (~1,25 M, 10 ml). Spălările cu HCl au fost apoi evaporate *in vid* pentru a obține produsul dorit.

Metoda AD

O soluție de 4-clorobenzo[d]izoxazol-3-amină (50 mg, 0,298 mmol) și clorură de sulfonyl (2 echiv., 0,595 mmol) în piridină (1,5 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde timp de 2 ore la 100° C. După răcire, amestecul de reacție a fost încărcat pe silicagel și purificat folosind cromatografie pe coloană cu silicagel (Biotage Isolera, 24 g cartuș SiO₂, 0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C) pentru a obține produsul dorit.

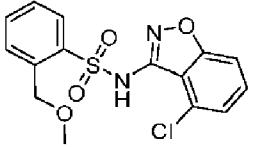
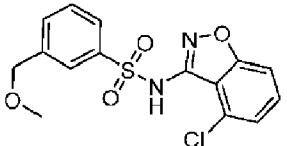
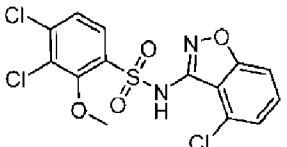
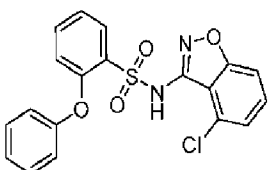
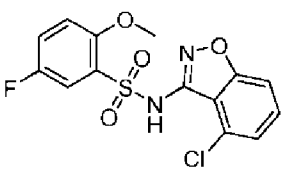
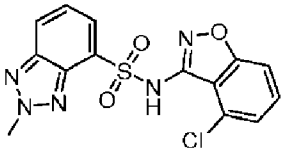
Metoda AE

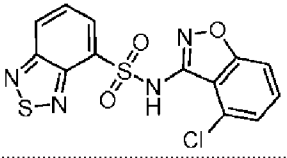
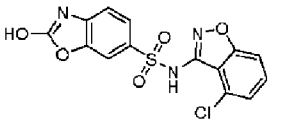
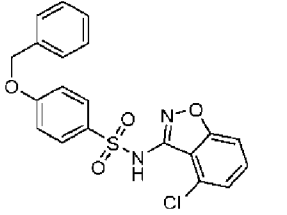
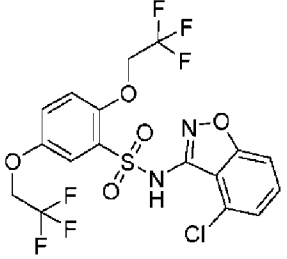
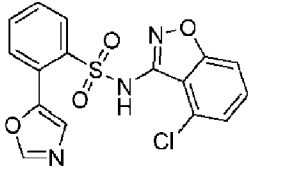
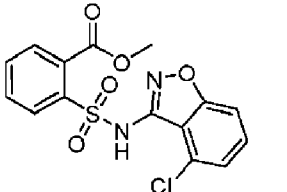
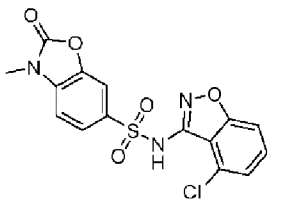
O suspensie de clorură de sulfonil (2 echiv., 1,19 mmol) și 4-clorobenzo[d]izoxazol-3-amină (100 mg, 0,593 mmol) în piridină (1,5 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde timp de 2 h la 100 °C. După răcire, amestecul a fost încărcat pe silicagel și purificat folosind cromatografie pe coloană cu silicagel (Biotage Isolera, 24 g cartuş SiO₂, 0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C apoi 0-40% MeOH în EtOAc) pentru a se obține produsul dorit.

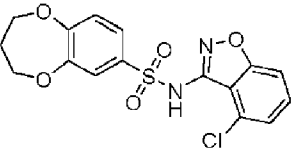
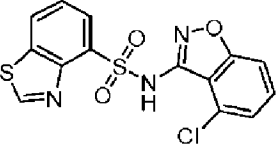
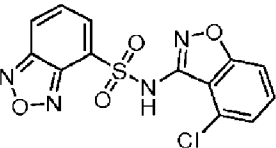
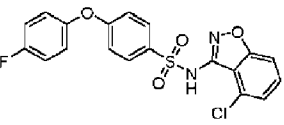
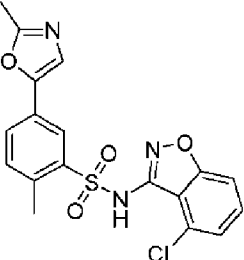
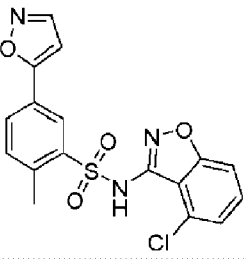
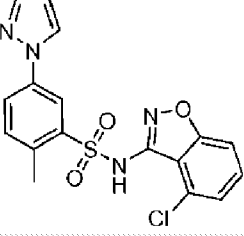
Metoda AF

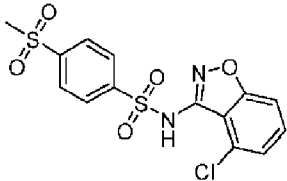
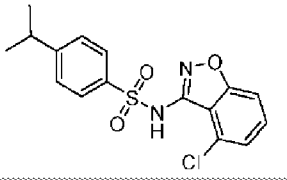
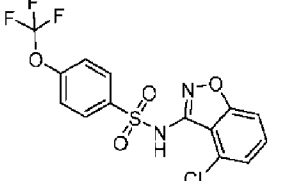
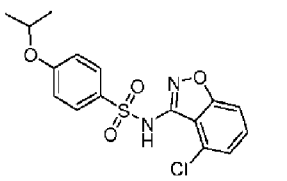
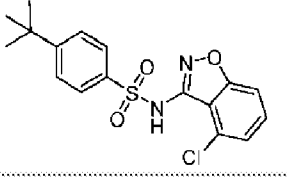
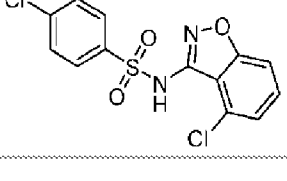
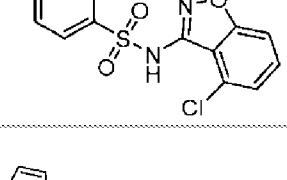
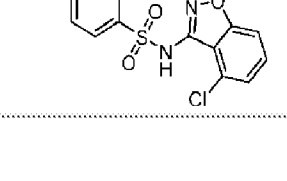
O suspensie de clorură de sulfonil (2 echiv., 1,19 mmol) și 4-clorobenzo[d]izoxazol-3-amină (100 mg, 0,593 mmol) în piridină (1 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde timp de 1 h la 80° C. După răcire, amestecul a fost încărcat pe silicagel și purificat folosind cromatografie pe coloană cu silicagel (Biotage Isolera, 24 g SiO₂ cartuş, 0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C) pentru a obține produsul dorit.

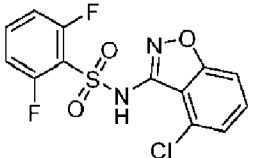
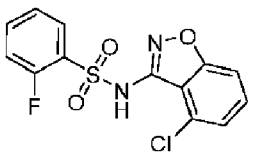
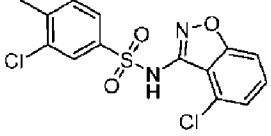
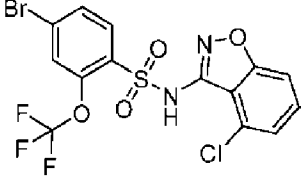
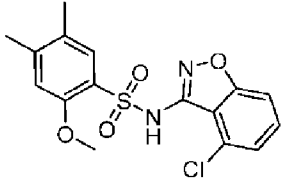
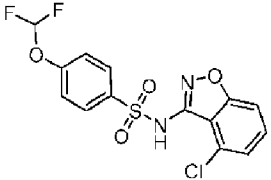
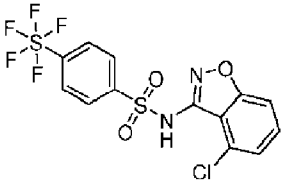
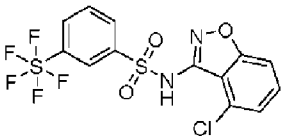
Tabelul A

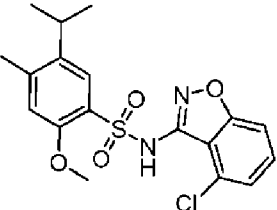
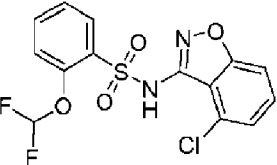
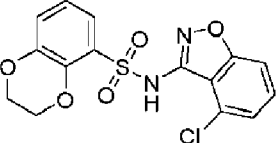
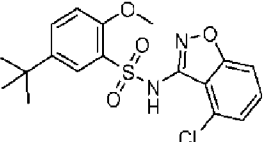
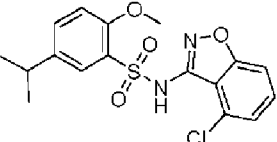
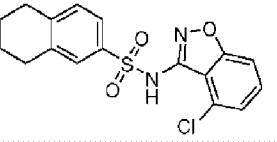
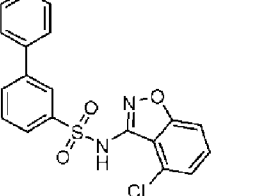
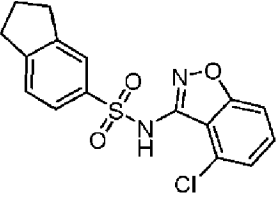
	Structura	Nume	Date analitice	Metodă
1		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-(metoximetil)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,538 min, <i>m/z</i> 352,1 [M-H] ⁻	Metoda AB
2		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-3-(metoximetil)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,374 min, <i>m/z</i> 353,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
3		3,4-dicloro- <i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxi benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,751 min, <i>m/z</i> 409,0 [M+H] ⁺	Metoda AA
4		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-fenoxibenzen sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,745 min, <i>m/z</i> 401,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
5		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-fluor-2-metoxibenzen sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,360 min, <i>m/z</i> 357,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
Ref Ex. 6		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metil-2 <i>H</i> -benzo[d][1,2,3]triazol-4-sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,200 min, <i>m/z</i> 364,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
Ref Ex. 7		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,346 min, <i>m/z</i> 367,0 [M+H] ⁺	Metoda AA

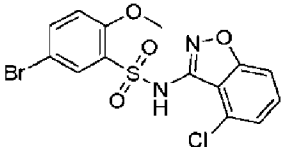
	Structura	Nume	Date analitice	Metodă
				
Ref Ex. 8		N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-hidroxibenzo[d]oxazol-6-sulfonamidă	LCMS-A: rt 5,856 min, m/z 364,0 [M-H] ⁻	Metoda AA
9		4-(benziloxy)-N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,764 min, m/z 415,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
10		N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2,5-bis(2,2,2-trifluoretoxi)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,785 min, m/z 505,0 [M+H] ⁺	Metoda AA
11		N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-(oxazol-5-il)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,322 min, m/z 376,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
Ref Ex. 12		2-(N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)sulfamoil)benzoat de metil	LCMS-A: rt 6,484 min, m/z 367,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
Ref Ex. 13		N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,103 min, m/z 378,0 [M-H] ⁻	Metoda AA
Ref Ex. 14		N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,362 min, m/z 381,1 [M+H] ⁺	Metoda AA

	Structura	Nume	Date analitice	Metodă
				
Ref Ex. 15		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)benzo[d]tiazol-4-sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,212 min, <i>m/z</i> 366,0 [M+H] ⁺	Metoda AA
Ref Ex. 16		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,973 min, <i>m/z</i> 351,0 [M+H] ⁺	Metoda AA
17		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-4-(4-fluorfenoxi)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,781 min, <i>m/z</i> 419,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
Ref Ex. 18		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metil-5-(2-metiloxazol-5-il)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,410 min, <i>m/z</i> 404,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
19		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-(izoxazol-5-il)-2-metilbenzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,542 min, <i>m/z</i> 390,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
20		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metil-5-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,493 min, <i>m/z</i> 389,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
21		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-4-(metilsulfonil) benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,317 min, <i>m/z</i> 385,0 [M-H] ⁻	Metoda AA

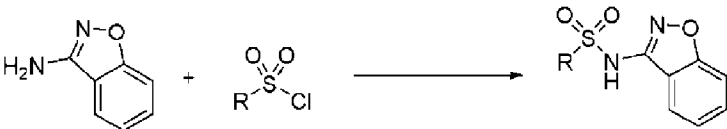
	Structura	Nume	Date analitice	Metodă
				
22		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-4-izopropilbenzen sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,745 min, <i>m/z</i> 351,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
23		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,763 min, <i>m/z</i> 391,0 [L-H] ⁻	Metoda AA
24		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-4-izopropoxibenzen sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,620 min, <i>m/z</i> 367,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
25		4-(tert-butil)- <i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,826 min, <i>m/z</i> 365,1 [M+H] ⁺	Metoda AA
26		4-cloro- <i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,614 min, <i>m/z</i> 343,0, 345,0 [M+H] ⁺	Metoda AA
27		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-4-metilbenzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,447 min, <i>m/z</i> 321,0 [M-H] ⁻	Metoda AC
28		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,321 min, <i>m/z</i> 375,1 [M+H] ⁺	Metoda AC
29		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-difluorbenzen sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,657 min, <i>m/z</i> 343,0 [M-	Metoda AC

	Structura	Nume	Date analitice	Metodă
			H ⁻	
30		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-fluorbenzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,389 min, <i>m/z</i> 327,0 [M+H] ⁺	Metoda AC
31		3-cloro- <i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-4-metilbenzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,808 min, <i>m/z</i> 355,0, 357,0 [M-H] ⁻	Metoda AC
32		4-bromo- <i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-(trifluorometoxi)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 7,440 min, <i>m/z</i> 468,9, 470,9 [M-H] ⁻	Metoda AC
33		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxi-4,5-dimetilbenzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,538 min, <i>m/z</i> 367,1 [M+H] ⁺	Metoda AC
34		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-4-(difluormetoxi)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,487 min, <i>m/z</i> 373,0 [M-H] ⁻	Metoda AC
35		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-4-(pentafluor-λ ⁶ -sulfanil)benzen sulfonamidă	LCMS-A: rt 7,021 min; <i>m/z</i> 435,0 [M+H] ⁺	Metoda AD
36		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-3-(pentafluor-λ ⁶ -sulfanil)benzen sulfonamidă	LCMS-A: rt 7,219 min; <i>m/z</i> 435,0 [M+H] ⁺	Metoda AD
37		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-izopropil-2-metoxi-4-metilbenzensulfonamidă	LCMS-A: rt 7,537 min; <i>m/z</i> 395,1 [M+H] ⁺	Metoda AD

	Structura	Nume	Date analitice	Metodă
				
38		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-(difluorometoxi)benzensulfonamidă	LCMS-A: rt 6,695 min; <i>m/z</i> 375,0 [M+H] ⁺	Metoda AD
Ref Ex. 39		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,620 min; <i>m/z</i> 367,0 [M+H] ⁺	Metoda AD
40		5-(<i>terț</i> -butil)- <i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxi benzensulfonamidă	LCMS-B: rt 3,876 min, <i>m/z</i> 395,2 [M+H] ⁺	Metoda AD
41		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-izopropil-2-metoxibenzen sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,684 min, <i>m/z</i> 381,1 [M+H] ⁺	Metoda AD
Ref Ex. 42		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,859 min, <i>m/z</i> 363,1 [M+H] ⁺	Metoda AD
43		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,823 min, <i>m/z</i> 385,1 [M+H] ⁺	Metoda AD
Ref Ex. 44		<i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,785 min, <i>m/z</i> 349,1 [M+H] ⁺	Metoda AE
45		5-bromo- <i>N</i> -(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzenesulfonamidă	LCMS-B: rt 3,752 min, <i>m/z</i> 417,0,	Metoda AF

Structura	Nume	Date analitice	Metodă
		419,0 [M+H] ⁺	

Exemple de referință 46-71 (Tabelul D):



Metoda BA

Un amestec de benzo[d]izoxazol-3-amină și o clorură de sulfonil în piridină (1 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h. Reacția a fost concentrată și diluată cu soluție apoasă de HCl 5% (1 ml) și sonicată timp de minim 30 min. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare sau extracție DCM (2x1 ml) și purificat utilizând cromatografie pe coloană cu silicagel (gradient EtOAc/benzină de petrol 40-60 °C) sau HPLC preparativă direcționată pe masă pentru a se obține produsul dorit. Vezi tabelul B pentru componentele de reacție și cantitățile utilizate, precum și condițiile de purificare.

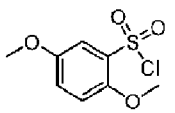
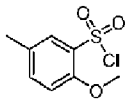
Metoda BB

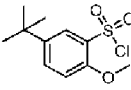
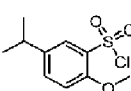
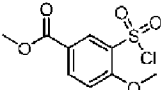
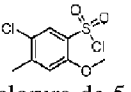
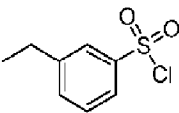
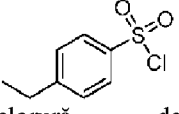
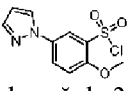
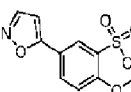
Un amestec de benzo[d]izoxazol-3-amină și o clorură de sulfonil în piridină (0,5 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 64 h. Reacția a fost concentrată și diluată cu soluție apoasă de HCl 5% (1 ml) și sonicată timp de minim 30 min. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și o parte din materialul brut (50 mg sau mai puțin) a fost purificat prin HPLC preparativă direcționată pe masă pentru a se obține produsul dorit. Vezi tabelul B pentru componentele de reacție și cantitățile utilizate.

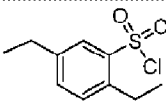
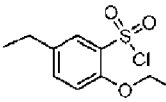
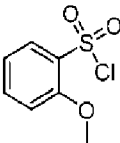
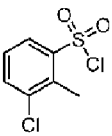
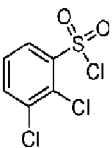
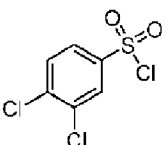
Metoda BC

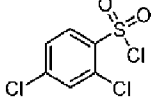
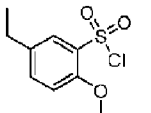
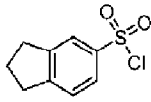
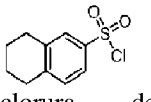
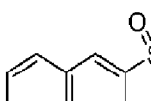
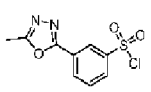
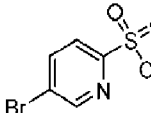
Un amestec de benzo[d]izoxazol-3-amină și o clorură de sulfonil în piridină (0,5 ml) au fost agitate la temperatura camerei timp de 16 h. Reacția a fost concentrată și diluată cu soluție apoasă de HCl 5% (1 ml) și sonicată timp de minim 30 min. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și o parte din materialul brut (50 mg sau mai puțin) a fost purificat prin HPLC preparativă direcționată în masă pentru a se obține produsul dorit. Vezi tabelul B pentru componentele de reacție și cantitățile utilizate.

Tabelul B

Produs	Clorura de benzensulfonil			Benzo[d]izoxazol-3-amină		Metoda/Prelucrare/Metoda de purificare
	Structura și denumirea	Masa (g)	Moli (mmol)	Masa (g)	Moli (mmol)	
46	 clorură de 2,5-dimetoxibenzensulfonil	0,143	0,602	0,030	0,23	Metoda BA/Filtrare/Cromatografie pe coloană gradient 0-45%
47	 Clorura de 2-metoxi-5-	0,150	0,682	0,031	0,23	Metoda BA/Filtrare/Cromatografie pe coloană gradient 0-40%

Produs	Clorura de benzensulfonil			Benzo[d]izoxazol-3-amină		Metoda/Prelucrare/Metoda de purificare
	Structura și denumirea	Masa (g)	Moli (mmol)	Masa (g)	Moli (mmol)	
	metilbenzensulfonil					
48	 clorură de 5-(<i>terț</i> -butil)-2-metoxibenzensulfonil	0,148	0,563	0,033	0,25	Metoda BA/Filtrare/Cromatografie pe coloană gradient 0-40%
49	 clorura de 5-izopropil-2-metoxibenzensulfonil	0,140	0,561	0,031	0,23	Metoda BA/Filtrare/Cromatografie pe coloană gradient 0-40%
50	 3-(clorsulfonil)-4-metoxibenzoat de metil	0,142	0,535	0,030	0,22	Metoda BA/Filtrare/Cromatografie pe coloană gradient 0-100%
51	 clorura de 5-clor-2-metoxi-4-metilbenzensulfonil	0,156	0,611	0,033	0,24	Metoda BA/Filtrare/Cromatografie pe coloană gradient 0-100%
52	 clorură de 3-etilbenzensulfonil	0,036	0,180	0,028	0,21	Metoda BA/DCM extracție/Cromatografie pe coloană gradient 0-50%
53	 clorură de 4-etilbenzensulfonil	0,074	0,360	0,032	0,24	Metoda BA/DCM extracție/Cromatografie pe coloană gradient 0-50%
54	 clorură de 2-metoxi-5-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzensulfonil	0,148	0,54	0,034	0,25	Metoda BA/Filtrare/Cromatografie pe coloană gradient 0-100%
55	 clorură de 5-(izoxazol-5-il)-2-metoxibenzensulfonil	0,158	0,58	0,030	0,22	Metoda BA/Filtrare/Cromatografie pe coloană gradient 0-100%
56		0,063	0,27	0,030	0,22	Metoda BA/DCM

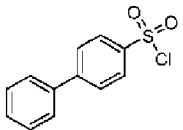
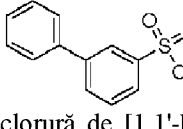
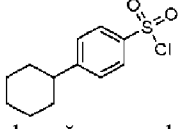
Produs	Clorura de benzensulfonil			Benzo[d]izoxazol-3-amină		Metoda/Prelucrare/Metoda de purificare
	Structura și denumirea	Masa (g)	Moli (mmol)	Masa (g)	Moli (mmol)	
	 Clorura de 2,5-diethylbenzensulfonil					extracție/Cromatografie pe coloană gradient 0-100%
57	 Clorura de 2-etoxi-5-ethylbenzensulfonil	0,170	0,68	0,027	0,20	Metoda BA/Filtrare/Cromatografie pe coloană gradient 0-40%. Acetonă minimă triturată, produs conținând cca. 10% produs secundar acid sulfonic
58	 clorură de 2-metoxibenzensulfonil	0,101	0,488	0,029	0,21	Metoda BA/Filtrare/HPLC direcționată pe masă
59	 clorura de 3-clor-2-metilbenzensulfonil	0,105	0,466	0,033	0,25	Metoda BB
60	 clorură de 2,3-diclorbenzensulfonil	0,171	0,698	0,032	0,24	Metoda BB
61	 clorură de 3,4-diclorbenzensulfonil	0,100	0,640	0,032	0,24	Metoda BB
62		0,170	0,694	0,031	0,23	Metoda BB

Produs	Clorura de benzensulfonil	Benzo[d]izoxazol-3-amină		Metoda/Prelucrare/Metoda de purificare		
	Structura și denumirea	Masa (g)	Moli (mmol)	Masa (g)	Moli (mmol)	
	 clorură de 2,4-diclorbenzensulfonil					
63	 clorura de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil	0,107	0,454	0,033	0,25	Metoda BC
64	 clorură de 2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonil	0,120	0,553	0,029	0,22	Metoda BC
65	 clorura de 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonil	0,103	0,447	0,032	0,24	Metoda BC
66	 clorură de naftalen-2-sulfonil	0,111	0,490	0,030	0,23	Metoda BC
67	 clorură de 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzensulfonil	0,102 5	0,396	0,033	0,25	Metoda BC
68	 Clorura de 5-bromopiridin-2-sulfonil	0,111	0,432	0,033	0,25	Metoda BB

Metoda CA

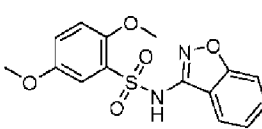
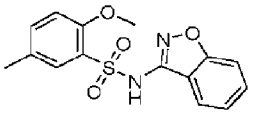
5 Un amestec de benzo[d]izoxazol-3-amină și o clorură de sulfonil în piridină (1 ml) s-au agitat la temperatura camerei timp de 16 h când s-a adăugat o a doua porție de clorură de benzensulfonil și s-a agitat încă 64 h. Reacția a fost concentrată și diluată cu soluție apoasă de HCl 5% (1 ml) și sonicată timp de minim 30 min. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și purificat fie prin HPLC preparativă direcționată în masă (până la 50 mg de material brut) sau prin cromatografie pe coloană cu silicagel (0-40% EtOAc/benzină de petrol 40-60 °C) pentru a se obține produsul dorit. Consultați Tabelul C pentru componentele de reacție și cantitățile utilizate, precum și condițiile de purificare.

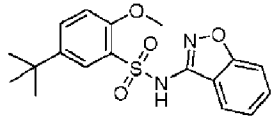
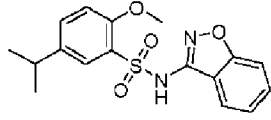
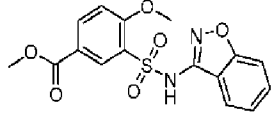
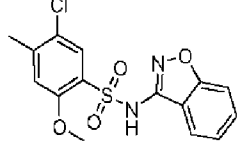
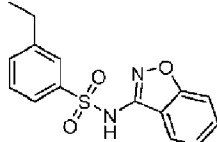
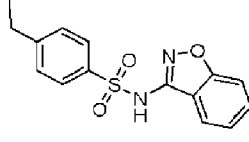
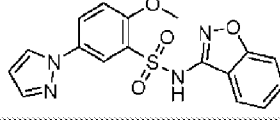
Tabelul C

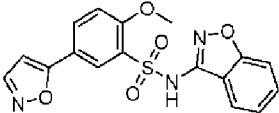
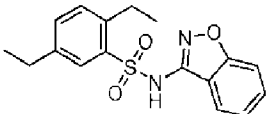
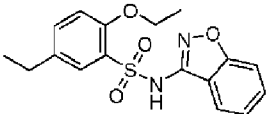
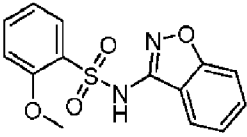
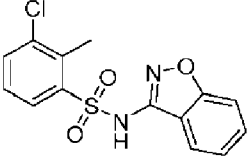
Produs	Clorura de benzensulfonil (adăugat în 2 porții)				benzo[d] izoxazol-3-amină		Metoda/Metoda de purificare
	Structura și denumirea	Porție	Masa (g)	Moli (mmol)	Masa (g)	Moli (mmol)	
69	 clorură de [1,1'-bifenil]-4-sulfonil	1	0,117	0,463	0,060	0,45	Metoda CA/HPLC direcționată în masă
		2	0,103	0,408			
70	 clorură de [1,1'-bifenil]-3-sulfonil	1	0,092	0,36	0,052	0,39	Metoda CA/cromatografie pe coloană
		2	0,088	0,35			
71	 clorură de 4-ciclohexilbenzensulfonil	1	0,103	0,398	0,065	0,48	Metoda CA/cromatografie pe coloană
		2	0,101	0,390			

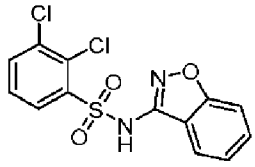
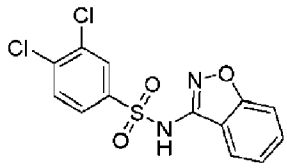
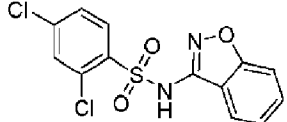
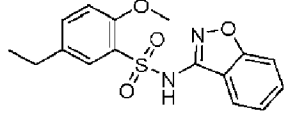
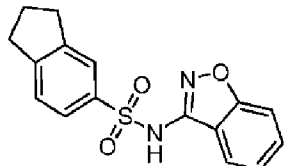
10

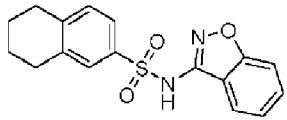
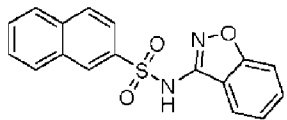
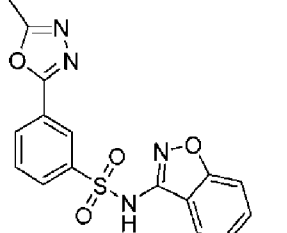
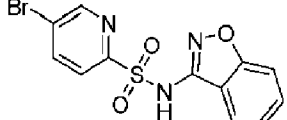
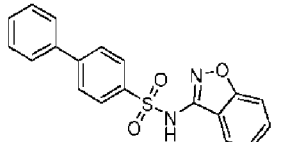
Tabelul D

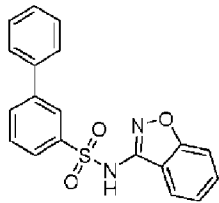
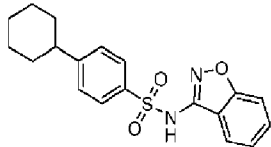
	Structura	Nume	Analitic
Ref Ex. 46		N-(benzo[d]izoxazol-3-il)-2,5-dimetoxibenzen e-sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,560 min; m/z 335,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă-d ₆) δ 10,01 (br s, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 1H), 7,64 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (dt, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)
Ref Ex. 47		N-(benzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxi-5-metil benzen sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,585 min; m/z 319,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă-d ₆) δ 9,94 (br s, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,63 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,28 (s, 3H),
Ref Ex. 48		N-(benzo[d]izoxazol-3-il)-5-(terț-butil)-2-metoxi	LCMS-B: rt 3,806 min; m/z 361,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă-

	Structura	Nume	Analitic
		benzen sulfonamidă	d_6 δ 10,00 (br s, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 1H), 7,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,26 (s, 9H)
Ref Ex. 49		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-5-izopropil-2-metoxi benzen sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,744 min; m/z 347,2 [M+H] ⁺ ; ^1H RMN (400 MHz, acetonă- d_6) δ 9,97 (br s, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (dt, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,5, 2,4, 0,6 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H)
Ref Ex. 50		metil 3-(<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)sulfamoil)-4-metoxi benzoat de izoxazol-3-il	LCMS-A: rt 6,024 min; m/z 363,1 [M+H] ⁺ ; ^1H RMN (400 MHz, acetonă- d_6) δ 10,24 (br s, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 8,09 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (s, 3H)
Ref Ex. 51		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-5-clor-2-metoxi-4-metilbenzen sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,738 min; m/z 353,1/355,1 [M+H] ⁺ ; ^1H RMN (400 MHz, acetonă- d_6) δ 8,10 - 8,06 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)
Ref Ex. 52		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-3-etilbenzen sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,707 min; m/z 303,2 [M+H] ⁺ ; ^1H RMN (400 MHz, acetonă- d_6) δ 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,45, (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 2,70 (q, J = 7,6 Hz, 2H)*, 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), * Se suprapune parțial cu vârful apei
Ref Ex. 53		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-4-etilbenzen sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,690 min; m/z 303,1 [M+H] ⁺ ; ^1H RMN (400 MHz, acetonă- d_6) δ 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 2 H), 7,65 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,46 (m, 7,41), 2H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 2,71 (q, J = 7,6 Hz, 2H)*, 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), * Se suprapune parțial cu vârful apei
Ref Ex. 54		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxi-5-(1H-pirazol-1-il)benzen sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,554 min; m/z 371,1 [M+H] ⁺ ; ^1H RMN (400 MHz, acetonă- d_6) δ 8,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,33 - 8,31 (m, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 8,05

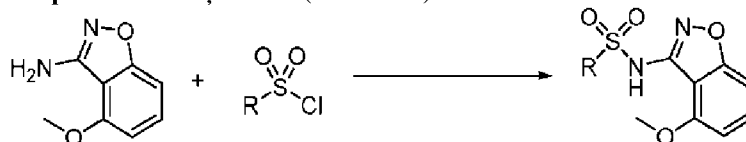
	Structura	Nume	Analitic
			(dd, $J = 9,0, 2,8$ Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,40 (ddd, $J = 8,0, 7,1, 0,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 2,5, 1,7$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H),
Ref Ex. 55		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-5-(2-metoxibenzen sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,516 min; m/z 372,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 8,46 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 2H), 7,63 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H)
Ref Ex. 56		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-2,5-dietilbenzen sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,801 min; m/z 331,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,34, (m, 2H), 3,10 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H)*, 2,66 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H)*, 1,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), * Se suprapune parțial cu vârful apei
Ref Ex. 57		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-2-etoxi-5-etilbenzen sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,763 min; m/z 347,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 9,78 (br s, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,63 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,38 (ddd, $J = 8,0, 7,1, 0,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), NB aprox. 10% impuritate acid sulfonic
Ref Ex. 58		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzen sulfonamidă	HPLC-MS: rt 5,11 min; m/z 305,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 10,35-9,70 (br s, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 1H), 7,90 - 7,86 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 3,90 - 3,87 (s, 3H).
Ref Ex. 59		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-3-clor-2-metilbenzensulfonamidă	HPLC-MS: rt 6,38 min; m/z 323,22/325,17 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 11,10 - 10,01 (br s, 1H), 8,15 - 8,10 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Hz, 1H), 2,77 - 2,74 (s, 3H)

	Structura	Nume	Analitic
Ref Ex. 60		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-2,3-diclorobenzen sulfonamidă	HPLC-MS: rt 6,27 min; <i>m/z</i> 343,13/345,15/347,10 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 8,25 - 8,22 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,93 - 7,90 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,69 - 7,64 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H)
Ref Ex. 61		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-3,4-diclorobenzen sulfonamidă	HPLC-MS: rt 6,62 min; <i>m/z</i> 343,13/345,15/347,10 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 8,19 - 8,17 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,85 - 7,82 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H)
Ref Ex. 62		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-2,4-diclorobenzen sulfonamidă	HPLC-MS: rt 6,42 min; <i>m/z</i> 343,13/345,15/347,16 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 8,26 - 8,22 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,75 - 7,72 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H)
Ref Ex. 63		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxi benzensulfonamidă	HPLC-MS: rt 5,39 min; <i>m/z</i> 333,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 10,19 - 9,73 (br s, 1H), 8,13 - 8,08 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,69 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,86 - 3,82 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,18 - 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H)
Ref Ex. 64		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-sulfonamidă	HPLC-MS: rt 5,45 min; <i>m/z</i> 315,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 10,80 - 9,43 (br s, 1H), 8,04 - 7,99 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 2,97 - 2,88 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 4H), 2,12 - 2,05 (dd, <i>J</i> = 15,0, 7,6 Hz, 2H).

	Structura	Nume	Analitic
Ref. Ex. 65		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonamidă	HPLC-MS: rt 5,57 min; <i>m/z</i> 329,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 10,44 - 9,90 (br s, 1H), 8,03 - 7,98 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 3H), 7,60 - 7,55 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 2,81 - 2,76 (m, 4H), 1,83 - 1,73 (m, 4H).
Ref. Ex. 66		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)naftalen-2-sulfonamidă	HPLC-MS: rt 5,46 min; <i>m/z</i> 325,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 11,03 - 9,58 (br s, 1H), 8,66 - 8,62 (m, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,11 - 8,08 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 3H), 7,73 - 7,60 (m, 3H), 7,56 - 7,52 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H).
Ref. Ex. 67		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzen sulfonamidă	HPLC-MS: rt 5,00 min; <i>m/z</i> 357,7 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 8,62 - 8,61 (dd, <i>J</i> = 1,6, 1,6 Hz, 1H), 8,29 - 8,26 (ddd, <i>J</i> = 7,8, 1,4, 1,4 Hz, 1H), 8,23 - 8,19 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 7,99 - 7,96 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 0,9, 0,9 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (dd, <i>J</i> = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,63 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (ddd, <i>J</i> = 7,9, 7,0, 0,8 Hz, 1H), 2,63 - 2,60 (s, 3H).
Ref. Ex. 68		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-5-bromopiridin-2-sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,583 min; <i>m/z</i> 354/356 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 11,19-10,23 (br s, 1H), 8,81 - 8,78 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,38 - 8,34 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,15 - 8,10 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 8,06 - 8,01 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,64 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,56 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H).
Ref. Ex. 69		<i>N</i> -(benzo[d]izoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamidă	HPLC-MS: rt 6,62 min; <i>m/z</i> 351,19 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 8,11 - 8,06 (m, 2H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,66 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dt, <i>J</i> = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 2H).

	Structura	Nume	Analitic
Ref Ex. 70		N-(benzo[d]izoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,754 min; <i>m/z</i> 351,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 8,29 - 8,26 (m, 1H), 8,03 - 8,00 (m, 1H), 7,97 (dddd, <i>J</i> = 9,0, 7,8, 1,8, 0,9 Hz, 2H), 7,72 - 7,63 (m, 4H), 7,58 (dt, <i>J</i> = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 2H)
Ref Ex. 71		N-(benzo[d]izoxazol-3-il)-4-ciclohexil benzen sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,999 min; <i>m/z</i> 357,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetonă- <i>d</i> ₆) δ 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 2H), 7,65 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,38 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 2H), 1,85 - 1,78 (m, 4H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,50 - 1,34 (m, 4H), 1,32 - 1,24 (m, 1H).

Exemple și exemple de referință 72-88 (Tabelul E):

**Metoda EA**

- 5 [0425] S-a adăugat NaH (60% în ulei mineral, 49 mg, 1,22 mmol) la o soluție de 4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină (50 mg, 0,305 mmol) în THF (3,0 ml) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. S-a adăugat clorură de sulfonyl (1 echiv., 0,305 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 h. Volatilele au fost reduse la aproximativ 1 ml înainte de a fi adăugate DCM (3 mL) și apă (3 ml) și amestecul a fost agitat timp de 10 min. Amestecul a fost trecut printr-un separator de fază, fracția
- 10 organică a fost apoi încărcată într-un cartuș de 1 g de Si-amină (Biotage) și cartușul a fost spălat cu MeOH (6 ml), produsul a fost apoi eluat cu o soluție de HCl (1,25 M în metanol, 6 ml). Spălările cu HCl au fost evaporate *in vid* pentru a obține produsul dorit.

Metoda EB

- 15 S-a adăugat NaH (60% în ulei mineral, 61 mg, 1,52 mmol) la o soluție de 4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină (50 mg, 0,305 mmol) în DMF (3,0 ml) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. S-a adăugat clorură de sulfonyl (1 echiv., 0,305 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 h. Amestecul rezultat a fost încărcat pe silicagel și purificat prin cromatografie pe coloană (0-100% benzină de petrol 40-60°C apoi 0-60% MeOH în EtOAc) pentru a se obține produsul dorit.
- 20

Metoda EC

- 25 S-a adăugat NaH (60% în ulei mineral, 22 mg, 0,914 mmol) la o soluție de 4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină (50 mg, 0,305 mmol) în DMF (5 ml) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. S-a adăugat clorură de sulfonyl (1 echiv., 0,305 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 h. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (3 ml), agitat timp de 10 min la temperatura camerei, apoi încărcat pe silicagel și purificat prin cromatografie pe coloană (0-100% benzină de petrol 40-60 °C apoi 0-60% MeOH în EtOAc) pentru a obține produsul dorit.
- 30

Metoda ED

- 35 S-a adăugat NaH (60% în ulei mineral, 5 sau 10 echiv.) la o soluție de 4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină (100 mg, 0,609 mmol) în THF (5,0 ml) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. S-a adăugat clorură de sulfonyl (1 echiv., 0,609 mmol) și reacția a fost agitată

timp de 16 h. Amestecul rezultat a fost încărcat pe silicagel și purificat prin cromatografie pe coloană (0-100% benzină de petrol 40-60°C apoi 0-60% MeOH în EtOAc) pentru a se obține produsul dorit.

Metoda EF

5

S-a adăugat NaH (60% în ulei mineral, 122 mg, 3,05 mmol) la o soluție de 4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină (100 mg, 0,609 mmol) în THF (5,0 ml) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. S-a adăugat clorură de sulfonil (1 echiv., 0,609 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 h. Amestecul rezultat a fost încărcat pe silicagel și purificat prin cromatografie pe coloană (0-100% benzină de petrol 40-60 °C apoi 0-60% MeOH în EtOAc) și solidul izolat a fost sonicat în MeOH (1 ml) și colectat prin filtrare pentru a obține produsul dorit.

10

Metoda EG

15

S-a adăugat NaH (60% în ulei mineral, 122 mg, 3,05 mmol) la o soluție de 4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină (100 mg, 0,609 mmol) în THF (5,0 ml) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. S-a adăugat clorură de sulfonil (1 echiv., 0,609 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 h la temperatura camerei. Volatilele au fost reduse la aproximativ 1 ml înainte ca DCM (3 ml) și apă (3 ml) să fie adăugate cu grijă și agitate timp de 10 min. Amestecul a fost trecut printr-un separator de fază, fracția organică a fost apoi încărcată într-un cartuș de 1 g Si-amină (Biotage) și cartușul a fost spălat cu MeOH (6 ml), produsul a fost apoi eluat cu o soluție de HCl (2 M, 1:1 metanol:1,4-dioxan, 6 ml). Spălările cu HCl au fost apoi evaporate *in vid* pentru a obține produsul dorit.

20

Metoda EH

25

O suspensie de 4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină (48 mg, 0,29 mmol) și NaH (60% în ulei mineral, 0,117 mg, 2,93 mmol) în DMF (10 ml) au fost agitate la temperatura camerei timp de 10 min înainte de a fi răcite la -78 °C. La acest amestec răcit s-a adăugat clorură de sulfonil (1,5 echiv., 0,439 mmol) și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 1 h apoi încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost încărcat pe silicagel și purificat prin cromatografie pe coloană (Biotage Isolera, 24 g cartuș SiO₂, 0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C apoi 0-40% MeOH în EtOAc) pentru a se obține un solid care a fost suspendat în dietil eter (25 ml) și supus cu ultrasunete timp de 5 min. Solidul a fost colectat prin filtrare și uscat la aer pentru a se obține produsul dorit.

30

35

Metoda EI

Un amestec de 4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină (0,035 g, 0,21 mmol) și o clorură de sulfonil (1,05 echiv., 0,22 mmol) în piridină (1 ml) au fost agitate la temperatura camerei timp de 16 h. Reacția a fost concentrată și diluată cu soluție apoasă de HCl 5% (1 ml) și sonicată timp de minim 30 min. Extracția cu DCM (2 x 1 ml) și purificarea utilizând cromatografie pe coloană cu silicagel (0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C) a dat produsul dorit.

40

Metoda EJ

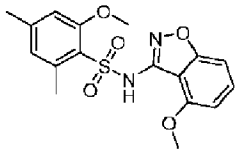
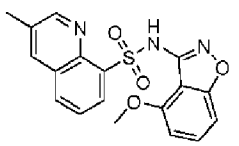
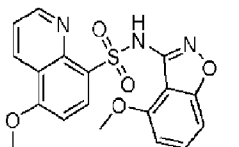
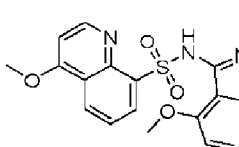
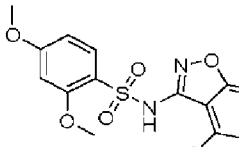
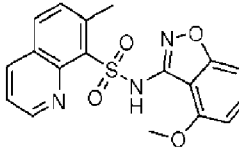
45

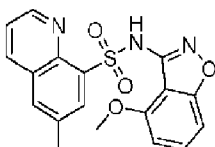
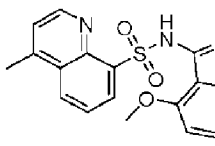
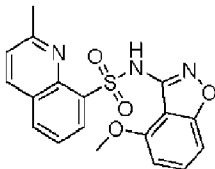
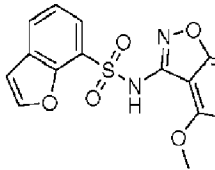
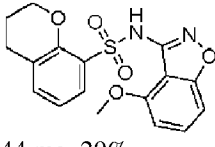
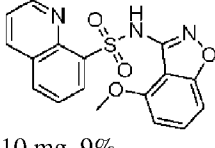
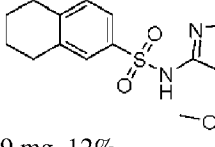
La o soluție de 4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină (1 echiv.) în THF (3 ml) s-a adăugat LiHMDS (1 M în THF, 1,5 echiv.). După 10 min de agitare, s-a adăugat clorură de sulfonil (1,5 echiv.) și reacția s-a lăsat sub agitare timp de 17 h, deschisă la aer. THF-ul a fost eliminat *in vid*, apoi s-au adăugat DCM (3 ml) și apă (3 ml) și s-au agitat timp de 10 min. După separarea straturilor, fracția organică a fost încărcată pe un cartuș de 1 g Si-amină (Biotage). Cartușul a fost spălat cu MeOH (6 ml), apoi stripat cu HCl 1,25 M în MeOH (6 ml). Spălările cu HCl au fost apoi evaporate *in vid* pentru a obține produsul dorit.

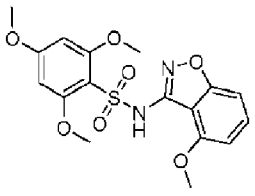
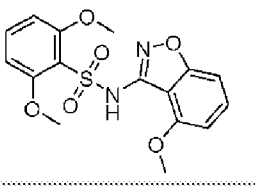
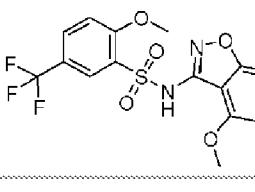
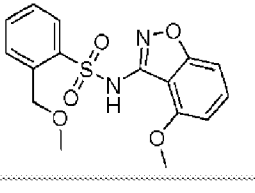
50

Tabelul E

	Structură și randament (unde este cazul)	Nume	Date analitice	Metodă
72		2-metoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-4,6-dimetilbenzen	LCMS-A: rt 6,474 min, <i>m/z</i> 363,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,51 - 9,42 (s, 1H), 7,61 - 7,51	Metoda EA

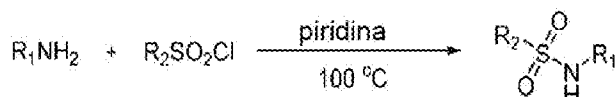
	Structură și randament (unde este cazul)	Nume	Date analitice	Metodă
	 15 mg, 13%	sulfonamidă	(t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,90 - 6,87 (s, 1H), 6,87 - 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,80 - 6,74 (s, 1H), 3,99 - 3,93 (s, 3H), 3,84 - 3,78 (s, 3H), 2,58 - 2,54 (s, 3H), 2,31 - 2,25 (s, 3H).	
Ref Ex. 73	 10 mg, 8%	<i>N</i> -(4-metoxi benzo[d]izoxazol-3-il)-3-metil chinolin-8-sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,469 min, $m/z = 370,1$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,94$ (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J = 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	Metoda EB
Ref Ex. 74	 35 mg, 29%	5-metoxi- <i>N</i> -(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il) chinolin-8-sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,461 min, $m/z 386,1$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,08$ (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,5$ Hz, 4,3, 1H), 7,49 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,94 (s, 3H)	Metoda EC
Ref Ex. 75	 29 mg, 24%	4-metoxi- <i>N</i> -(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)chinolin-8-sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,253 min, $m/z 386,1$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,93$ (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,52 - 8,37 (m, 2H), 7,75 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,93 (s, 3H)	Metoda EC
76	 59 mg, 26%	2,4-dimetoxi- <i>N</i> -(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzen sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,188 min, $m/z = 365,1$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,76$ (s, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,55 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,73 - 6,62 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H)	Metoda ED 10 eq. NaH folosit
Ref. Ex. 77	 68 mg, 30%	<i>N</i> -(4-metoxi benzo[d]izoxazol-3-il)-7-metil chinolin-8-sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,419 min, $m/z = 370,2$ $[M+H]^+$	Metoda EF

	Structură și randament (unde este cazul)	Nume	Date analitice	Metodă
Ref. Ex. 78	 4 mg, 2%	N-(4-metoxi benzo[d]izoxazol-3-il)- 6-metil chinolin-8- sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,332 min, m/z = 370,1 [M+H] ⁺	Metoda ED5 eq. NaH folosit
Ref Ex. 79	 15 mg, 7%	N-(4-metoxi benzo[d]izoxazol-3-il)- 4-metil chinolin-8- sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,325 min, m/z = 370,1 [M+H] ⁺	Metoda ED 5 eq. NaH folosit
Ref Ex. 80	 50 mg, 22%	N-(4-metoxi benzo[d]izoxazol-3-il)- 2-metil chinolin-8- sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,349 min, m/z = 370,1 [M+H] ⁺	Metoda ED 5 eq. NaH folosit
Ref Ex. 81	 38 mg, 18%	N-(4-metoxi benzo[d]izoxazol-3- il)benzofuran-7- sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,225 min, m/z = 345,1 [M+H] ⁺	Metoda EG
Ref Ex. 82	 44 mg, 20%	N-(4-metoxi benzo[d]izoxazol-3- il)croman-8- sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,282 min, m/z = 361,1 [M+H] ⁺	Metoda EG
Ref Ex. 83	 10 mg, 9%	N-(4-metoxi benzo[d]izoxazol-3- il)chinolin-8- sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,198 min; m/z = 356,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9,08 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,57 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 7,50 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H)	Metoda EH
Ref Ex. 84	 9 mg, 12%	N-(4-metoxi benzo[d]izoxazol-3-il)- 5,6,7,8-tetrahidronaft alen-2-sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,955 min; m/z 359,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, acetona- <i>d</i> ₆) δ 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,96	Metoda EI

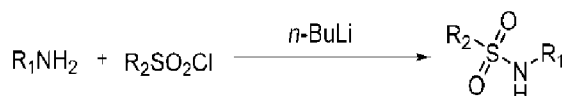
	Structură și randament (unde este cazul)	Nume	Date analitice	Metodă
			(s, 3H), 1,81 - 1,77 (m, 4H). NB: solvent alifatic obturator 2×CH ₂	
85		2,4,6-trimetoxi- <i>N</i> -(4-metoxi benzo[d]izoxazol-3-il)benzen sulfonamidă	LCMS-A: rt 6,095 min; <i>m/z</i> 395,1 [M+H] ⁺	Metoda EJ
86		2,6-dimetoxi- <i>N</i> -(4-metoxi benzo[d]izoxazol-3-il)benzen sulfonamidă	LCMS-A: rt 5,991 min; <i>m/z</i> 365,1 [M+H] ⁺	Metoda EJ
87		2-metoxi- <i>N</i> -(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-5-(trifluormetil)benzensulfonami- dă	LCMS-B: rt 3,379 min; <i>m/z</i> 403,0 [M+H] ⁺	Metoda EJ
88		<i>N</i> -(4-metoxi benzo[d]izoxazol-3-il)-2-(metoxi metil)benzen sulfonamidă	LCMS-B: rt 3,344 min; <i>m/z</i> 349,1 [M+H] ⁺	Metoda EJ

Exemple și exemple de referință 89-147 (Tabelul F)**Metoda FA**

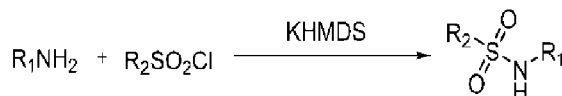
La o soluție de amină (0,5 mmol, 1,0 echiv.) în THF anhidru (10 ml) la -78 °C sub N₂ s-a adăugat LiHMDS (soluție 1 M în THF, 3 echiv.) prin picurare și amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 30 min. S-a adăugat apoi prin picurare o soluție de clorură de sulfonil (1,5 echiv.) în THF anhidru (2,0 ml) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană sau TLC prep. pentru a se obține compusul din titlu. Variațiile la condițiile de mai sus au fost notate în tabelul F.

Metoda FB

La o soluție de amină (0,3 mmol, 1,0 echiv.) în piridină (5 ml) sub N₂ s-a adăugat clorură de sulfonil (2,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 100°C peste noapte. Reacția a fost stinsă cu HCl 1 M aq, s-a adăugat apoi, apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană sau TLC prep. pentru a se obține compusul din titlu. Variațiile la condițiile de mai sus au fost notate în tabelul F.

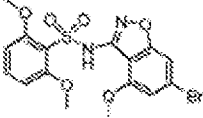
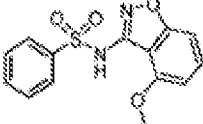
Metoda FC

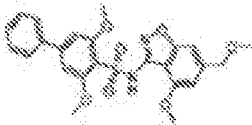
La o soluție de amină (0,5 mmol, 1,0 echiv.) în THF anhidru (10 ml) la -20 °C sub N₂ s-a adăugat n-BuLi (2,5 M în hexani, 1,5 echiv.) prin picurare și amestecul a fost agitat la -20°C timp de 1 h. S-a adăugat apoi prin picurare o soluție de clorură de sulfonil (1,5 echiv.) în THF anhidru (2,0 ml) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH=20/1) pentru a se obține compusul din titlu.

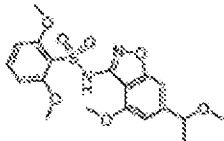
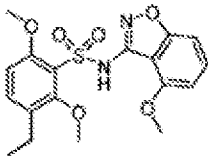
Metoda FD

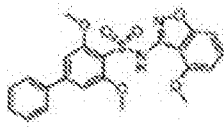
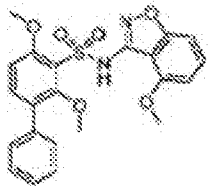
La o soluție de amină (0,5 mmol, 1,0 echiv.) în THF anhidru (10 ml) la -78 °C sub N₂ s-a adăugat KHMDS (soluție 1 M în THF, echivalenți specificați în Tabelul F) prin picurare și amestecul a fost agitat la -78 °C sau 0 °C timp de 30 min până la 1 h (specificat în Tabelul F). O soluție de clorură de sulfonil (echivalenți specificați în Tabelul F) în THF anhidru (2,0 ml) a fost apoi adăugată prin picurare și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană sau TLC prep. pentru a se obține compusul din titlu.

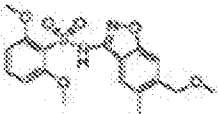
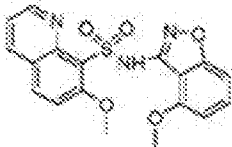
Tabelul F

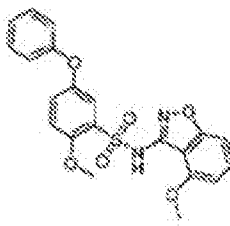
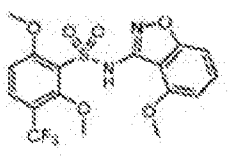
	Denumire și structură	Date analitice	Intermediari (dacă este cazul)	Metodă	Observații
89	 N-(6-bromo-4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzenesulfonamidă	LCMS-C: R _t 2.18 min, m/z 442.9 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (s, 6H).	clorură de 2,6-dimetoxibenzen sulfonil 111 6-bromo-4-metoxibenzo [d]izoxazol-3-amină 122	FA	4 echiv. LiHMDS folosit TLC prep. (DCM/MeO H=100/1)
90	 N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamidă	LCMS-C: R _t 1.97 min, m/z 304.9 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.61 ~ 7.54 (m, 3H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).		FA	Agitare 2h înainte de adăugarea clorurii de sulfonil TLC prep (DCM/MeO H=100/1)

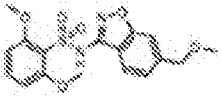
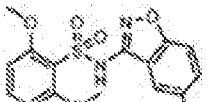
91	 3,5- dimetoxi-N-(4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamidă	LCMS-C: R_t 2.33 min, m/z 485.0 [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.52 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.41 (s, 3H).	clorură de 3,5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-sulfonil I116 4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I9	FA	5 echiv. LHMDS folosit agitare 2h înainte de adăugarea clorurii de sulfonil cromatografie pe coloană (eter pet./ EtOAc ≈2/1)
92	 N-(6-(3-hidroxifenil)-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzen sulfonamidă	LCMS-C: R_t 2.19 min, m/z 457.0 [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.79 (s, 6H).	clorură de 2,6-dimetoxi benzensulfonil I111 3-(3-amino-4-metoxibenzo[d]izoxazol-6-il)fenol I19	FA	8 echiv. LHMDS folosit agitare 1h înainte de adăugarea clorurii de sulfonil TLC prep (DCM/MeO H=30/1)

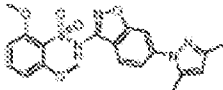
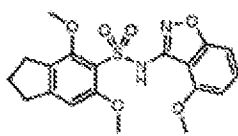
93	 2,6-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-(1-metoxietil)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-C: R_t 1.94 min, m/z 423.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.45 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	clorură de 2,6-dimetoxi benzensulfonil 1111 4-metoxi-6-(1-metoxietil)benzo[d]izoxazol-3-amină 115	FA	Agitare 2h înainte de adăugarea clorurii de sulfonil TLC prep. (DCM/MeO H=75/1)
94	 3-etil-2,6-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-C: R_t 2.31 min, m/z 393.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.60 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	clorură de 3-etil-2,6-dimetoxi benzensulfonil 1106	FA	Agitare 3h înainte de adăugarea clorurii de sulfonil TLC prep. (DCM/MeO H=75/1)

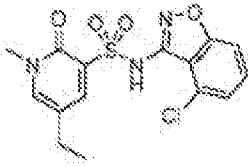
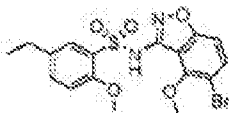
95	 3,5-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-[1,1'bifenil]-4-sulfonamidă	LCMS-C: R_t 2.34 min, m/z 441.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 7.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.58-7.44 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 6H).	clorură de 3,5-dimetoxi-[1,1'bifenil]-4-sulfonil 1116	FA	3.3 echiv. LIHMDS folosit Agitare la -70°C 3h înainte de adăugarea a 1.8 echiv. clorură de sulfonil Purificare: precipitat din DCM cu eter pet.
96	 2,4-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-[1,1'bifenil]-3-sulfonamidă	LCMS-C: R_t 2.42 min, m/z 441.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).	clorură de 2,4-dimetoxi-[1,1'bifenil]-3-sulfonil 1114	FA	2 echiv. LIHMDS folosit Agitare 3h înainte de adăugarea cloruri de sulfonil TLC prep. (DCM/MeO H=50/1)

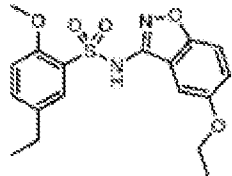
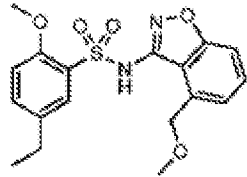
97	 2,6-dimetoxi-N-(6-(metoximetil)-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: R, 2.38 min, m/z 393.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.3 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 6.75-6.73 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).	clorură de 2,6-dimetoxibenzensulfonil 1111	6-(metoximetil)-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-amină 14	FA	2 echiv. LHMDS folosit agitare 2.5h înainte de adăugarea a 3 echiv. clorură de sulfonil purificat prin HPLC prep
Ref Ex 98	 7-metoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)chinolin-8-sulfonamidă	LCMS-D: R, 1.79 min, m/z 385.8 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.6 (s, 1H), 8.96 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).	clorură de 7-metoxichinolină-8-sulfonil 1107		FA	LHMDS adăugat la -60°C și agitat la 0°C 1h înainte de adăugarea clorurii de sulfonil TLC prep (DCM/MeO H=20/1)

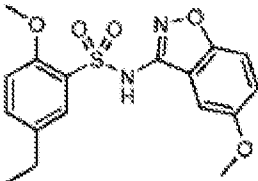
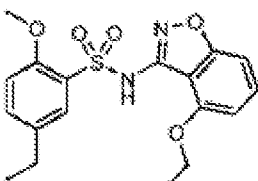
99	 2-metoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-5-fenoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.91 min, m/z 427.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-6.99 (m, 7H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).	clorură de 2-metoxi-5-fenoxibenzen sulfonil I100	FA	1,1 echiv. LIHMDS și 1.05 echiv. clorură de sulfonil folosiți. Produs nepurificat.
100	 2,6-dimetoxi-N-(5-(trifluorometoxi)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.61 min, m/z 419.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.59-7.42 (m, 3H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 6H).	clorură de 2,6-dimetoxibenzen sulfonil I111	FA	S-a adăugat LIHMDS la -60 °C și s-a agitat la 0 °C 1 h înainte de adăugarea clorurii de sulfonil. TLC prep (eter pet /EtOAc ≈5/1)
101	 2,6-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-3-(trifluorometil)benzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.84 min, m/z 433.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.5 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.85 (s, 3H).	clorură de 2,6-dimetoxi-3-(trifluorometil)benzen sulfonil I102	FA	Adăugare 2 echiv. LIHMDS la 0 °C. TLC prep (eter pet /EtOAc ≈1/1)

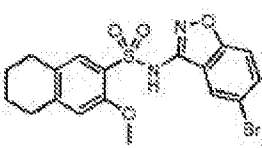
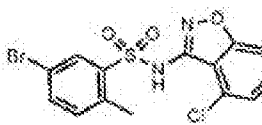
102	 2,6-dimetoxi-N-(5-metil-6-(oxazol-2-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: R, 2.42 min, m/z 415.9 $[M+H]^+$: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.5 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.07 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50-7.30 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.70 (s, 3H).	clorură de 2,6-dimetoxibenzensulfonil 1111 5-metil-6-(oxazol-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină 165	FA	1,5 echiv. Li-MDS folosit TLC prep (eter pet/ EtOAc $\approx$ 1/2)
103	 2,6-dimetoxi-N-(6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: R, 2.22 min, m/z 378.9 $[M+H]^+$: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.4 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.32 (s, 3H).	clorură de 2,6-dimetoxibenzensulfonil 1111 6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină 162	FA	Adăugat Li-MDS la -78°C și agitat la 0°C timp de 30 min înainte adăugarea clorurii de sulfonil TLC prep eter pet/ EtOAc $\approx$ 2/1)
104	 2,6-dimetoxi-N-(5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: R, 2.40 min, m/z 348.9 $[M+H]^+$: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.3 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.40 (s, 3H).	clorură de 2,6-dimetoxibenzensulfonil 1111 5-(metilbenzo[d]izoxazol-3-amină 160	FA	Adăugat Li-MDS la -60°C și agitat la 0°C 1h înainte de adăugarea clorurii de sulfonil TLC prep (DCM/MeO H=20/1)

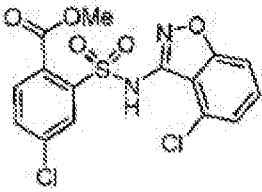
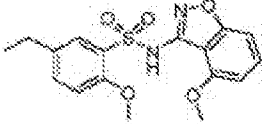
105	 N-(6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R _t 2.44 min, m/z 429.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.5 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).	clorură de 2,6-dimetoxibenzensulfonil 1111	6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzo[d]izoxazol-3-amină 159	FC
Ref Ex. 106	 4,6-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonamidă	LCMS-D: R _t 2.58 min, m/z 405.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.40 (s, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 4H), 2.02-1.99 (m, 2H).	clorură de 4,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-sulfonil 198	Adăugat 1,33 echiv. LiHMDS la -78°C și agitat la 0°C 1 h înainte de adăugarea 0,67 echiv. clorură de sulfonil. Cromatografie coloană (eter pet/ EtOAc =1/1)	FA

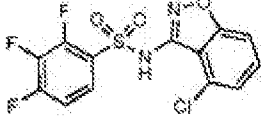
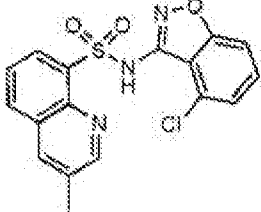
Ref Ex 107	 <i>N</i>-(4-clorbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-sulfonamida	LCMS-D: R _t 2.34 min, <i>m/z</i> 368.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.5 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.46 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-sulfonil 194	adăugat 2,1 echiv. LiHMDS la -78°C și agitat la 0°C 1h înainte de adăugarea a 2 echiv clorură de sulfonil. FA Cromatografie coloană (DCM/MeOH=50/1)
108	 <i>N</i>-(5-brom-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R _t 2.82 min, <i>m/z</i> 441.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.8 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.64 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil 1112 5-brom-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină 148	Adăugat 2 echiv. KHMDS agitare la 0°C 1h înainte de adăugarea a 2 echiv clorură de sulfonil. FD Cromatografie coloană (eter pet/EtOAc=50/1 la 3/1)

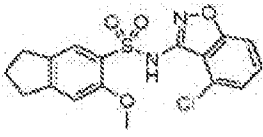
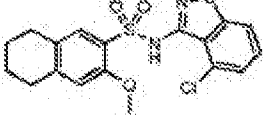
109	 N-(5-ethoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.78 min, m/z 377.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.5 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxi benzensulfonil I112	FB	Cromat. coloană (eter pet/ EtOAc =4/1 la 3/1)
110	 5-etil-2-metoxi-N-(4-(metoximetil)benzo[d]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.66 min, m/z 377.1 [M+H]⁺:	clorură de 5-etil-2-metoxi benzensulfonil I112	FB	TLC prep (eter pet/ EtOAc =2/1)

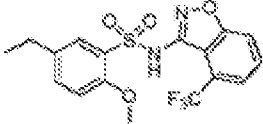
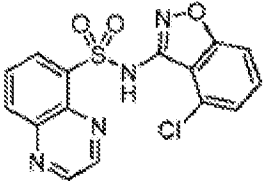
111	 5-Etil-2-metoxi-N-(5-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.65 min, m/z 363.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.5 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.63 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxi benzensulfonil I112	FB	TLC prep
112	 N-(4-etoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-E: R_t 5.57 min m/z 376.7 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.64 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxi benzensulfonil I112	FA	Adăugat 1,5 echiv. LiHMDS la $-78^\circ C$ și agitat la $0^\circ C$ 1 h înainte de adăugarea a 1,5 echiv. clorură de sulfonil. Cromat. coloană (eter pet/ EtOAc =3/1)

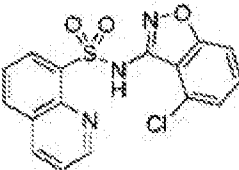
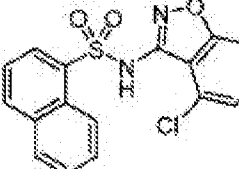
Ref Ex. 113	 N-(5-brombenzo[d]izoxazol-3-il)-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonamidă	LCMS-D: R_t 3.07 min, <i>m/z</i> 437.0 [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.6 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.73-2.69 (m, 4H), 1.71 (m, 4H).	clorură de 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-sulfonil 1109 5-brombenzo[d]izoxazol-3-amină 140	Adăugat 2 echiv. LiHMDS la -78°C și agitat la 0°C 1 h înainte de adăugarea a 2 echiv. clorură de sulfonil. FA Cromat. coloană (DCM/MeO H=200/1 la 100/1)
114	 5-brom-N-(4-clorbenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metilbenzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.82 min, <i>m/z</i> 401.0 [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).		Adăugat 1 echiv. LiHMDS la -78°C și agitat la 0°C 1h înainte de adăugarea 0,67 echiv. clorură sulfonil FA Cromat. coloană (Eter pet/ EtOAc =6/1)

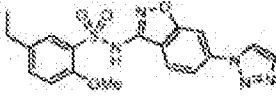
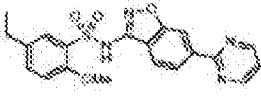
Ref Ex. 115	 4-cloro-2-(N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)sulfamoil)benzoat de metil	LCMS-D: R_t 2.78 min, m/z 401.0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H).		FD	Adăugat 0,67 echiv. KHMDS agitat la 0°C 1 h înainte de adăugarea a 0,67 echiv. clorură de sulfonyl. Cromat. coloană (eter pet/ EtOAc $\approx$1/1)
116	 5-Etil-2-metoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.56 min, m/z 363.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.46 (m, 1H), 7.12-7.11 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxi benzensulfonyl I112	FA	Adăugat 2 echiv. LiHMDS la -78°C și s-a agitat la 0 °C pentru 1 h înainte de adăugarea 2 echiv. clorură de sulfonyl. Cromat. coloană (DCM/MeO H=30/1)

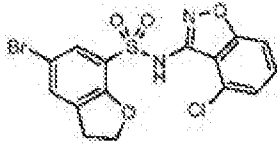
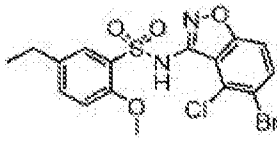
117	 N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2,3,4-trifluorbenzensulfonamidă	LCMS-D: R, 2.59 min. m/z 383.0 $[M+H]^+$: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74-7.69 (m, 1H), 7.54-7.40 (m, 3H), 7.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H).	FA	Adăugat 1 echiv. LiHMDS la $-78^\circ C$ și agitat la $0^\circ C$ 1h înainte de adăugarea a 1 echiv. clorură de sulfonil. Cromat. coloană (DCM/MeO H=100/1 la 30/1)
Ref Ex. 118	 N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-3-metilchinolin-8-sulfonamidă	LCMS-D: R, 2.62 min. m/z 374.1 $[M+H]^+$: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.34-8.25 (m, 3H), 7.76-7.61 (m, 3H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).	FA	Adăugare 1.5 echiv. LiHMDS la $-78^\circ C$ și agitare la $0^\circ C$ 1h înainte de adăugarea a 1.5 echiv. clorură de sulfonil Cromat. coloană (DCM/MeO H=20/1)

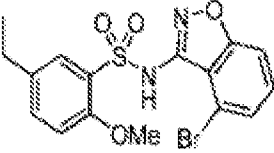
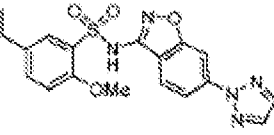
Ref Ex 119	 N-(4-clorbenzo[d] izoxazol-3-il)-6- metoxi-2,3-dihidro- 1H-inden-5- sulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.69 min, <i>m/z</i> 379.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i>₆) δ 10.4 (s, 1H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.84 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H).	clorură de 6- metoxi-2,3- dihidro- 1H-inden- 5-sulfonil I108	FD	Adăugat 0,67 echiv. KHMDs agitat la 0°C 1h înainte de adăugare 0,67 echiv. clorură de sulfonil. Cromat. coloană (eter pet/ EtOAc ≈1/1)
Ref Ex 120	 N-(4-clorbenzo[d] izoxazol-3-il)-3- metoxi-5,6,7,8- tetrahidronaftalen-2- sulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.88 min, <i>m/z</i> 383.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i>₆) δ 10.4 (s, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.72 (m, 4H).	clorură de 3-metoxi- 5,6,7,8- tetrahidronaf- talen-2- sulfonil I109	FA	Adăugat 1 echiv. LiHMDS la -78°C și agitat la 0°C 1h înainte de adăugarea a 1 echiv. clorură de sulfonil. Cromat. coloană (eter pet/ EtOAc ≈50/1 la 2/1)

Ref Ex. 121	 5-etil-2-metoxi-N-(4-(trifluormetil)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: R _t 2.74 min, m/z 401.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.3 (s, 1H), 8.14 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxi benzensulfonil 1112	FA	Adăugat 2 echiv. LIMDS la -78°C și agitat la 0°C 1h înainte de adăugare 2 echiv. clorură de sulfonil.
Ref Ex. 122	 N-(4-clorbenzo[d]izoxazol-3-il)chinoxalin-5-sulfonamidă	LCMS-D: R _t 2.30 min, m/z 381.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.0 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.47-8.43 (m, 2H), 8.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H).		FA	2 echiv. LiHMDS folosiți Purificare: dizolvat în NaOH aq 2M spălare cu EtOAc, acidulare la pH 2 și extracție cu DCM

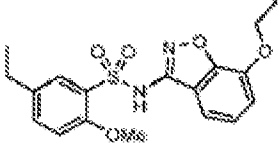
Ref Ex. 123	 N-(4-clorbenzo[d] izoxazol-3-il)chinolin- 8-sulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.41 min, m/z 360.0 [M+H] ⁺ , ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.40- 8.35 (m, 2H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H).		FA	2 echiv. LiHMDS folosiți Purificare: dizolvat în NaOH aq 2M spălare cu EtOAc, acidulare la pH 2 și extracție cu DCM
Ref Ex. 124	 N-(4-clorbenzo[d] izoxazol-3-il) naftalen-1- sulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.60 min, m/z 359.0 [M+H] ⁺ , ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31- 8.24 (m, 2H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74-7.63 (m, 5H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H).		FA	2 echiv. LiHMDS folosiți Cromat. colană (eter pet/ EtOAc =50/1la 2/1

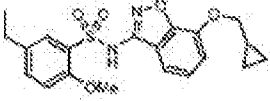
125	 N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.48 min, <i>m/z</i> 400.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.9 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.26-8.23 (m, 2H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.65 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.23 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil 112 6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzo[d]isoxazol-3-amină 136	FB	Cromat. coloană (DCM/MeO H=100/0 la 50/1)
126	 5-etil-2-metoxi-N-(6-pirimidin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.65 min, <i>m/z</i> 411.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.8 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.65 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil 112 6-(pirimidin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină 139	FB	TLC prep. (DCM/MeO H=50/1)

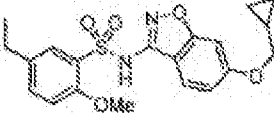
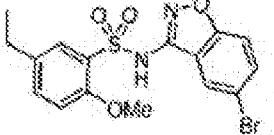
Ref Ex. 127	 5-brom-N-(4-clorbenzo[d]izoxazol-3-il)-2,3-dihydrobenzofuran-7-sulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.68 min, <i>m/z</i> 428.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.2 (s, 1H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.26 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H).	clorură de 5-brom-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonil 195	FA	Adăugat LiMDS la -78°C și agitat la 0°C 1h înainte de adăugare clorură de sulfonil. Cromat. coloană (eter pet/ EtOAc ≈5/1)
128	 N-(5-brom-4-clorbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-E: R_t 5.81 min, <i>m/z</i> 444.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.7 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.63 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil 112 5-brom-4-clorbenzo[d]izoxazol-3-amină 144	FD	Adăugat 1 echiv. KHMDS agitat la -78°C timp de 30 min înainte de adăugarea 2 echiv. clorură de sulfonil. Cromat. coloană (eter pet/ EtOAc ≈50/1 la 2/1)

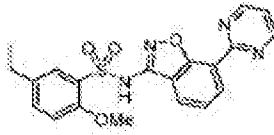
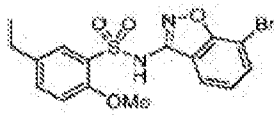
129	 N-(4-brombenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.69 min, m/z 410.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.4 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.49 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.60 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil I112	FA	1,5 echiv. LiHMDS folosiți. Cromat. coloană (Eter pet/ EtOAc =2/1 la 1/1)
130	 N-(6-((2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.77 min, m/z 400.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.9 (s, 1H), 8.24-8.17 (m, 3H), 8.12-8.10 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil I112	FB	3 echiv. clorură de sulfonil folosiți TLC prep (DCM/MeO H=50/1)

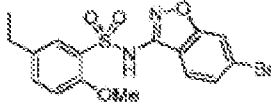
131	 N-(6-(1H-pirazol-1-il)benzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.61 min, m/z 399.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.8 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.65 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil 112 6-(1H-pirazol-1-il)benzo[d]izoxazol-3-amină 170	FB	3 echiv. clorură de sulfonil folosiți Cromat. coloană; (DCM/MsO H=50/1)
-----	---	--	--	----	---

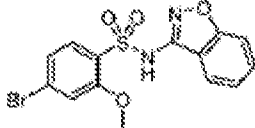
132	 N-(7-etoxybenzo[d]izoxazol-3-il)5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.67 min, <i>m/z</i> 377.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.6 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil 1112	F8	Cromat. coloană (eter pet./ EtOAc ≈5/1)
-----	--	---	---	----	---

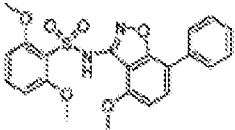
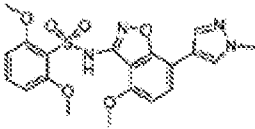
133	 N-(7-(ciclopropilmetoxi)benzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.87 min, m/z 403.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.6 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.35-0.30 (m, 2H).	clorură de 5-etil-2-metoxibenzen-sulfonil 1112 7-(ciclopropilmetoxi)benzo[d]izoxazol-3-amină 128	FB	Cromat. coloană (DCM/MeO H=200/1)
-----	---	--	--	----	--

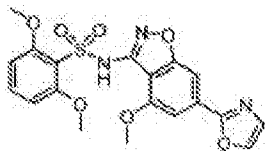
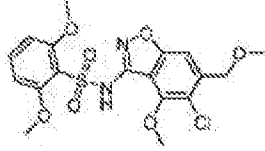
134	 N-(6-(ciclopropilmetoxi)benzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.89 min, m/z 403.1 [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.5 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.60-0.55 (m, 2H), 0.25-0.22 (m, 2H).	clorură de 5-etil-2-metoxibenzen sulfonil I112	FB	purificat prin HPLC prep.
135	 N-(5-brombenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.83 min, m/z 410.9 [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.8 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil I112	FA	2 echiv. LiHMDS și 2 echiv clorură de sulfonil folosiți. TLC prep (eter pet / EtOAc ≈2/1)

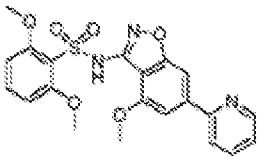
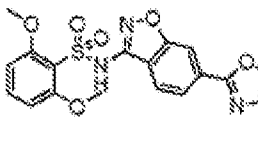
136	 5-etil-2-metoxi-N-(7-(pirimidin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.52 min, <i>m/z</i> 411.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, methanol-<i>d</i>₄/CDCl₃) δ 8.87 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.61 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxi benzensulfonil I112 7-(pirimidin-2-il) benzo[d]izoxazol-3-amină I68	FB	TLC prep (eter pet./ EtOAc ≈1/1)
137	 N-(7-brombenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.85 min, <i>m/z</i> 411.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.9 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.64 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxi benzensulfonil I112 7-brombenzo[d]izoxazol-3-amină I66	FB	3 echiv. clorură de sulfonil folosiți TLC prep (eter pet./ EtOAc ≈5/1)

138	 N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.93 min, <i>m/z</i> 411.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.8 (s, 1H), 8.08-7.99 (m, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.64 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil I112 6-brombenzo[d]isoxazol-3-amină I75	FB	1,8echiv. clorură de sulfonil folosiți Cromat. coloană (eter pet./ EtOAc = 100/0 la 5/1)
139	 N-(6-etoxibenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.76 min, <i>m/z</i> 377.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.5 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.11 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.63 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil I112 6-etoxibenzo[d]isoxazol-3-amină I32	FB	Cromat. coloană (eter pet./ EtOAc = 100/0 la 5/1)

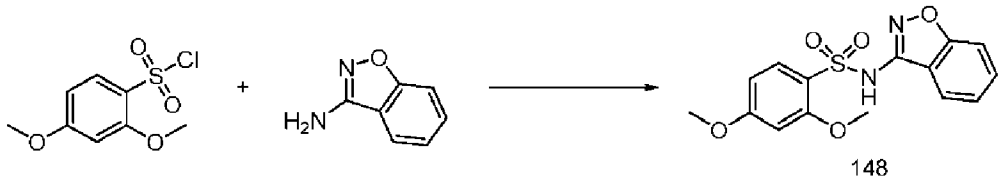
140	 5-etil-2-metoxi-N-(6-(piridin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.63 min, <i>m/z</i> 410.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.8 (s, 1H), 8.74 – 8.69 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 – 8.09 (m, 3H), 7.98 – 7.90 (m, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.61 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	clorură de 5-etil-2-metoxi benzensulfonil I112 6-(piridin-2-il) benzo[d]izoxazol-3-amină I74	FB	Cromat. coloană (DCM/MeO H=100/0 la 100/1)
141	 N-(benzo[d]izoxazol-3-il)-4-brom-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2.58 min, <i>m/z</i> 382.9 [M+H]⁺;	clorură de 4-brom-2-metoxibenzen sulfonil I110	FB	1,2 echiv. clorură de sulfonil folosiți. Cromat. coloană (eter pet./ EtOAc =5/1 la 2/1)

142	 2,6-dimetoxi-N-(4-metoxi-7-fenilbenzo[d]izoxazol-3-il) benzensulfonamidă	LCMS-C: R_t 2.39 min, <i>m/z</i> 441.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.62 (s, 1H), 7.90 – 7.69 (m, 3H), 7.59 – 7.32 (m, 4H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.86 – 6.73 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (s, 6H).	clorură de 2,6-dimetoxiben zensulfonil 1111 4-metoxi-7-fenilbenzo[d] izoxazol-3-amină 1180	FA	4 echiv. LiHMDS folosiți, agitare 2h înainte de adăugare clorură de sulfonil. TLC prep (DCM/MeO H=100/1)
143	 2,6-dimetoxi-N-(4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d] izoxazol-3-il) benzensulfonamidă	LCMS-C: R_t 1.89 min, <i>m/z</i> 445.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 6H).	clorură de 2,6-dimetoxiben zensulfonil 1111 4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il) benzo[d]izoxazol-3-amină 182	FA	4 echiv. LiHMDS folosiți, agitare 2h înainte de adăugare clorură de sulfonil. TLC prep (DCM/MeO H=30/1)

144	 2,6-dimethoxy-N-(4-methoxy-6-(oxazol-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamidă	LCMS-C: R_t 1.81 min, <i>m/z</i> 431.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).	clorură de 2,6-dimetoxibenzenesulfonil 1111	FA	Agitare 2h înainte de adăugarea clorurii de sulfonil TLC prep (DCM/MeO H=75/1)
145	 N-(5-clor-4-metoxi-6-(metoximetil) benzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzensulfonamidă	LCMS-C: R_t 2.27 min, <i>m/z</i> 442.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.4 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.41 (s, 3H).	clorură de 2,6-dimetoxibenzenesulfonil 1111	FA	1.5 echiv. LiHMDS folosiți, agitare 2h înainte de adăugare 2 echiv. clorură de sulfonil. TLC prep (DCM/MeO H=100/1)

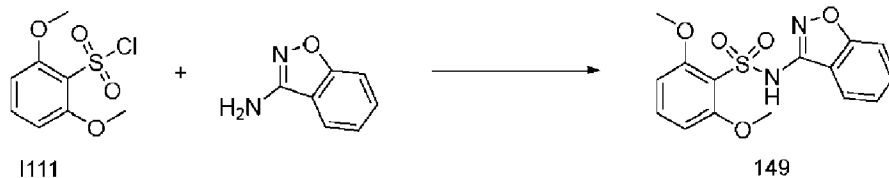
146		LCMS-C: R _i 1.89 min, m/z 442.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.75 – 8.68 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (s, 6H).	clorură de 2,6-dimetoxibenzensulfonil 1111	4-metoxi-6-(piridin-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină 177	FA	4 echiv. LiHMDS folosiți și agitare 1h înainte de adăugare clorură de sulfonil. TLC prep. (DCM/MeO H=50/1)
147		LCMS-D: R _i 2.31 min, m/z 401.8 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.6 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45–7.40 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H).	clorură de 2,6-dimetoxibenzensulfonil 1111	6-(oxazol-2-il)benzo[d]izoxazol-3-amină 190	FB	TLC prep. (eter pet./ EtOAc =1/1)

Exemplul de referință 148: N-(benzo[d]izoxazol-3-il)-2,4-dimetoxibenzensulfonamidă 148



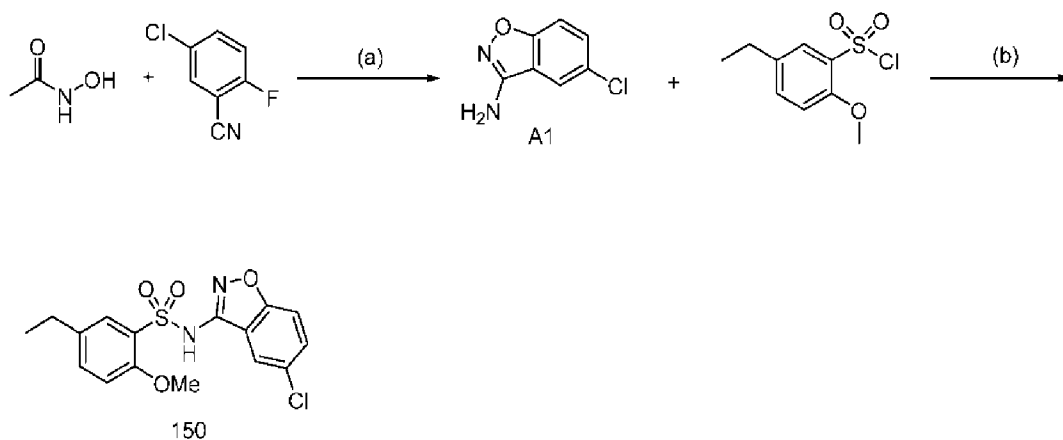
O soluție de clorură de 2,4-dimetoxibenzensulfonil (0,18 g, 0,75 mmol) și benzo[d]izoxazol-3-amină (0,10 g, 0,75 mmol) în piridină (1 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 110 °C timp de 2 h. Amestecul rezultat a fost încărcat pe silicagel și produsul purificat de două ori prin cromatografie pe coloană (4 g cartuş SiO₂, 0-45% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C apoi 4g cartuş SiO₂, 0-35% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține două loturi (78 mg și 5 mg) de compus din titlu (masă totală 83 mg, randament 33%) sub formă de solide albe. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,81Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 6,50 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 2,25, 8,81Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). LCMS-B: rt 3,20 min, m/z = 356,8 [M+Na]⁺, 334,8 [M+H]⁺.

Exemplul de referință 149: N-(benzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzensulfonamidă 149



O soluție de clorură de 2,6-dimetoxibenzen-1-sulfonil 1111 (0,088 g, 0,37 mmol) și benzo[d]izoxazol-3-amină (0,050 g, 0,37 mmol) în piridină (1 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 110 °C timp de 2 h, apoi la 120 °C timp de 2 h. Amestecul de reacție a fost încărcat pe silice și purificat prin cromatografie pe coloană (12 g cartuş SiO₂, 0-35 % EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C) pentru a se obține compusul din titlu (3,9 mg, randament 3,1%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1 H), 8,17 (dt, *J* = 1,04, 8,15 Hz, 1 H), 7,55 - 7,47 (m, 1 H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1 H), 6,60 (d, *J* = 8,52 Hz, 2H), 3,91 (s, 6H). LCMS-B: rt 3,13 min, *m/z* = 334,8 [M+H]⁺.

Exemplul 150: *N*-(5-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 150



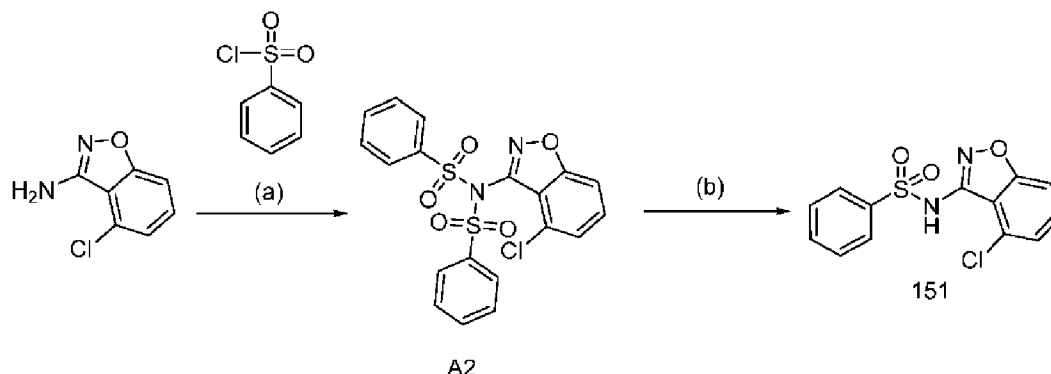
a) 5-clorobenzo[d]izoxazol-3-amină A 1

S-a adăugat tert-butoxid de potasiu (793 mg, 7,07 mmol) la o suspensie de acid acetohidroxamic (531 mg, 7,07 mmol) în DMF (10 ml) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. S-a adăugat 5-clor-2-fluorbenzonitril (1,00 g, 6,43 mmol) și reacția s-a încălzit la 50°C timp de 1 h. După răcire, amestecul de reacție a fost diluat cu o soluție apoasă saturată de NaCl (15 ml), stratul apos a fost extras cu EtOAc (3 x 100 ml), straturile organice au fost combinate, uscate (Na₂SO₄), filtrate și volatilele au fost îndepărtate *in vid*. Reziduu a fost încărcat pe silicagel și produsul purificat prin cromatografie pe coloană (Biotage Isolera, 40 g cartuş SiO₂, 0-40% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu sub formă de solid alb (507 mg, 47%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,94 (dd, *J* = 2,1, 0,6, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 1 H), 6,51 (s, 1H).

b) *N*-(5-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 150

O suspensie de clorură de 5-etil-2-metoxibenzen-1-sulfonil (150 mg, 0,639 mmol) și 5-clorobenzo[d]izoxazol-3-amină A1 (108 mg, 0,639 mmol) în piridină (1,5 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 110 °C timp de 2 h. S-a adăugat o soluție apoasă 10 M de KOH (1 ml) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 4 h la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost încărcat pe silicagel și produsul purificat prin cromatografie pe coloană (0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu ca un solid alb (53 mg, 23%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,11 (t, *J* = 1,4, 1 H), 7,71 (d, *J* = 2,3, 1 H), 7,68 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,48 (dd, *J* = 8,5, 2,3, 1 H), 7,10 (d, *J* = 8,6, 1 H), 3,72 (s, 3H), 2,62 (q, *J* = 7,6, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,6, 3H). LCMS-A: rt 6,637 min; *m/z* 367,0 [M+H]⁺.

Exemplul 151: *N*-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 151



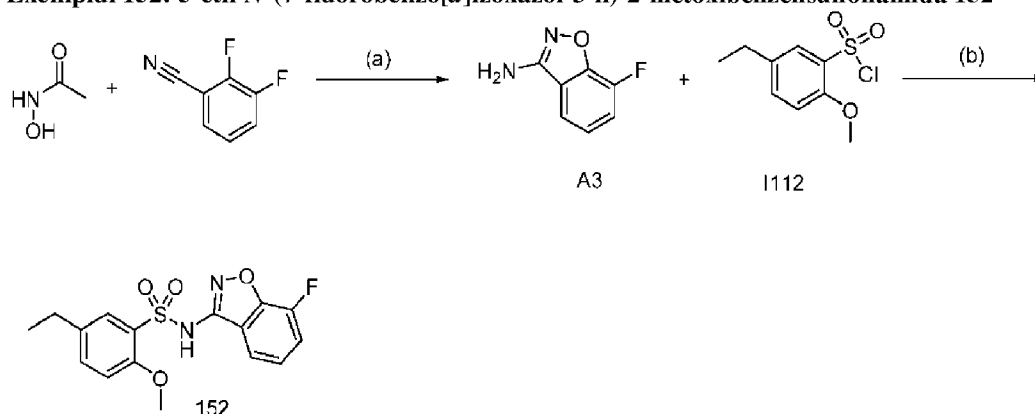
a) N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-N-(fenilsulfonyl)benzensulfonamidă A2

O soluție de 4-clorobenzo[d]izoxazol-3-amină (50 mg, 0,298 mmol) și clorură de benzensulfonyl (2 echiv., 0,595 mmol) în piridină (1,5 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde timp de 2 h la 100°C. După răcire, amestecul de reacție a fost încărcat pe silicagel și purificat folosind cromatografie pe coloană cu silicagel (Biotage Isolera, 24 g cartuş SiO₂, 0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C) pentru a se obține compusul din titlu. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,97 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,90 - 7,77 (m, 6H), 7,71 - 7,64 (m, 7H), 7,57 (d, *J* = 7,7, 1H).

b) N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 151

O suspensie de N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-N-(fenilsulfonyl) benzen-sulfonamidă A2 (50 mg, 0,11 mmol) în THF (10 ml) și soluție apoasă 10M KOH (1 ml) au fost agitate la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (25 ml) și stratul apos a fost extras cu EtOAc (3 x 50 ml), straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (25 ml) uscate (Na₂SO₄), filtrate și concentrate sub presiune redusă. Guma rezultată a fost dizolvată într-o cantitate minimă de acetonă înainte de a fi adăugată benzină de petrol 40-60 °C (50 ml) iar precipitatul a fost filtrat și uscat la aer pentru a se obține compusul din titlu sub formă de solid cafeniu (10 mg, 29%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 7,26 (dd, *J* = 8,3, 0,8, 1 H), 7,10 (dd, *J* = 7,5, 0,8, 1 H). LCMS-A: rt 6,334 min, *m/z* 307,0 [M-H]⁻.

Exemplul 152: 5-etil-N-(7-fluorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 152



a) 7-fluorobenzo[d]izoxazol-3-amină A3

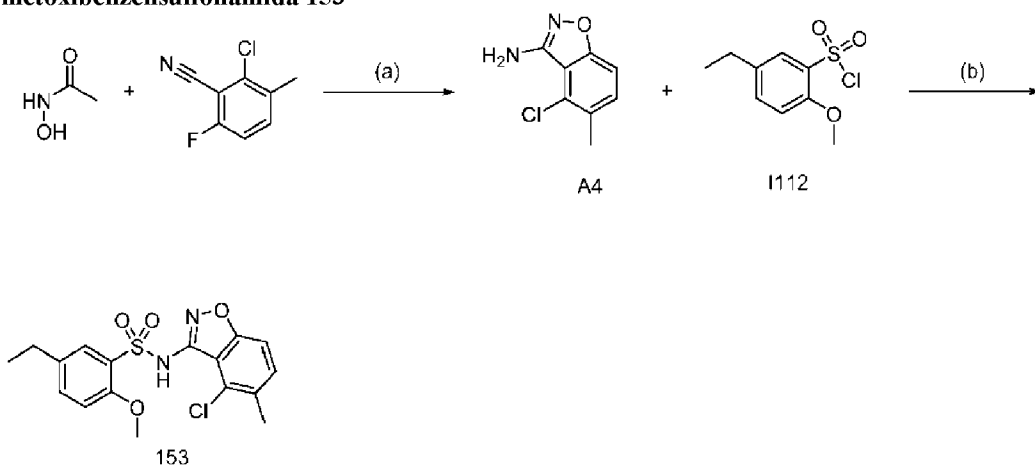
S-a adăugat tert-butoxid de potasiu (887 mg, 7,91 mmol) la o suspensie de acid acetohidroxamic (594 mg, 7,91 mmol) în DMF (10 ml) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min. S-a adăugat 2,3-difluorobenzonitril (1,00 g, 7,19 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 1 h. După răcire, amestecul de reacție a fost diluat cu o soluție apoasă saturată de NaCl (15 ml), stratul apos a fost extras cu EtOAc (3 x 100 ml), straturile organice au fost combinate, uscate (Na₂SO₄) și filtrate și volatilele au fost îndepărtate *in vacuo*. Guma rezultată a fost încărcată pe silicagel și purificată prin cromatografie pe coloană (Biotage Isolera, 24 g cartuş SiO₂, 0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu sub formă de solid alb (303 mg, 27%). ¹H RMN (400 MHz,

CDCl_3) δ = 7,33 (dd, J = 7,6, 1,3, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 4,45 (s, 2H). LCMS-B: rt 3,371 min, m/z 153,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

c) 5-etil-*N*-(7-fluorbenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 152

O soluție de 7-fluorbenzo[d]izoxazol-3-amină A3 (100 mg, 0,657 mmol) și clorură de 2-metoxi-5-etilsulfonil I112 (154 mg, 0,657 mmol) în piridină (2 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde timp de 2 h la 100°C. După răcire, amestecul de reacție a fost încărcat pe silicagel și purificat prin cromatografie pe coloană (Biotage Isolera, 24 g cartuş SiO_2 , 0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C) pentru a se obține compusul din titlu sub formă de solid alb (127 mg, 55%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,91 (dd, J = 8,1, 0,8, 1H), 7,73 (d, J = 2,3, 1H), 7,57 (dd, J = 11,9, 8,0, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 2,3, 1H), 7,38 (td, J = 8,0, 4,1, 1H), 7,10 (d, J = 8,6, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,63 (q, J = 7,6, 2H), 1,16 (t, J = 7,6, 3H). LCMS-A: rt 6,429 min, m/z 351,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 153: *N*-(4-cloro-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 153



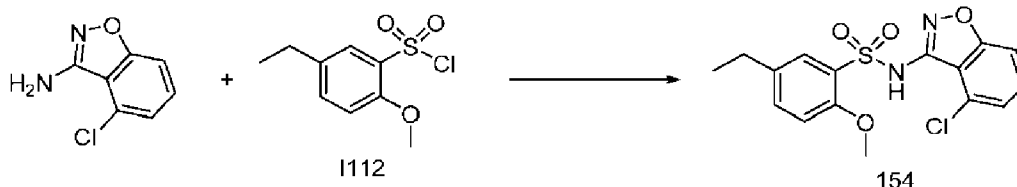
a) 4-cloro-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-amină A4

Terț-butoxid de potasiu (728 mg, 6,49 mmol) a fost adăugat la o suspensie de acid acetohidroxamic (487 mg, 6,49 mmol) în DMF (10 ml) și agitat la temperatura camerei timp de 30 min. S-a adăugat 2-cloro-6-fluor-3-metilbenzonitril (1,00 g, 5,90 mmol) și reacția s-a încălzit la 50°C timp de 1 h. După răcire, amestecul de reacție a fost diluat cu o soluție apoasă saturată de NaCl (15 ml), stratul apos a fost extras cu EtOAc (3 x 100 ml), straturile organice au fost combinate, uscate (Na_2SO_4), filtrate și volatilele au fost îndepărtate *in vacuo*. Solidul rezultat a fost supus sonicării în acetonă (10 ml) înainte de a fi adăugată benzină de petrol la 40-60 °C (50 ml), precipitatul a fost colectat prin filtrare și uscat la aer pentru a se obține produsul sub formă de solid alb (524 mg, 49%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,51 (d, J = 8,5, 1H), 7,38 (d, J = 8,5, 1H), 6,15 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). LCMS-B: rt 3,562 min, m/z 183,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) *N*-(4-cloro-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 153

O soluție de 4-cloro-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-amină A4 (100 mg, 0,548 mmol) și clorură de 2-metoxi-5-etilsulfonil I112 (129 mg, 0,548 mmol) în piridină (2 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde timp de 2 h la 100°C. După răcire, amestecul de reacție a fost adăugat la apă, precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și filtratul a fost încărcat pe silicagel și purificat prin cromatografie pe coloană (Biotage Isolera, 24 g cartuş SiO_2 , 0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C) pentru a se obține compusul din titlu sub formă de solid alb (33 mg, 16%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,48 (s, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 8,5, 2,3, 1H), 7,15 (d, J = 8,5, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,60 (q, J = 7,5, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,6, 3H). LCMS-A: rt 6,665 min, m/z 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

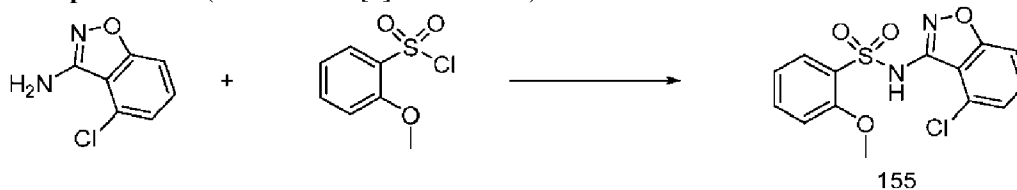
Exemplul 154: *N*-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 154



Un amestec de clorură de 5-etil-2-metoxibenzensulfonil I112 (0,414 g, 1,77 mmol) și 4-clorobenzo[d]izoxazol-3-amină (0,225 g, 1,34 mmol) în piridină (2,0 ml) a fost agitat la 30°C timp de 40 h sub atmosferă de azot. Reacția a fost concentrată, apoi sonicată timp de 2 h cu HCl apos (5%) și precipitatul rezultat a fost colectat. Precipitatul a fost purificat folosind cromatografie pe coloană cu silicagel (0-100% acetat de etil/benzină de petrol 40-60 °C) pentru a se obține compusul din titlu sub forma a două fracții (A și B) cu un randament combinat de 0,060 g, randament 12%. Fracția A: Randament 0,038 g. ¹H RMN (400 MHz, acetonă-*d*₆) δ 8,88 (br s, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,6, 0,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,66 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LCMS-B: rt 3,766 min; *m/z* 367,1/369,1 [M+H]⁺.

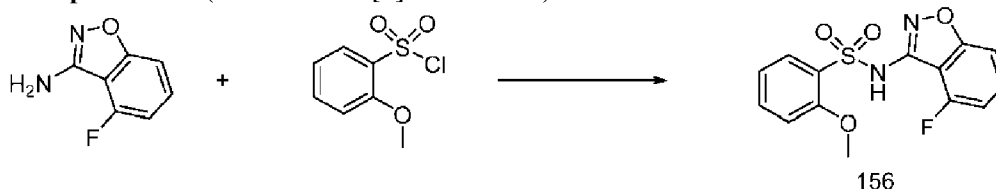
Fracția B: Randament 0,021 g. ¹H RMN (400 MHz, acetonă-*d*₆) δ 8,88 (br s, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,66 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LCMS-B: rt 3,755 min; *m/z* 367,1/369,1 [M+H]⁺.

Exemplul 155: N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 155



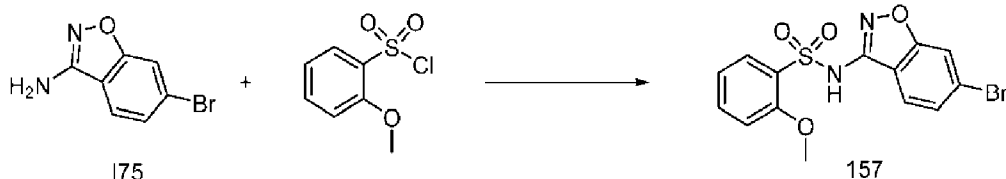
Un amestec de 4-clorobenzo[d]izoxazol-3-amină (0,034 g, 0,200 mmol) și clorură de 2-metoxibenzensulfonil (0,092 g, 0,450 mmol) în piridină (1,0 ml) și trietilamină (0,1 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h. Reacția a fost concentrată și diluată cu soluție apoasă de HCl 5% (1 ml) și sonicată timp de minim 30 min. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și purificat utilizând HPLC preparativă direcționată pe masă pentru a se obține compusul din titlu. ¹H RMN (400 MHz, acetonă-*d*₆) δ 7,94 - 7,91 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,60 - 7,57 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,42 (dd, *J* = 7,6, 0,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 3,94 - 3,94 (s, 3H). HPLC-MS: rt 6,02 min; *m/z* 339,16/341,18 [M+H]⁺.

Exemplul 156: N-(4-fluorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 156



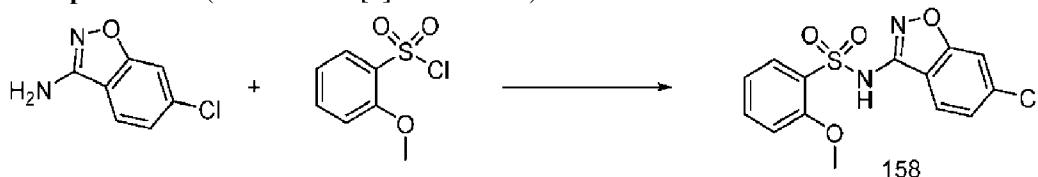
Un amestec de 4-fluorobenzo[d]izoxazol-3-amină (0,032 g, 0,21 mmol) și clorură de 2-metoxibenzensulfonil (0,109 g, 0,529 mmol) în piridină (1,0 ml) și trietilamină (0,1 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h. Reacția a fost concentrată și diluată cu soluție apoasă de HCl 5% (1 ml) și sonicată timp de minim 30 min. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și purificat utilizând HPLC preparativă direcționată pe masă pentru a se obține compusul din titlu. ¹H RMN (400 MHz, acetonă-*d*₆) δ 9,73 - 9,45 (br s, 1H), 7,92 - 7,88 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,44 - 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 3,95 - 3,91 (s, 3H). HPLC-MS: rt 5,72 min; *m/z* 323,16 [M+H]⁺.

Exemplul 157: N-(6-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 157



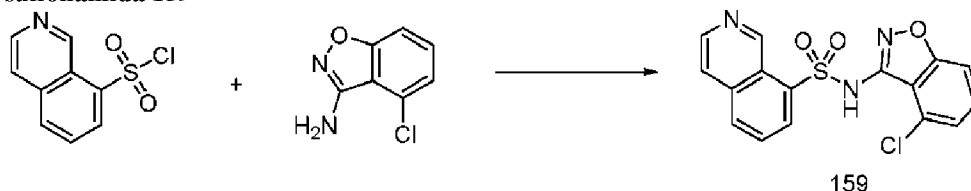
Un amestec de 6-bromobenzo[d]izoxazol-3-amină I75 (0,039 g, 0,180 mmol) și clorură de 2-metoxibenzensulfonil (0,101 g, 0,490 mmol) în piridină (1,0 ml) și trietilamină (0,1 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h. Reacția a fost concentrată și diluată cu soluție apoasă de HCl 5% (1 ml) și sonicată timp de minim 30 min. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și purificat utilizând HPLC preparativă direcționată pe masă pentru a se obține compusul din titlu. ¹H RMN (400 MHz, acetonă-d₆) δ 8,06 - 8,02 (dd, *J* = 8,6, 0,5 Hz, 1H), 7,90 - 7,87 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,83 (dd, *J* = 1,6, 0,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,59 (ddd, *J* = 8,4, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,18 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 3,88 - 3,85 (s, 3H). HPLC-MS: rt 6,32 min; *m/z* 383,1/385,2 [M+H]⁺.

Exemplul 158: N-(6-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 158



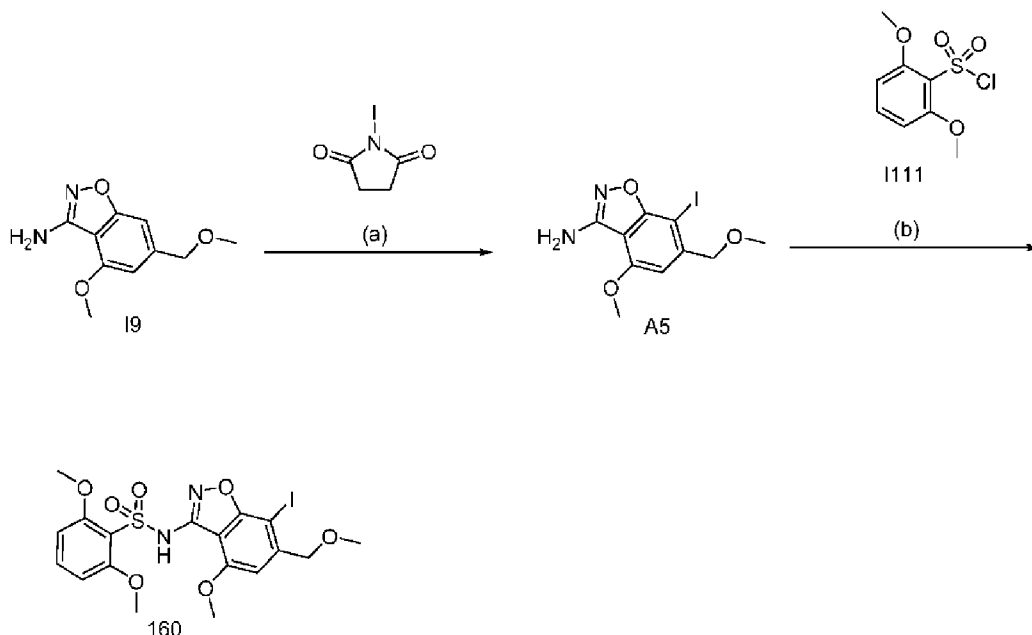
Un amestec de 6-clorobenzo[d]izoxazol-3-amină (0,033 g, 0,200 mmol) și clorură de 2-metoxibenzensulfonil (0,095 g, 0,460 mmol) a fost agitat în piridină (1,0 ml) și trietilamină (0,1 ml) la temperatura camerei timp de 16 h. Reacția a fost concentrată și diluată cu soluție apoasă de HCl 5% (1 ml) și sonicată timp de minim 30 min. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și purificat utilizând HPLC preparativă direcționată în masă pentru a se obține compusul din titlu. ¹H RMN (400 MHz, acetonă-d₆) δ 8,12 - 8,07 (dd, *J* = 8,6, 0,5 Hz, 1H), 7,91 - 7,87 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,65 (dd, *J* = 1,7, 0,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (ddd, *J* = 8,4, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 3,88 - 3,86 (s, 3H). HPLC-MS: rt 6,26 min; *m/z* 339,16/341,18 [M+H]⁺.

Exemplul de referință 159: N-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)izochinolin-8-sulfonamidă 159



O soluție de 4-clorobenzo[d]izoxazol-3-amină (0,050 g, 0,30 mmol) în THF anhidru (2 ml) a fost răcită la -78 °C sub atmosferă de azot. O soluție de bis(trimetilsilil)amidă de litiu (1,0 M în THF, 0,59 ml, 0,59 mmol) a fost adăugată cu grijă înainte ca amestecul să fie agitat la 0°C timp de 1 h. Amestecul a fost răcit la -78 °C, a fost adăugată o soluție de clorură de 8-izochinolin-sulfonil (0,068 g, 0,30 mmol) în THF anhidru (1 ml) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei. După agitare timp de 3 h, TLC a indicat numai prezența materiei prime. Amestecul a fost răcit la -78°C, a fost adăugată hidrură de sodiu (60% dispersie în ulei mineral, 0,059 g, 1,5 mmol) și amestecul a fost readus la temperatura camerei și agitat peste noapte. S-a adăugat apă (10 ml) și pH-ul a fost ajustat la ~3 cu soluție apoasă de HCl (2 M). Faza apoasă a fost extrasă cu DCM (3 x 20 ml), straturile organice au fost combinate, uscate (MgSO₄) și solventul a fost îndepărtat *in vid*. Reziduul solid a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Biotage Isolera, 12 g cartuş SiO₂, 0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C, apoi 0-40% MeOH în EtOAc) pentru a se obține compusul din titlu sub formă de solid alb (0,026 g, 24%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H). LCMS-A: rt 5,43 min; *m/z* 360,1 [M+H]⁺.

Exemplul 160: N-(7-iod-4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzensulfonamidă 160



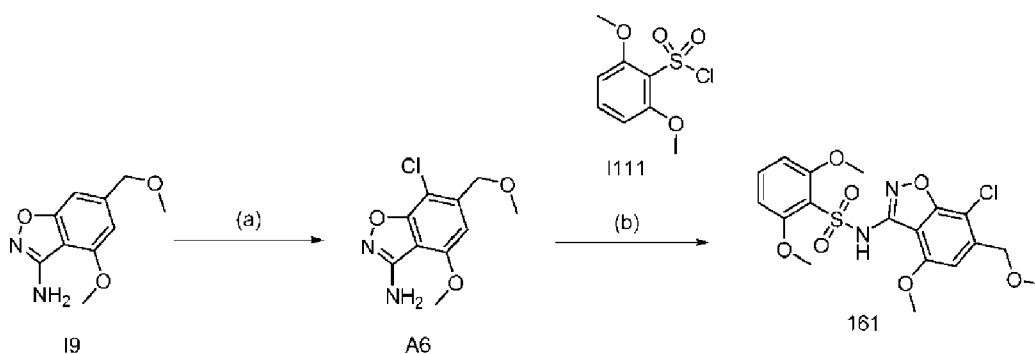
a) 7-iod-4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină A5

O porție de 4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I9 (0,121 g, 0,581 mmol) a fost dizolvată în *N,N*-dimetilformamidă (2 ml) și apoi s-a adăugat *N*-iodosuccinimidă (0,131 g, 0,581 mmol). După terminarea adăugării, amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C timp de 2 h. La încheierea acestei perioade, amestecul de reacție a fost turnat peste gheață și apoi diluat cu EtOAc (15 ml). Amestecul rezultat a fost spălat cu H₂O (3 x 8 ml) și saramură (8 ml), uscat pe Na₂SO₄ și filtrat. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul purificat de două ori prin cromatografie pe coloană (12 g cartuş SiO₂, 0 - 35 % EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C apoi 12 g cartuş SiO₂, 0 - 25 % EtOAc în benzină de petrol la 40-60 °C) pentru a se obține compusul din titlu (0,038 g, randament 20%) ca un solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,78 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,50 (s, 3H). LCMS-A: rt 3,26 min, *m/z* 334,7 [M+H]⁺.

b) N-(7-iod-4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzen-sulfonamidă 160

O soluție de 7-iod-4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină A5 (0,024 g, 0,099 mmol) și clorură de 2,6-dimetoxibenzensulfonil I111 (0,023 g, 0,099 mmol) în piridină (0,5 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 110°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și încărcat umed pe un cartuş de silice. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (12 g cartuş SiO₂, 0-70% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu (0,032 g, randament 53%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 3,51 (s, 3H). LCMS-A: rt 5,86 min, *m/z* 534,6 [M+H]⁺.

Exemplu 161: N-(7-cloro-4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzensulfonamidă 161



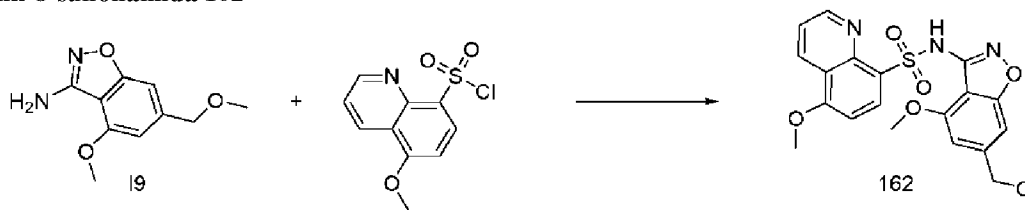
a) 7-cloro-4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină A6

4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I9 (0,150 g, 0,720 mmol) a fost dizolvată în *N,N*-dimetilformamidă (2 ml) și apoi s-a adăugat *N*-clorosuccinimidă (96 mg, 0,72 mmol). După terminarea adăugării, amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C timp de 2 h. La încheierea acestei perioade, amestecul de reacție a fost turnat peste gheață și apoi diluat cu EtOAc (15 ml). Amestecul rezultat a fost spălat cu H₂O (3 x 8 ml) și saramură (8 ml), uscat pe Na₂SO₄ și filtrat. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul purificat prin cromatografie pe coloană (12 g cartuș SiO₂, 0 - 40 % EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C) pentru a se obține compusul din titlu (0,0240 g, randament 14%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,77 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 0,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,49 (s, 3H).

b) N-(7-cloro-4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzen-sulfonamidă 161

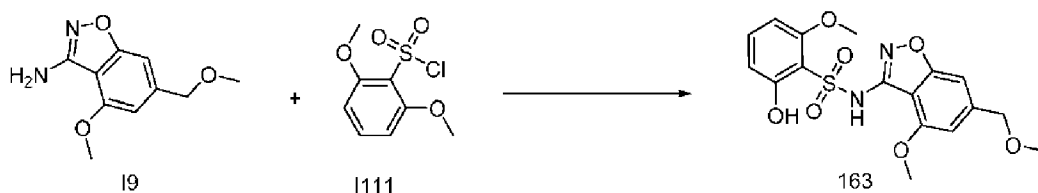
O soluție de 7-cloro-4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină A6 (0,024 g, 0,099 mmol) și clorură de 2,6-dimetoxibenzen-sulfonil I111 (0,023 g, 0,099 mmol) în piridină (0,5 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 110 °C timp de 2 h. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și încărcat umed pe un cartuș de silice. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (12 g cartuș SiO₂, 0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu (0,0094 g, randament 21%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,61 (d, *J* = 0,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 3,49 (s, 3H). LCMS-F: rt 6,39 min, *m/z* 442,8 [M+H]⁺.

Exemplul de referință 162: 5-metoxi-N-(4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)chinolin-8-sulfonamidă 162



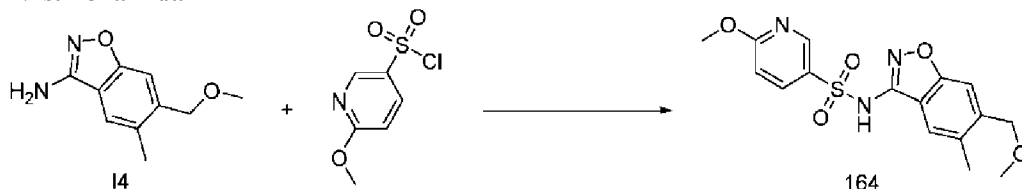
O soluție de 4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I9 (0,0500 g, 0,240 mmol) și clorură de 5-metoxichinolin-8-sulfonil (0,0619 g, 0,240 mmol) în piridină (0,500 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 110°C timp de 2 h. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și adăugată la DCM (10 ml). Stratul organic a fost spălat cu HCl 0,5 M (10 ml) și straturile au fost separate printr-un cartuș de separare a fazelor. Straturile organice colectate au fost uscate *in vid* și reziduul purificat prin cromatografie pe coloană (12 g cartuș SiO₂, 0-80% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu (0,0110 g, randament 11%) ca un solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (dd, *J* = 4,3, 1,8 Hz, 1H), 8,64 - 8,53 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,36 (s, 3H). LCMS-B: rt 3,49 min, *m/z* = 429,8 [M+H]⁺.

Exemplul 163: 2-hidroxi-6-metoxi-N-(4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)benzen-sulfonamidă 163



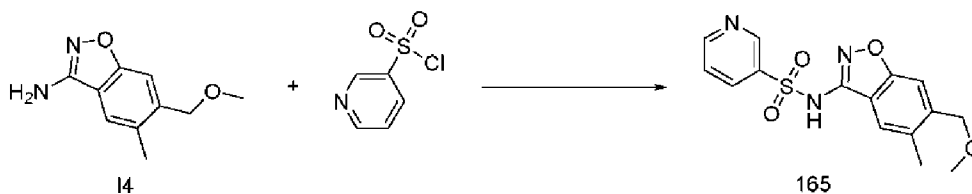
O soluție de 4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I9 (0,0440 g, 0,211 mmol) și clorură de 2,6-dimetoxibenzensulfonil I111 (0,0500 g, 0,211 mmol) în piridină (0,500 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 120 °C timp de 2 h apoi la 120 °C timp de 1 h. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și adăugată la DCM (10 ml). Organicele au fost spălate cu HCl 1M (2 x 10 ml) apoi uscate pe MgSO₄. Materialul brut a fost purificat de două ori prin cromatografie pe silicagel (24 g cartuş SiO₂, 0 - 85% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C apoi 12 g cartuş SiO₂, 0 - 75 % EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C) pentru a se obține compusul din titlu (1,5 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,62 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,70 - 6,61 (m, 2H), 6,37 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,42 (s, 3H). LCMS-A: rt 3,54 min, *m/z* 394,8 [M+H]⁺

Exemplul de referință 164: 6-metoxi-*N*-(6-(metoximetil)-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)piridin-3-sulfonamidă 164



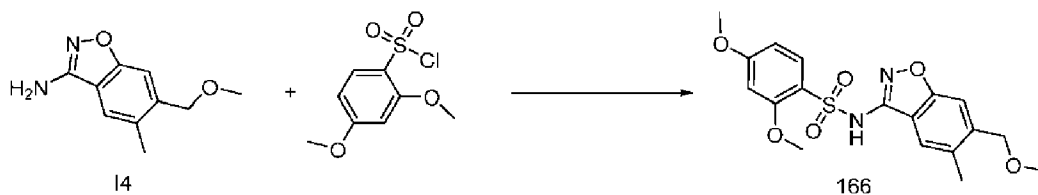
O soluție de clorură de 6-metoxipiridin-3-sulfonil (0,0540 g, 0,260 mmol) și 6-(metoximetil)-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-amină I4 (0,050 g, 0,26 mmol) în piridină (0,500 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 120°C timp de 2 h. Reacția a fost răcită la temperatura camerei apoi preluată în DCM și spălată (x 2) cu HCl 1M. Stratul organic a fost uscat *in vid* apoi încărcat umed pe silicagel și produsul purificat prin cromatografie pe coloană (24 g cartuş SiO₂, 0-80% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu (15,6 mg, randament 17%) sub formă de ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (dd, *J* = 0,71, 2,62 Hz, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,75 (dd, *J* = 0,71, 8,94 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). LCMS-F: rt 6,39 min, *m/z* 348,1 [M+H]⁺.

Exemplul de referință 165: *N*-(6-(metoximetil)-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)piridin-3-sulfonamidă 165



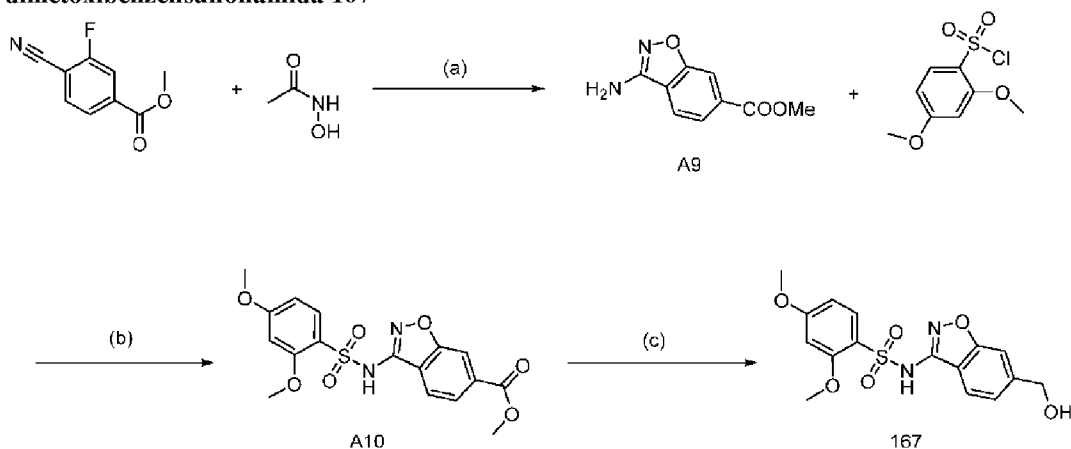
O soluție de clorură de piridin-3-sulfonil (0,0462 g, 0,260 mmol) și 6-(metoximetil)-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-amină I4 (0,050 g, 0,26 mmol) în piridină (0,500 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 120°C timp de 2 h. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, apoi a fost încărcată umedă pe silicagel și produsul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (24 g cartuş SiO₂, 0-80% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu (0,0220 g, randament 25%) ca un solid galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,09 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). LCMS-F: rt 6,12 min *m/z* 334,1 [M+H]⁺, 332,0 [M-H]⁻.

Exemplul 166: 2,4-dimetoxi-*N*-(6-(metoximetil)-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 166



O soluție de clorură de 2,4-dimetoxibenzensulfonil (0,052 g, 0,22 mmol) și 6-(metoximetil)-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-amină I4 (0,042 g, 0,22 mmol) în piridină (0,500 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 110 °C timp de 2 h. Amestecul rezultat a fost încărcat pe silicagel și produsul purificat prin cromatografie pe coloană (4 g cartuș SiO₂, 0-45% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu (0,0413 g, randament 48%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,48 (d, *J* = 1,82 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 8,36 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). LCMS-A: rt 5,78 min, *m/z* = 392,8 [M+H]⁺, 414,7 [M+Na]⁺.

Exemplul 167: N-(6-(hidroximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)-2,4-dimetoxibenzensulfonamidă 167



a) 3-aminobenzo[d]izoxazol-6-carboxilat de metil A9

La o soluție de acid etanhidroxamic (0,629 g, 8,37 mmol) în DMF (5 ml) s-a adăugat 2-metilpropan-2-olat de potasiu (0,94 g, 8,4 mmol) și reacția a fost agitată timp de 30 min. S-a adăugat 4-ciano-3-fluorbenzoat de metil (1,0 g, 5,6 mmol) urmat de DMF (2 ml) și reacția a fost agitată pentru încă 2 h la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil (50 ml) și apă (50 ml), stratul apos a fost extras cu acetat de etil și straturile organice combinate au fost spălate cu apă, uscate, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (12 g cartuș SiO₂, 0-50% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu (0,55 g, randament 51%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, *J* = 1,02 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 1,24, 8,29 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 0,77, 8,25 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H). LCMS: rt 2,97 min, *m/z* 193,0 [M+H]⁺.

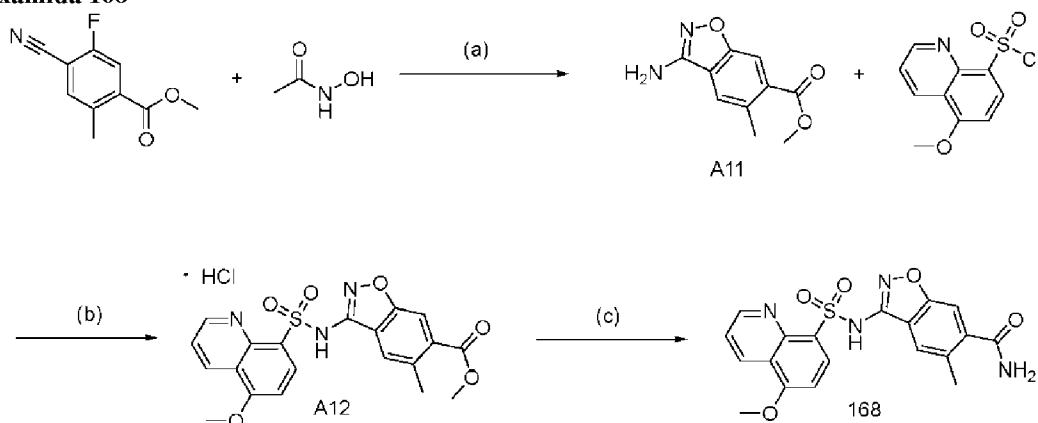
b) 3-((2,4-dimetoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-6-carboxilat de metil A10

O soluție de clorură de 2,4-dimetoxibenzen-1-sulfonil (0,67 g, 2,8 mmol) și 3-aminobenzo[d]izoxazol-6-carboxilat de metil A9 (0,55 g, 2,8 mmol) în piridină (4 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 130 °C timp de 3 h. Reacția a fost răcită la temperatura camerei apoi diluată cu DCM (40 ml). Straturile organice au fost spălate cu HCl 1M (40 ml) și stratul apos a fost extras înapoi cu DCM (2 x 40 ml). Straturile organice combinate au fost uscate *in vid* și reziduul a fost purificat de două ori prin cromatografie pe coloană (24 g cartuș SiO₂, 0-35% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține două loturi de compus din titlu (0,369 g, impur și 0,0310 g, randament 2,8%, puritate >95%) sub formă de solide albe. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,13 - 8,06 (m, 2H), 7,97 (dd, *J* = 1,25, 8,47 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 6,58 (dq, *J* = 2,29, 4,60 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). LCMS: rt 3,26 min, *m/z* 392,8 [M+H]⁺, 415,8 [M+Na]⁺.

c) N-(6-(hidroximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)-2,4-dimetoxibenzensulfonamidă 167

La o suspensie de pudră de hidru de litu aluminu (0,0758 g, 2,00 mmol) în THF anhidru (4 ml) sub azot s-a adăugat o soluție de 3-((2,4-dimetoxifenil)sulfonamido)benzo.*d*]izoxazol-6-carboxilat de metil A10 (impur, 0,392 g, 0,500 mmol) în THF (8 ml). Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost stinsă sub azot prin adăugarea în picături de THF umed urmat de 1 ml de apă. După ce degajarea gazului a încetat, s-a adăugat o soluție de HCl apos 0,5 M și stratul apos s-a extras cu acetat de etil (3 x 20 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe MgSO₄ și solventul a fost îndepărtat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (24 g cartuş SiO₂, 0 - 100% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C) pentru a se obține compusul din titlu (0,191 g, randament 100%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (dd, *J* = 0,78, 8,30 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,82 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 1,03 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 1,34, 8,29 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 2,30, 8,79 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 3H). LCMS-B: rt 3,02 min, *m/z* 364,8 [M+H]⁺, 386,8 [M+Na]⁺.

Exemplul de referință 168: 3-((5-metoxichinolin)-8-sulfonamido)-5-metilbenzo[*d*]izoxazol-6-carboxamidă 168



a) 3-amino-5-metilbenzo[*d*]izoxazol-6-carboxilat de metil A 11

La o soluție de acid etanhidroxamic (0,126 g, 1,69 mmol) în DMF (2 ml) s-a adăugat 2-metilpropan-2-olat de potasiu (0,19 g, 1,7 mmol) și reacția a fost agitată timp de 30 min. S-a adăugat 4-ciano-5-fluor-2-metilbenzoat de metil (0,22 g, 1,1 mmol) urmat de DMF (3 ml) și reacția a fost agitată timp de încă 2 h la 40°C. Reacția a fost diluată cu acetat de etil (50 ml) și apă (50 ml). Stratul apos a fost extras cu acetat de etil și straturile organice combinate au fost spălate cu apă, uscate, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (12 g cartuş SiO₂, 0-50% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu (0,11 g, randament 48%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,85 (s, 1H), 7,64 (t, *J* = 0,79 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,62 (d, *J* = 0,85 Hz, 3H). LCMS: rt 3,02 min, *m/z* 207,0 [M+H]⁺.

b) Sarea clorhidrat de 3-((5-metoxichinolin)-8-sulfonamido)-5-metilbenzo[*d*]izoxazol-6-carboxilat de metil A 12

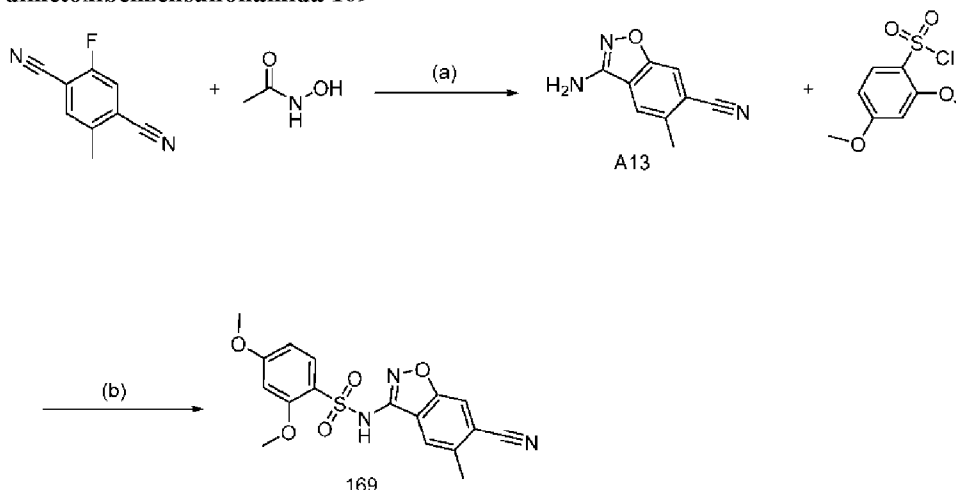
O soluție de clorură de 5-metoxichinolin-8-sulfonil (0,12 g, 0,48 mmol) și 3-amino-5-metilbenzo[*d*]izoxazol-6-carboxilat de metil A11 (0,10 g, 0,48 mmol) în piridină (3 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 110 °C timp de 2 h. Reacția a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 110 °C pentru încă 1,5 h. Amestecul rezultat a fost încărcat pe silicagel și produsul purificat prin cromatografie pe coloană (4 g cartuş SiO₂, 0-45% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C). Produsul a fost purificat în continuare prin extracție în fază solidă (1 g, Si-amină, 3 volume libere de MeOH urmate de 4 volume libere de HCl metanolic). Eluații acizi au fost colectați și uscați *in vid* pentru a se obține compusul din titlu (17,7 mg, randament 7,9%) ca un solid galben pal. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,40 - 9,33 (m, 2H), 8,77 (d, *J* = 8,66 Hz, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,73 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). LCMS: rt 3,35 min, *m/z* 427,8 [M+H]⁺.

c) 3-((5-metoxichinolin)-8-sulfonamido)-5-metilbenzo[*d*]izoxazol-6-carboxamidă 168

Într-un tub de presiune de 15 ml cu pereți grei echipat cu bară de agitare magnetică s-a adăugat sub azot sare clorhidrat de 3-((5-metoxichinolin)-8-sulfonamido)-5-metilbenzo[*d*]izoxazol-6-carboxilat de

metil A12 (15,0 mg, 0,0323 mmol), soluție de amoniac (2,0 M în metanol, 0,50 ml, 1,0 mmol) și diclorură de calciu (3,59 mg, 0,0323 mmol). Vasul de reacție a fost sigilat și încălzit la 80°C timp de 3 zile. Solventul a fost îndepărtat sub un curent de aer și soluție de amoniac (7,0 M în metanol, 0,50 ml, 3,5 mmol) și s-a adăugat diclorură de calciu (3,6 mg, 0,032 mmol). Vasul de reacție a fost sigilat și încălzit la 80°C timp de 24 h. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și solventul a fost îndepărtat *in* vid. Compusul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (4 g cartuş SiO₂, 0-100% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu (0,00180 g, randament 13%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,01 (dd, *J* = 1,78, 4,24 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 1,78, 8,52 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,47 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 12,46 Hz, 2H), 7,57 (dd, *J* = 4,28, 8,54 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,50 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). LCMS-B: rt 3,15 min, *m/z* 413,8 [M+H]⁺.

Exemplul 169: *N*-(6-ciano-5-metilbenzo[*d*]izoxazol-3-il)-2,4-dimetoxibenzensulfonamidă 169



a) 3-amino-5-metilbenzo[*d*]izoxazol-6-carbonitril A13

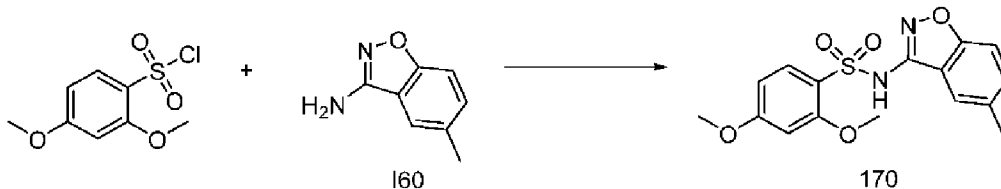
La o soluție de acid etanhidroxamic (0,176 g, 2,34 mmol) în DMF (5 ml) s-a adăugat 2-metilpropan-2-olat de potasiu (0,26 g, 2,3 mmol) și reacția a fost agitată timp de 30 min. S-a adăugat 2-fluor-5-metil-tereftalonitril (0,25 g, 1,6 mmol) urmat de DMF (3 ml) și reacția a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil (50 ml) și apă (50 ml), stratul apos a fost extras cu acetat de etil și straturile organice combinate au fost spălate cu apă, uscate, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (12 g cartuş SiO₂, 0-50% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu (0,16 g, randament 59%) ca un solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 0,86 Hz, 1H), 2,65 (d, *J* = 0,86 Hz, 3H). LCMS-B: rt 2,90 min, *m/z* 174,0 [M+H]⁺.

b) *N*-(6-ciano-5-metilbenzo[*d*]izoxazol-3-il)-2,4-dimetoxibenzensulfonamidă 169

O soluție de clorură de 2,4-dimetoxibenzen-1-sulfonil (0,22 g, 0,92 mmol) și 3-amino-5-metil-1,2-benzoxazol-6-carbonitril A13 (0,16 g, 0,92 mmol) în piridină (2,5 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 130 °C timp de 2 h. Reacția a rămas la temperatura camerei timp de 50 min, apoi a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 130 °C timp de încă 2 h. Reacția a fost răcită la temperatura camerei apoi diluată cu DCM (40 ml). Straturile organice au fost spălate cu HCl 1M (40 ml) și stratul apos a fost extras din nou de două ori cu DCM (2 x 40 ml). Straturile organice combinate au fost uscate *in* vid și reziduul a fost încărcat pe silicagel și produsul purificat prin cromatografie pe coloană (24 g cartuş SiO₂, 0-45% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C) pentru a se obține un solid galben. Solidul a fost dizolvat în MeOH cald și DCM și purificat prin extracție în fază solidă (1 g Si-amină, 3 volume libere de MeOH urmate de 3 volume libere de ~1,25 M amoniac metanolic). Eluatul acid a fost uscat *in* vid pentru a se obține un solid alb. Solidul a fost preluat în MeOH și MeOH a fost îndepărtat *in* vid (repetat x 3). Reziduul a fost repurificat prin cromatografie pe coloană (24 g cartuş SiO₂, 45% EtOAc în benzină de petrol 40-60 °C) pentru a se obține două loturi de compus din titlu (22 și 78 mg, masă totală 100 mg, randament 29%) sub formă de solide albe murdare. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,82 (s,

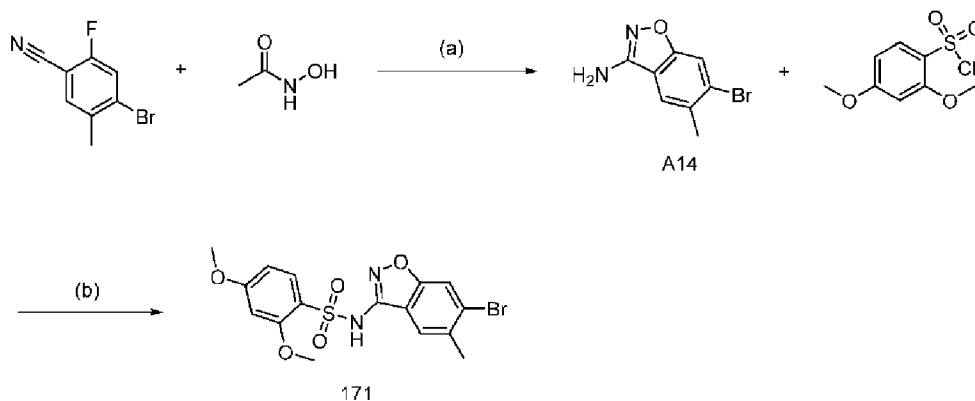
1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,25$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 2,24, 8,85$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). LCMS-B: rt 3,30 min, $m/z = 373,8$ $[M+H]^+$, 371,9 $[M-H]^-$.

Exemplul 170: 2,4-dimetoxi-*N*-(5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 170



O soluție de clorură de 2,4-dimetoxibenzen-1-sulfonil (0,0799 g, 0,337 mmol) și 5-metilbenzo[d]izoxazol-3-amină I60 (0,050 g, 0,34 mmol) în piridină (1 ml) a fost iradiată în cuptorul cu microunde la 110 °C timp de 2 h. Amestecul rezultat a fost încărcat pe silicagel și produsul purificat prin cromatografie pe coloană (12 g cartuş SiO₂, 0-45% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu (55,0 mg, randament 42%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 8,81$ Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 6,49 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 2,29, 8,82$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). LCMS-A: rt 5,66 min, m/z 348,8 $[M+H]^+$, 347,1 $[M-H]^-$.

Exemplul 171: *N*-(6-brom-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2,4-dimetoxibenzensulfonamidă 171



a) 6-brom-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-amină A14

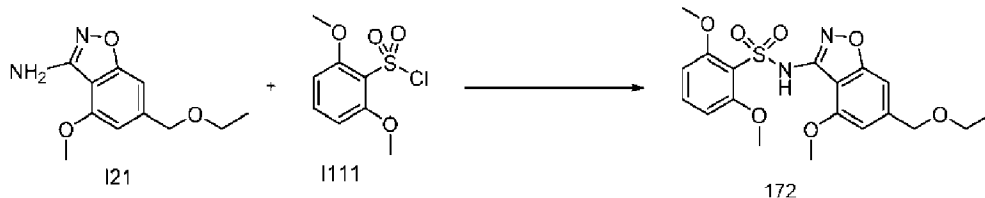
La o soluție de acid etanhidroxamic (0,263 g, 3,50 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (5 ml) s-a adăugat *t*-BuOK (393 mg, 3,50 mmol) și reacția a fost agitată timp de 30 min. La reacție s-a adăugat 4-brom-2-fluor-5-metilbenzonitril (0,50 g, 2,3 mmol) care a fost agitată timp de încă 2 h la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil (50 ml) și apă (50 ml), stratul apos a fost extras cu acetat de etil și straturile organice combinate au fost spălate cu apă, uscate, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (12 g cartuş SiO₂, 0-50% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu (0,30 g, randament 56%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,35 (br s, 2H), 2,49 (s, 3H). LCMS-B: rt 3,18 min, m/z 229,8 $[M+H]^+$.

b) *N*-(6-brom-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2,4-dimetoxibenzensulfonamidă 171

O soluție de clorură de 2,4-dimetoxibenzensulfonil (0,052 g, 0,22 mmol) și 6-brom-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-amină A14 (0,050 g, 0,22 mmol) în piridină (1 ml) a fost iradiată de două ori în cuptorul cu microunde la 110 °C timp de 2 h, apoi la 130 °C timp de 2 h. Amestecul rezultat a fost încărcat pe silicagel și produsul purificat prin cromatografie pe coloană (4 g cartuş SiO₂, 0-45% EtOAc în benzină de petrol 40-60°C) pentru a se obține compusul din titlu (102 mg, randament cantitativ) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 2,24$ Hz,

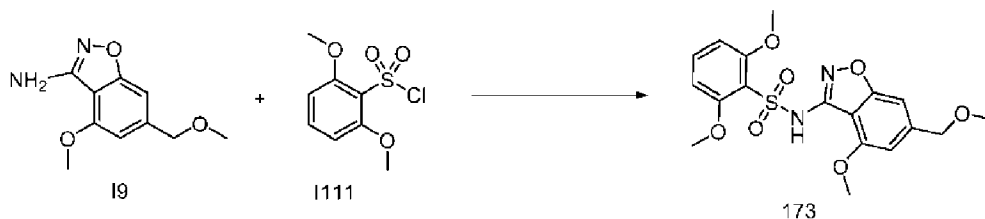
1H), 6,43 (dd, $J = 2,26, 8,82$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,51 (d, $J = 0,87$ Hz, 4H). LCMS-A: rt 6,08 min, m/z 426,9 $[M+H]^+$.

Exemplul 172: N-(6-(etoximetil)-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzensulfonamidă 172



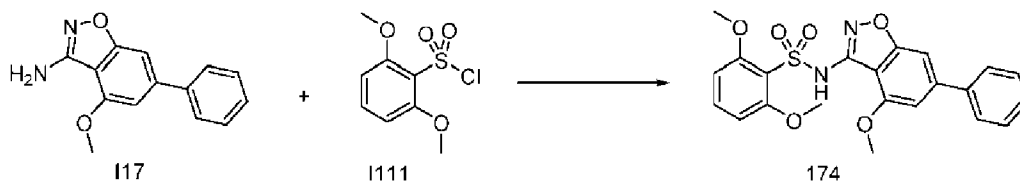
La o soluție de 6-(etoximetil)-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină I21 (250 mg, 1,13 mmol) în THF anhidru (25 ml) la -78°C sub N_2 s-a adăugat LiHMDS (soluție 1 M în THF, 4,5 ml, 4,5 mmol) prin picurare și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 2 h. O soluție de clorură de 2,6-dimetoxibenzensulfonil I111 (400 mg, 1,69 mmol) în THF anhidru (2 ml) a fost apoi adăugată prin picurare și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat peste noapte. Amestecul a fost acidulat la pH 4-5 cu HCl apos 2 M și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH = 100/1) pentru a se obține compusul din titlu (170 mg, puritate 96%) ca un solid alb. Prin purificarea ulterioară prin HPLC prep. s-a obținut compusul din titlu (60 mg, puritate 100%, randament 13%). LCMS-C: R_t 2,08 min; m/z 423,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,53 (s, 1H), 7,51 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,78-6,76 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,54 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Exemplul 173: 2,6-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 173



La o soluție de 4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I9 (3,0 g, 14,4 mmol) în THF anhidru (200 ml) la -78°C sub N_2 s-a adăugat LiHMDS (soluție 1 M în THF, 43,2 ml, 43,2 mmol) prin picurare și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 2 h. O soluție de clorură de 2,6-dimetoxibenzensulfonil I111 (5,1 g, 21,6 mmol) în THF anhidru (10 ml) a fost apoi adăugată prin picurare și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat peste noapte. Amestecul a fost acidulat la pH 4-5 cu HCl apos 2 M și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reacția a fost repetată folosind 4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină I9 (2,0 g, 9,6 mmol) în 150 ml de THF și cele două loturi au fost combinate și purificate prin cromatografie pe coloană (Eter Pet./EtOAc = 8/1 până la 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (4,1 g, 42%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 1,96 min; m/z 409,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,58 (s, 1H), 7,52 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,33 (s, 3H).

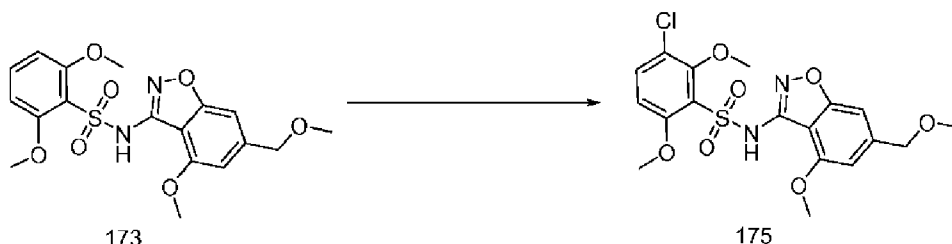
Exemplul 174: 2,6-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-fenilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 174



La o soluție de 4-metoxi-6-fenilbenzo[d]izoxazol-3-amină I17 (2,5 g, 10,4 mmol) în THF anhidru (60 ml) la -78°C sub N_2 s-a adăugat LiHMDS (soluție 1 M în THF, 31,0 ml, 31,0 mmol) prin

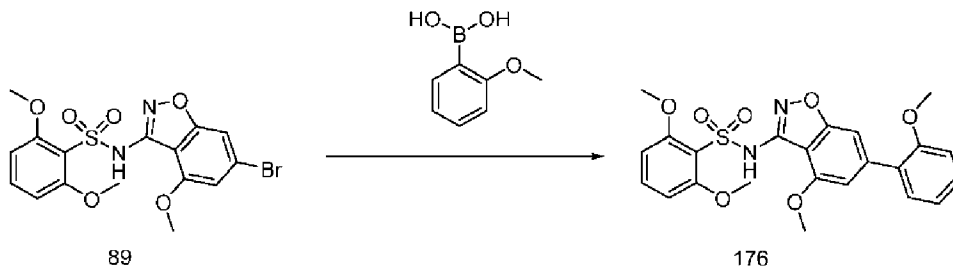
picurare și amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 2 h. O soluție de clorură de 2,6-dimetoxibenzensulfonil I111 (3,7 g, 15,6 mmol) în THF anhidru (20 ml) a fost apoi adăugată prin picurare și amestecul a fost lăsat să se încălzească la 0°C și agitat peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost spălat cu EtOAc (50 ml x 2). Stratul apos a fost acidulat la pH 3 cu HCl apos 1 M și extras cu EtOAc (50 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 300/1) și purificat suplimentar prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 200/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,5 g, 33%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,79 (s, 6H); LCMS-C: R_t 2,46 min; *m/z* 441,0 [M+H]⁺.

Exemplu 175: 3-Cloro-2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[*d*]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 175



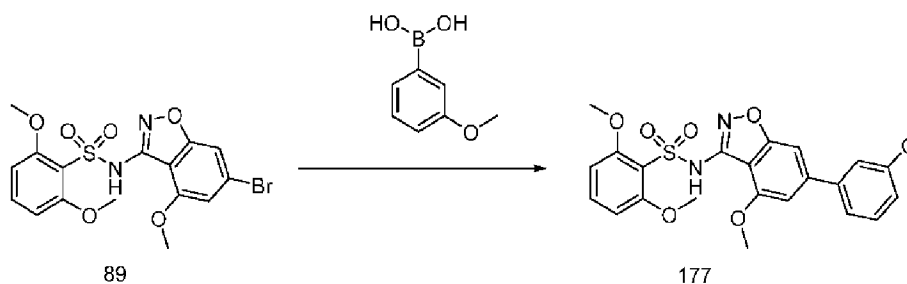
La o soluție de 2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-(metoximetil)benzo[*d*]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 173 (50 mg, 0,123 mmol) în DMF (10 ml) s-a adăugat NCS (14 mg, 0,123 mmol) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 2 h. Amestecul a fost apoi diluat cu EtOAc (150 ml) și spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep (DCM/MeOH = 120/1) pentru a se obține compusul din titlu (15 mg, 27%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 2,21 min; *m/z* 441,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,99 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

Exemplu 176: 2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-(2-metoxifenil)benzo[*d*]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 176



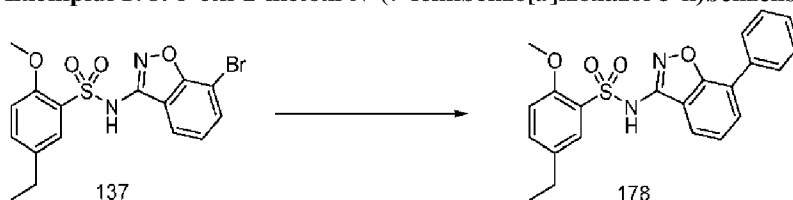
Un amestec de *N*-(6-brom-4-metoxibenzo[*d*]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxi-benzensulfonamidă 89 (30 mg, 0,068 mmol), acid (2-metoxifenil)boronic (21 mg, 0,135 mmol), Pd(PPh)₃ (9 mg, 0,007 mmol) și Na₂CO₃ (22 mg, 0,203 mmol) în 1,4-dioxan (4 ml) și apă (1 ml) a fost încălzit la 100 °C sub N₂ peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (Eter Pet./EtOAc = 1/2) pentru a se obține compusul din titlu (10 mg, 31%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 2,36 min; *m/z* 471,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,60 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,79 (s, 3H).

Exemplu 177: 2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-(3-metoxifenil)benzo[*d*]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 177



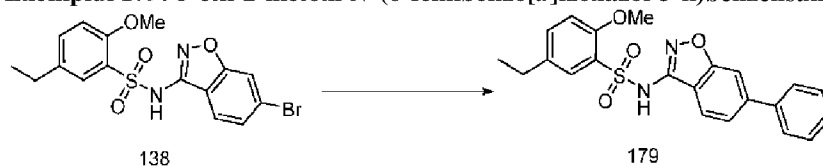
Un amestec de *N*-(6-brom-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxi-benzensulfonamidă 89 (50 mg, 0,113 mmol), acid (3-metoxifenil)boronic (35 mg, 0,226 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,011 mmol) și Na₂CO₃ (36 mg, 0,339 mmol) în 1,4-dioxan (8 ml) și apă (2 ml) a fost încălzit la 100 °C sub N₂ peste noapte. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, ajustat la pH 4-5 apoi diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH = 50/1) pentru a se obține compusul din titlu (8 mg, 15%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 2,35 min; *m/z* 471,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,63 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 6H).

Exemplul 178: 5-etil-2-metoxi-*N*-(7-fenilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 178



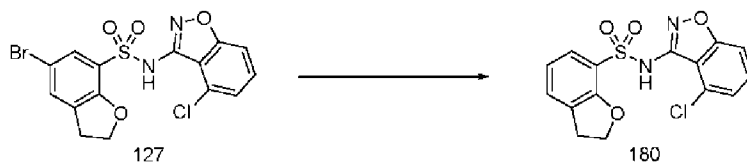
O suspensie de *N*-(7-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxi-benzensulfonamidă 137 (100 mg, 0,24 mmol), acid fenilboronic (60 mg, 0,48 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 0,024 mmol) și K₃PO₄·3H₂O (260 mg, 0,97 mmol) în toluen (5 ml), izopropanol (2 ml) și apă (5 ml) a fost încălzită la 100 °C sub N₂ timp de 2 h. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, diluat cu EtOAc și spălat cu apă (25 ml x 3). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC preparativă (Eter Pet./EtOAc = 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (55 mg, 55%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 3,06 min; *m/z* 409,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,8 (s, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,89 - 7,78 (m, 3H), 7,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 5H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,61 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Exemplul 179: 5-etil-2-metoxi-*N*-(6-fenilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 179



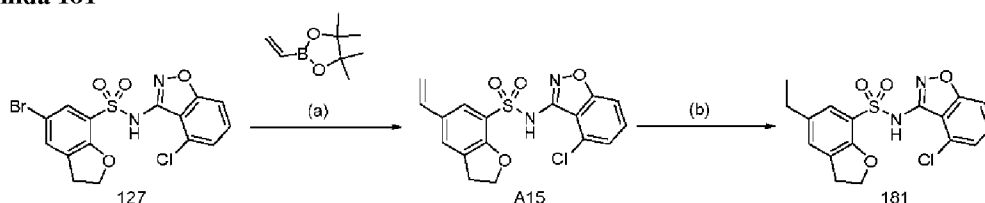
Un amestec de *N*-(6-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxi-benzensulfonamidă 138 (120 mg, 0,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (45 mg, 0,06 mmol), acid fenilboronic (150 mg, 1,2 mmol) și K₃PO₄·3H₂O (399 mg, 1,5 mmol) în apă (10 ml), toluen (10 ml) și izopropanol (5 ml) a fost încălzit la 85 °C sub N₂ timp de 4 h. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, diluat cu apă (200 ml) și extras cu dietil eter (200 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (60 mg, 50%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 3,10 min; *m/z* 409,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,7 (s, 1H), 8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,54 - 7,39 (m, 4H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,61 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul de referință 180: *N*-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonamidă 180



La o soluție de 5-brom-*N*-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonamidă 127 (100 mg, 0,23 mmol) în THF (10 ml) s-a adăugat 10% Pd/C (20 mg) și KOAc (20 mg, 0,28 mmol) și amestecul a fost agitat la 40 °C sub atmosferă de H₂ timp de 2 h apoi la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH = 30/1) pentru a se obține compusul din titlu (22 mg 27%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,32 min; *m/z* 351,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,9 (s, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 6,96 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,22 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H).

Exemplul de referință 181: *N*-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonamidă 181



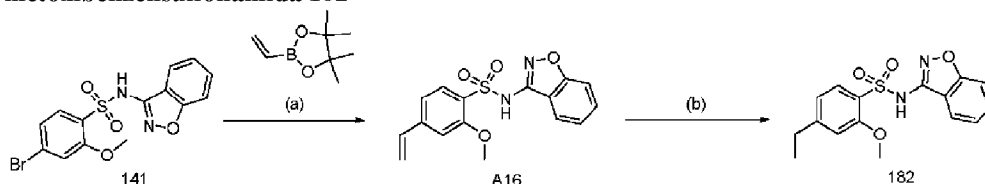
a) *N*-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-vinil-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonamidă A15

La o soluție de 5-brom-*N*-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonamidă 127 (200 mg, 0,47 mmol) în 1,4-dioxan (20 ml), s-a adăugat EtOH (10 ml) și H₂O (10 ml) K₂CO₃ (206 mg, 1,86 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (140 mg, 0,93 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 0,047 mmol) și amestecul a fost încălzit la 90 °C sub o atmosferă de N₂ peste noapte. Solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă și reziduul a fost împărțit între DCM (50 ml), apă (45 ml) și HCl apos 2 M (5 ml). Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (Eter pet./EtOAc = 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (120 mg 70%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 0,40 min; *m/z* 377,0 [M+H]⁺.

b) *N*-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonamidă 181

La o soluție de *N*-(4-clorobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-vinil-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonamidă A15 (120 mg, 0,32 mmol) în MeOH (15 ml) s-a adăugat 10% Pd/C (24 mg) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub atmosfera de H₂ peste noapte. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH = 30/1) pentru a se obține compusul din titlu (33 mg, 27%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,59 min; *m/z* 379,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,8 (s, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,46 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,18 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,56 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul de referință 182: *N*-(Benzo[d]izoxazol-3-il)-4-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 182



a) *N*-(Benzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxi-4-vinilbenzensulfonamidă A16

La o soluție de *N*-(benzo[d]izoxazol-3-il)-4-brom-2-metoxibenzensulfonamidă 141 (200 mg, 0,52 mmol) în toluen (16 ml), apă (8 ml) și izopropanol (8 ml) s-a adăugat K₂CO₃ (288 mg, 2,09 mmol),

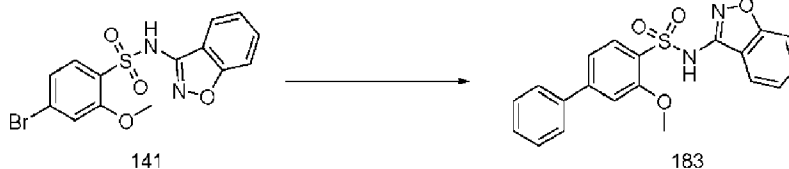
4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (160 mg, 1,04 mmol) și $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (60 mg, 0,052 mmol) și amestecul a fost încălzit la 90 °C sub o atmosferă de N_2 timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (50 ml) și HCl apos 2 M (20 ml) și extras cu EtOAc (80 ml x 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter pet./EtOAc = 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (150 mg, 76%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,47 min; m/z 331,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 353,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

b) *N*-(Benzo[d]izoxazol-3-il)-4-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 182

La o soluție de *N*-(benzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxi-4-vinilbenzensulfonamidă A16 (80 mg, 0,24 mmol) în MeOH (10 ml) s-a adăugat 10% Pd/C (16 mg) și amestecul a fost agitat la 25 °C peste noapte sub o atmosferă de H_2 . Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (Eter Pet./EtOAc = 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (20 mg, 25%) ca un solid galben

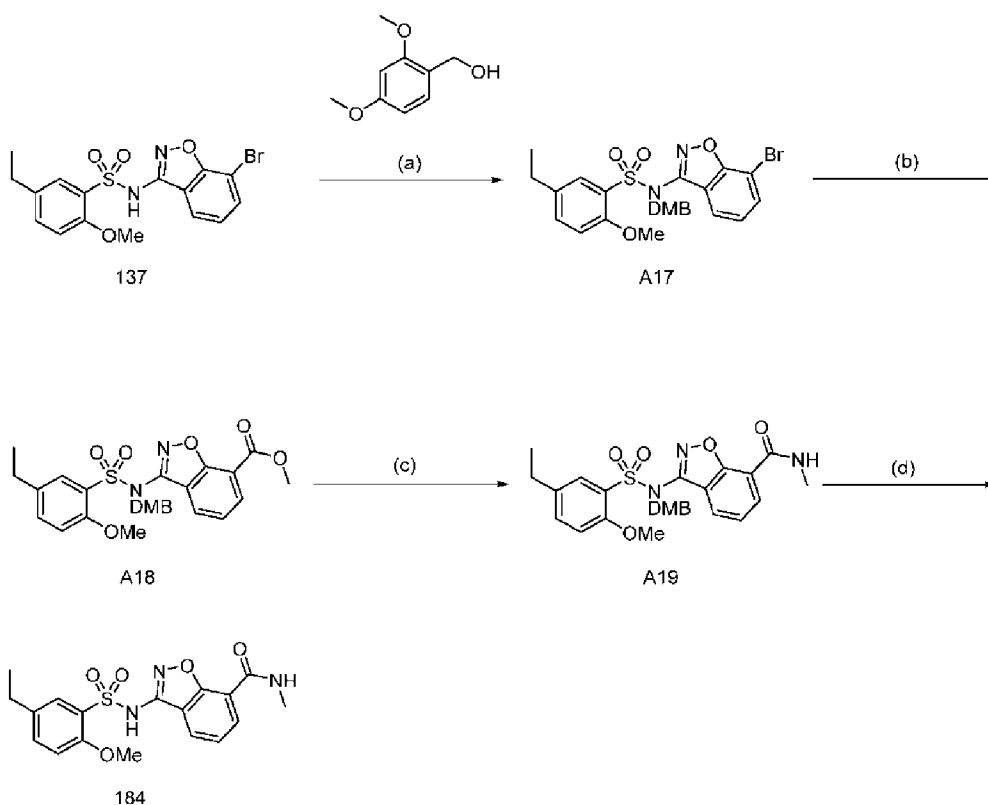
deschis. LCMS-D: R_t 2,55 min; m/z 333,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,7 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,63 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Exemplul de referință 183: *N*-(Benzo[d]izoxazol-3-il)-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamidă



La o soluție de *N*-(benzo[d]izoxazol-3-il)-4-brom-2-metoxibenzensulfonamidă 141 (100 mg, 0,26 mmol) în toluen (7 ml), apă (7 ml) și izopropanol (2,5 ml) s-a adăugat K_2CO_3 (144 mg, 10 mmol), acid fenilboronic (64 mg, 0,52 mmol) și $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg, 0,026 mmol) și amestecul a fost încălzit la 90 °C sub o atmosferă de N_2 timp de 2 h. Amestecul a fost diluat cu apă (50 ml) și HCl apos 2 M (10 ml) și extras cu EtOAc (70 ml x 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (55 mg, 46%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,79 min; m/z 381,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,9 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,54 - 7,35 (m, 6H), 3,89 (s, 3H).

Exemplul 184: 3-(5-etil-2-metoxifenilsulfonamido)-*N*-metilbenzo[d]izoxazol-7-carboxamidă



a) *N*-(7-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxi-benzensulfonamidă A17

La o soluție de *N*-(7-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxi-benzensulfonamidă 137 (2,3 g, 5,5 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanol (1,4 g, 8,4 mmol) și PPh₃ (3,6 g, 14,2 mmol) în THF (400 ml) la 0 °C sub N₂ s-a adăugat DIAD (3,3 g, 16,4 mmol) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei în weekend. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter pet./EtOAc = 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,0 g, 32%) ca un solid albastru deschis. LCMS-D: R_t 3,35 min; *m/z* 583,1/585,1 [M+Na]⁺.

b) 3-(*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxifenilsulfonamido)benzo[d] izoxazol-7-carboxilat de metil A18

La o soluție de *N*-(7-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A17 (250 mg, 1,34 mmol) în MeOH (5 ml) și DMF (45 ml) s-a adăugat EtsN (675 mg, 6,68 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (98 mg, 0,13 mmol) și amestecul a fost încălzit la 80 °C sub o atmosferă de CO peste noapte. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă și reziduul a fost diluat cu EtOAc (50 ml), spălat cu apă (50 ml x 3), saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter pet./EtOAc = 4/1) pentru a se obține compusul din titlu (210 mg, 31%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 3,10 min; *m/z* 541,2 [M+H]⁺.

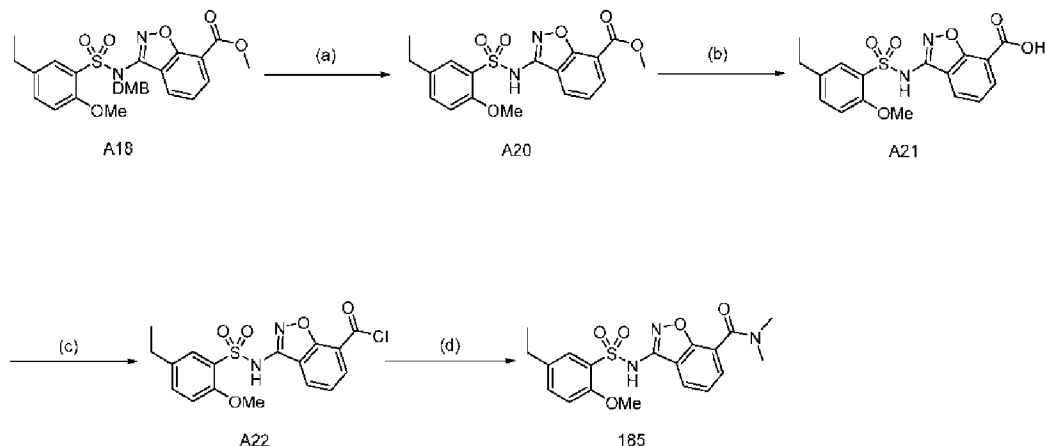
c) 3-(*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxifenilsulfonamido)-*N*-metilbenzo-[d]izoxazol-7-carboxamidă A19

Un amestec de 3-(*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxifenilsulfonamido)benzo[d]izoxazol-7-carboxilat de metil A18 (20 mg, 0,037 mmol) și CH₃NH₂ (33% soluție în EtOH, 4 ml) a fost încălzit la 100 °C într-un tub etanș timp de 30 min. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (20 mg, 100%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS-D: R_t 2,86 min; *m/z* 540,2 [M+H]⁺.

d) 3-(5-etil-2-metoxifenilsulfonamido)-*N*-metilbenzo[d]izoxazol-7-carboxamidă 184

Un amestec de 3-(*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxifenil sulfonamido)-*N*-metilbenzo[*d*]izoxazol-7-carboxamidă A19 (40 mg, 0,07 mmol) și TFA (2 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h, apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC preparativă pentru a se obține compusul din titlu (18 mg, 64%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,35 min; m/z 390,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,9 (s, 1H), 8,31 - 8,11 (m, 2H), 8,00 - 7,90 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,14 - 7,04 (m, 1H), , 3,73 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,62 (q, J = 8,0, 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,9 Hz, 3H).

Exemplul 185: 3-(5-etil-2-metoxifenilsulfonamido)-*N,N*-dimetilbenzo[*d*]izoxazol-7-carboxamidă 185



a) 3-(5-etil-2-metoxifenilsulfonamido)benzo[*d*]izoxazol-7-carboxilat de metil A20

Un amestec de 3-(*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxifenilsulfonamido)benzo[*d*]izoxazol-7-carboxilat de metil A18 (150 mg, 0,28 mmol) și TFA (5 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter Pet./EtOAc = 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (80 mg, 74%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,63 min; m/z 391,1 [M+H]⁺, 413,1 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,9 (s, 1H), 8,39 - 8,32 (m, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 1H), 7,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,62 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

b) Acid 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[*d*]izoxazol-7-carboxilic A21

La o suspensie de 3-(5-etil-2-metoxifenilsulfonamido)benzo[*d*]izoxazol-7-carboxilat de metil A20 (200 mg, 0,5 mmol) în MeOH (10 ml) și THF (10 ml) s-a adăugat NaOH apos 2 M (1,28 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu apă și ajustat la pH 2-3. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare pentru a se obține compusul din titlu (144 mg, 75%) ca un solid alb murdar. LCMS-D: R_t 2,43 min; m/z 377,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,62 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

c) clorură de 3-(5-etil-2-metoxifenilsulfonamido)benzo[*d*]izoxazol-7-carbonil A22

Un amestec de acid 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[*d*]izoxazol-7-carboxilic A21 (30 mg, 0,08 mmol) și SOCl₂ (5 ml) a fost încălzit la 85 °C sub o atmosferă de N₂ timp de 3 h, apoi concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (31 mg, 100%), care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

d) 3-(5-etil-2-metoxifenilsulfonamido)-*N,N*-dimetilbenzo[*d*]izoxazol-7-carboxamidă 185

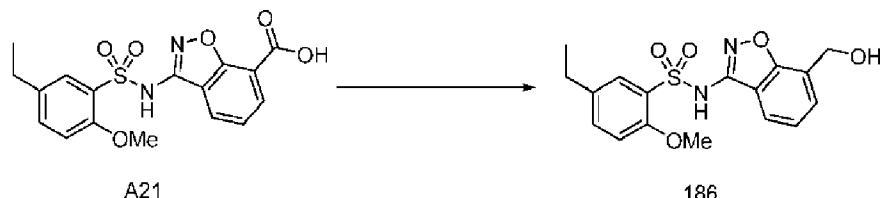
La o soluție de clorură de 3-(5-etil-2-metoxifenilsulfonamido)benzo[*d*]izoxazol-7-carbonil A22 (31 mg, 0,08 mmol) în THF (1 ml) s-a adăugat prin picurare dimetilamină (soluție 40% în apă, 2 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 h. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu apă, ajustat la pH 2-3 și extras cu DCM (30 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune

redușă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. pentru a se obține compusul din titlu (18 mg, 56%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,36 min; m/z 404,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (s, 1H), 8,21 - 8,06 (m, 1H), 7,78 - 7,56 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,17 - 6,97 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 1,15 (m, 3H).

5

Exemplul 186: 5-etil-N-(7-(hidroximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxi-benzensulfonamidă

186



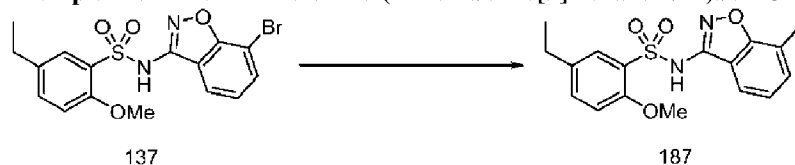
Un amestec de acid 3-(5-etil-2-metoxifenilsulfonamido)benzo[d]izoxazol-7-carboxilic A21 (30 mg, 0,08 mmol) și $BH_3 \cdot THF$ (soluție 1 M în THF, 3 ml, 3 mmol) a fost agitat la temperatura camerei sub o atmosferă de N_2 timp de 5 ore. Reacția a fost stinsă cu apă și cea mai mare parte a THF a fost îndepărtată sub presiune redusă. Reziduul a fost ajustat la pH 2-3 și extras cu DCM (15 ml $\times$ 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (DCM/MeOH = 30/1) pentru a se obține compusul din titlu (20 mg, 71%) ca un solid roșu deschis. LCMS-D: R_t 2,35 min; m/z 363,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 5,39 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,61 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

10

15

20

Exemplul 187: 5-etil-2-metoxi-N-(7-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 187

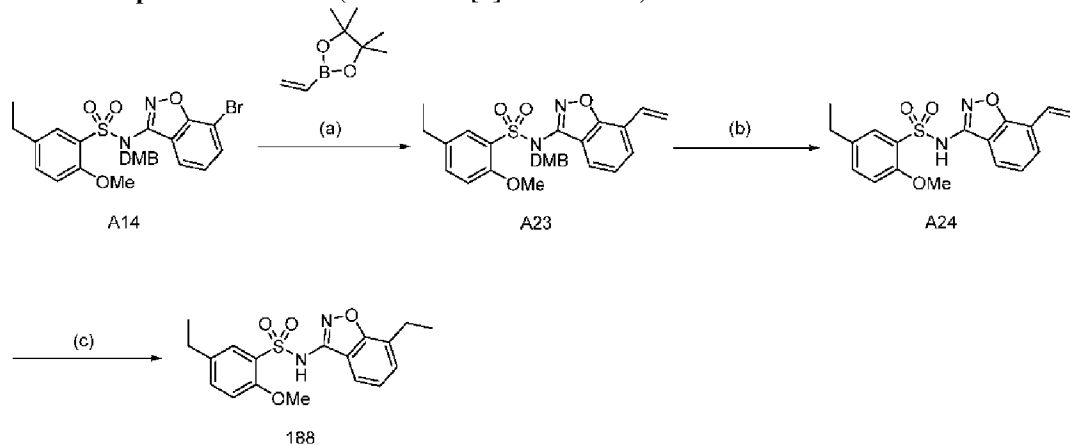


La o suspensie de *N*-(7-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 137 (150 mg, 0,36 mmol) în 1,4-dioxan (18 ml) și apă (4,5 ml) s-a adăugat K_2CO_3 (150 mg, 1,09 mmol), acid metilboronic (45 mg, 0,73 mmol) și $Pd(dppf)Cl_2$ (27 mg, 0,036 mmol) și amestecul a fost încălzit la 90 °C sub o atmosferă de N_2 timp de 4 h. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost împărțit între EtOAc (50 ml), apă (40 ml) și HCl apos 1 M (15 ml). Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu HCl apos 0,5 M (40 ml $\times$ 2), saramură, uscat pe Na_2SO_4 anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține compusul din titlu (20 mg, 16%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,25 min; m/z 347,1 $[M+H]^+$, 369,1 $[M+Na]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,60 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

25

30

Exemplul 188: 5-etil-N-(7-etilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 188



35

a) *N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxi-*N*-(7-vinilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A23

La o suspensie de *N*-(7-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A17 (200 mg, 0,36 mmol) în 1,4-dioxan (15 ml) și apă (3 ml) s-a adăugat 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (110 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) și amestecul a fost încălzit la 90 °C sub o atmosferă de N₂ timp de 4 h. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu EtOAc (30 ml) și spălat cu apă (25 ml x 3). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat printr-o cromatografie pe silicagel (Eter pet./EtOAc = 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (95 mg, 52%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 3,28 min; *m/z* 509,0 [M+H]⁺.

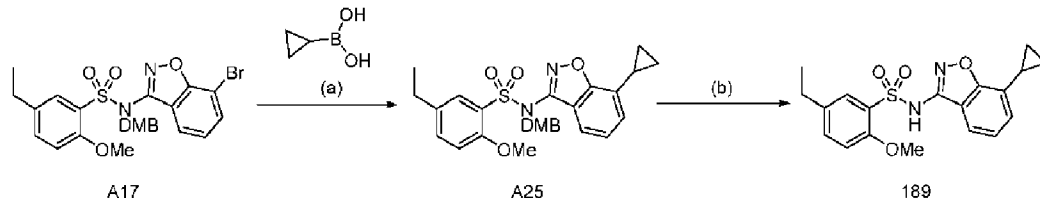
b) 5-etil-2-metoxi-*N*-(7-vinilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A24

Un amestec de *N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxi-*N*-(7-vinil-benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A23 (95 mg, 0,18 mmol) și TFA (4 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat printr-o cromatografie pe silicagel (Eter pet./EtOAc = 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (40 mg, 61%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,78 min; *m/z* 359,1 [M+H]⁺

c) 5-etil-*N*-(7-etilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 188

La o soluție de 5-etil-2-metoxi-*N*-(7-vinilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A24 (35 mg, 0,098 mmol) în EtOAc (5 ml) s-a adăugat 10% Pd/C (7 mg) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub o atmosferă de H₂ peste noapte. Amestecul a fost filtrat, filtratul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter Pet./EtOAc = 4/1) pentru a se obține compusul din titlu (30 mg, 85%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,83 min; *m/z* 361,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,80 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 189: *N*-(7-ciclopropilbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 189



a) *N*-(7-ciclopropilbenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A25

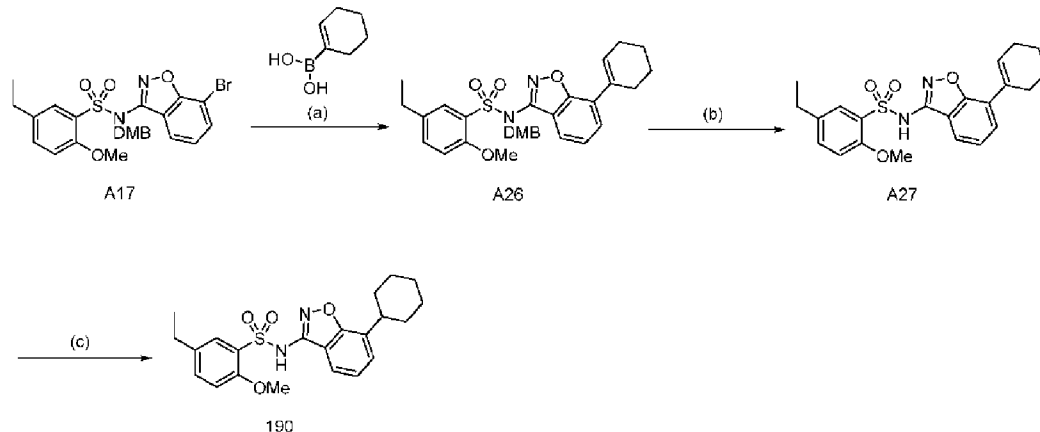
La o suspensie de *N*-(7-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-((2,4-dietilbenzil)oxi)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A17 (200 mg, 0,36 mmol) în 1,4-dioxan (15 ml) și H₂O (3 ml) s-a adăugat acid ciclopropilboronic (61 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) și amestecul a fost încălzit la 90 °C sub o atmosferă de N₂ timp de 4 h. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu EtOAc (30 ml) și spălat cu apă (25 ml x 3). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter pet./EtOAc = 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (140 mg, 75%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 3,34 min; *m/z* 523,2 [M+H]⁺.

b) *N*-(7-ciclopropilbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 189

Un amestec de *N*-(7-ciclopropilbenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A25 (140 mg, 0,27 mmol) și TFA (6 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter pet./EtOAc = 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (80 mg, 81%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,86 min; *m/z* 373,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 3,73 (s, 3H),

2,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,04 - 0,97 (m, 2H), 0,90 - 0,84 (m, 2H).

Exemplul 190: *N*-(7-ciclohexilbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 190



a) *N*-(7-(ciclohex-1-en-1-il)benzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A26

La o suspensie de *N*-(7-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A17 (200 mg, 0,36 mmol) în 1,4-dioxan (15 ml) și apă (3 ml) s-a adăugat acid ciclohex-1-en-1-ilboronic (90 mg, 0,71 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) și K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) și amestecul a fost încălzit la 90 °C sub N₂ timp de 4 h. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu EtOAc (30 ml) și spălat cu apă (25 ml x 3). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (150 mg, 75%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

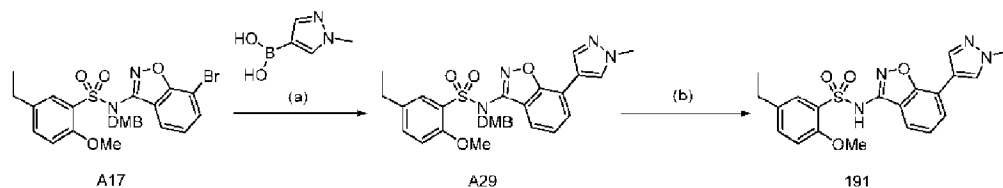
b) *N*-(7-(Ciclohex-1-en-1-il)benzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A27

Un amestec de *N*-(7-(ciclohex-1-en-1-il)benzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A26 (150 mg, 0,26 mmol) și TFA (7 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter pet./EtOAc = 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (65 mg, 60%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 3,64 min; m/z 413 [M+H]⁺.

c) *N*-(7-ciclohexilbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 190

Un amestec de *N*-(7-(ciclohex-1-en-1-il)benzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A27 (65 mg, 0,15 mmol) și 10% Pd/C (13 mg) în EtOAc (10 ml) a fost agitat la temperatura camerei sub o atmosferă de H₂ timp de 3 h. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (40 mg, 61%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 3,34 min; m/z 415,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 4H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 2H), 1,44 - 1,20 (m, 4H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Exemplul 191: 5-etil-2-metoxi-*N*-(7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 191



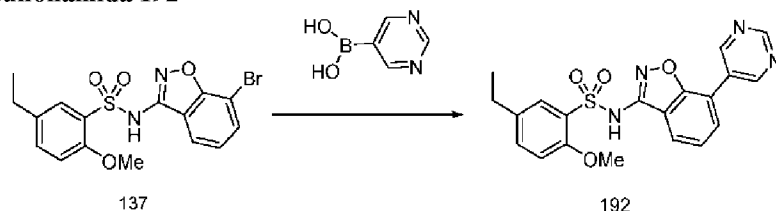
a) *N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxi-*N*-(7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A29

La un amestec de *N*-(7-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A17 (150 mg, 0,27 mmol) în 1,4-dioxan (15 ml) și H₂O (3 ml) s-a adăugat K₂CO₃ (110 mg, 0,80 mmol), acid (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)boronic (67 mg, 0,33 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,027 mmol) și amestecul a fost încălzit la 90 °C sub o atmosferă de N₂ peste noapte. Amestecul a fost diluat cu HCl apos 0,5 M (30 ml) și solventul organic au fost îndepărtat în mare parte sub presiune redusă. Amestecul apos rămas a fost extras cu DCM (40 ml × 3) și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (DCM/MeOH = 100/1) pentru a se obține compusul din titlu (80 mg, 53%) ca un solid galben deschis, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

b) 5-etil-2-metoxi-*N*-(7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 191

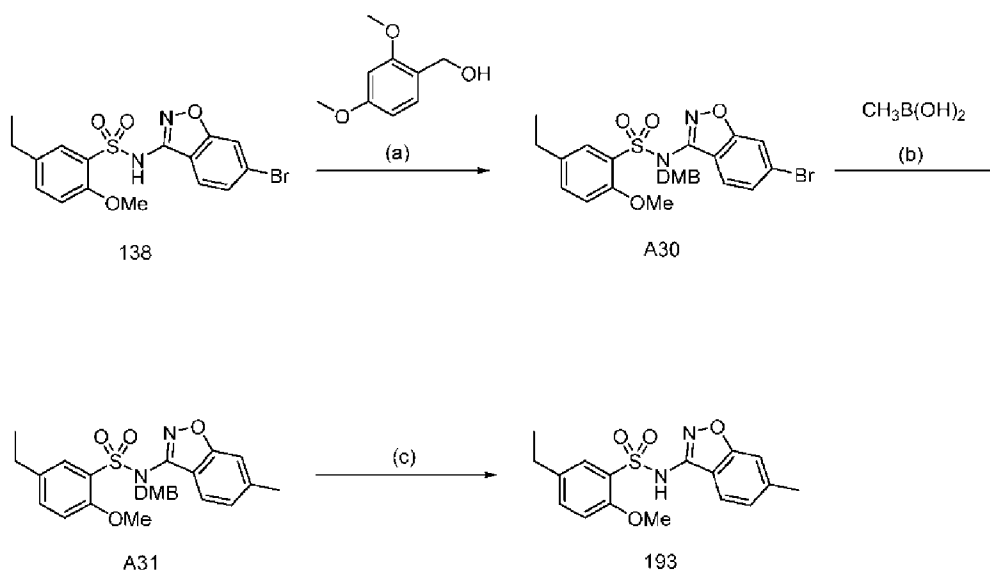
Un amestec de *N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxi-*N*-(7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A29 (80 mg, 0,14 mmol) și TFA (3 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (DCM/MeOH = 80/1) pentru a se obține compusul din titlu (50 mg, 86%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,59 min; *m/z* 413,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,8 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,62 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Exemplul 192: 5-etil-2-metoxi-*N*-(7-(pirimidin-5-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 192



La o suspensie de *N*-(7-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 137 (200 mg, 0,49 mmol) în toluen (16 ml), apă (8 ml) și izopropanol (8 ml) s-a adăugat acid pirimidin-5-ilboronic (181 mg, 1,46 mmol), K₃PO₄ (518 mg, 1,95 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (36 mg, 0,049 mmol) și amestecul a fost încălzit la 90 °C sub o atmosferă de N₂ peste noapte. Amestecul a fost ajustat la pH 5-6 și extras cu EtOAc (20 ml × 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (DCM/MeOH = 40/1) pentru a se obține compusul din titlu (18 mg, 9%) ca un solid maro. LCMS-D: R_t 2,49 min; *m/z* 411,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,9 (s, 1H), 9,34 - 9,18 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 - 7,42 (m, 3H), 7,17 - 7,06 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,62 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 193: 5-etil-2-metoxi-*N*-(6-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 193



a) *N*-(6-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzen-sulfonamidă A30

La o soluție de *N*-(6-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxi-benzensulfonamidă 138 (4,1 g, 10,0 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanol (2,5 g, 15,0 mmol) și PPh_3 (6,6 g, 25,0 mmol) în THF (100 ml) la 0 °C sub N_2 s-a adăugat DIAD (4,0 g, 20,0 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (4,0 g, 71%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

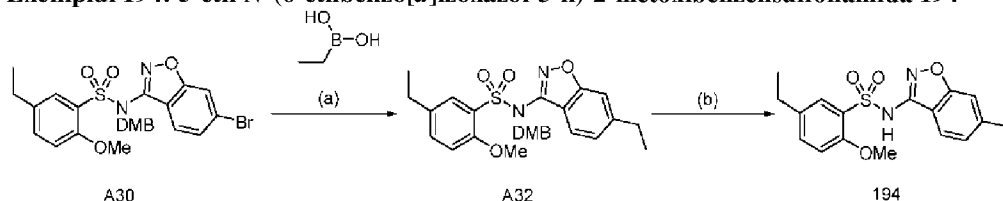
b) *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxi-*N*-(6-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzen-sulfonamidă A31

Un amestec de *N*-(6-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A30 (120 mg, 0,214 mmol), $\text{CH}_3\text{B}(\text{OH})_2$ (64 mg, 1,07 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (31 mg, 0,428 mmol) și K_2CO_3 (148 mg, 1,07 mmol) în 1,4-dioxan (10 ml) și apă (2 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N_2 peste noapte. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (72 mg, 68%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

c) 5-etil-2-metoxi-*N*-(6-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzen-sulfonamidă 193

Un amestec de *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxi-*N*-(6-metilbenzo [d]izoxazol-3-il)benzen-sulfonamidă A31 (72 mg, 0,145 mmol) și TFA (3 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (45 mg, 90%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,76 min; m/z 347,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,6 (s, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,60 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Exemplul 194: 5-etil-*N*-(6-etilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 194



a) *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-*N*-(6-etilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzen-sulfonamidă

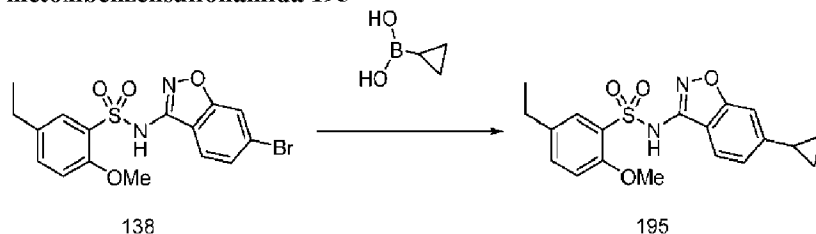
A32

Un amestec de *N*-(6-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A30 (200 mg, 0,356 mmol), acid etilboronic (132 mg, 1,78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (52 mg, 0,071 mmol) și K₂CO₃ (246 mg, 1,78 mmol) în 1,4-dioxan (20 ml) și apă (4 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ peste noapte. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă și reziduul a fost împărțit între DCM (200 ml) și apă (50 ml). Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (120 mg, 67%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

b) 5-etil-*N*-(6-etilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 194

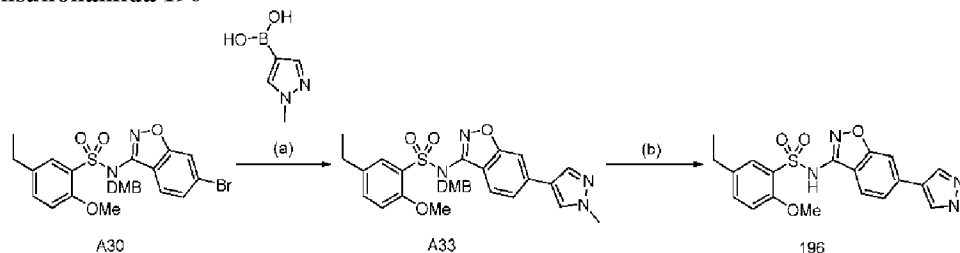
Un amestec de *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-*N*-(6-etilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă A32 (120 mg, 0,24 mmol) și TFA (5 ml) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (80 mg, 94%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,84 min; *m/z* 361,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,6 (s, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,73 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 195: *N*-(6-ciclopropilbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 195



Un amestec de *N*-(6-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxi-benzensulfonamidă 138 (206 mg, 0,5 mmol), acid ciclopropilboronic (215 mg, 2,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,1 mmol) și K₂CO₃ (345 mg, 2,5 mmol) în 1,4-dioxan (20 ml) și apă (4 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ peste noapte. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (80 mg, 43%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,86 min; *m/z* 373,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,6 (s, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,60 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,07 - 0,99 (m, 2H), 0,83 - 0,75 (m, 2H).

Exemplul 196: 5-etil-2-metoxi-*N*-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 196



a) *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxi-*N*-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A33

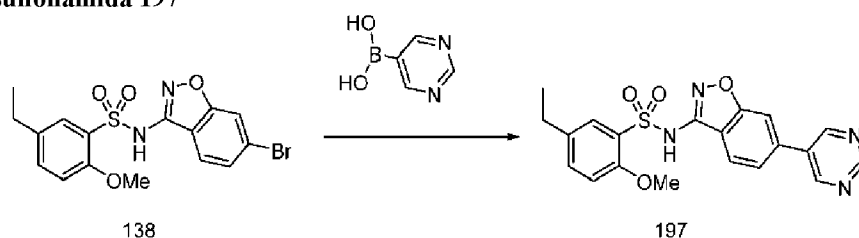
Un amestec de *N*-(6-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A30 (120 mg, 0,214 mmol), acid (1-metil-1H-pirazol-4-il)boronic (54 mg, 0,428 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (31 mg, 0,043 mmol) și K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) în 1,4-dioxan (10 ml) și apă (2 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ peste noapte. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost împărțit între DCM (150 ml) și apă (50 ml). Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a

fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (90 mg, 75%) ca un solid maro. LCMS-D: R_t 3,05 min; m/z 563,0 $[M+H]^+$.

b) 5-etil-2-metoksi-*N*-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzo[*d*]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 196

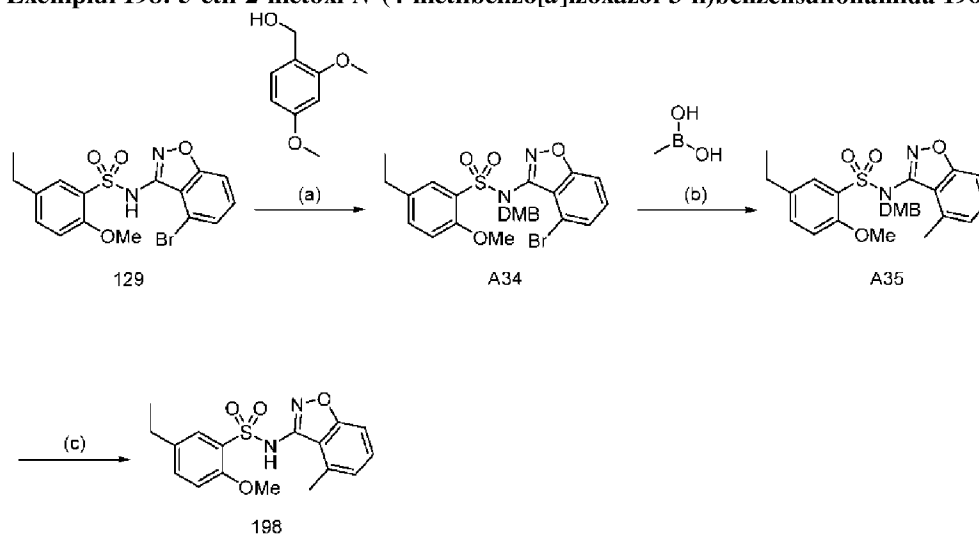
Un amestec de *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoksi-*N*-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzo[*d*]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A33 (90 mg, 0,16 mmol) și TFA (5 ml) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte apoi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 50/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (30 mg, 46%) ca un solid maro. LCMS-D: R_t 2,57 min; m/z 413,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,6 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 - 7,95 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Exemplul 197: 5-etil-2-metoksi-*N*-(6-(pirimidin-5-il)benzo[*d*]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 197



Un amestec de *N*-(6-bromobenzo[*d*]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoksi-benzensulfonamidă 138 (100 mg, 0,24 mmol), acid pirimidin-5-ilboronic (45 mg, 0,36 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg, 0,024 mmol) și K_2CO_3 (166 mg, 1,2 mmol) în toluen (8 ml), apă (8 ml) și izopropanol (2 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N_2 timp de 4 h. S-a adăugat NaOH apos 2 M (15 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 min. Amestecul a fost spălat cu EtOAc (20 ml x 2) apoi ajustat la pH 2 cu HCl concentrat și extras cu DCM (50 ml x 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (DCM/MeOH = 30/1) pentru a se obține compusul din titlu (15 mg, 15%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,97 min; m/z 411,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 9,24 (s, 3 H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 198: 5-etil-2-metoksi-*N*-(4-metilbenzo[*d*]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 198



a) *N*-(4-bromobenzo[*d*]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoksi-benzensulfonamidă A34

La o soluție de *N*-(4-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzen-sulfonamidă 129 (2,1 g, 5,1 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanol (1,3 g, 7,7 mmol) și PPh₃ (3,35 g, 12,8 mmol) în THF (200 ml) la 0 °C sub N₂ s-a adăugat DIAD (3,1 g, 15,3 mmol) și amestecul s-a agitat la 0°C timp de 1 h apoi s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (1,2 g, 42%) sub forma unui solid alb. LCMS-D: R_t 3,40 min; *m/z* 583,0 [M+H]⁺.

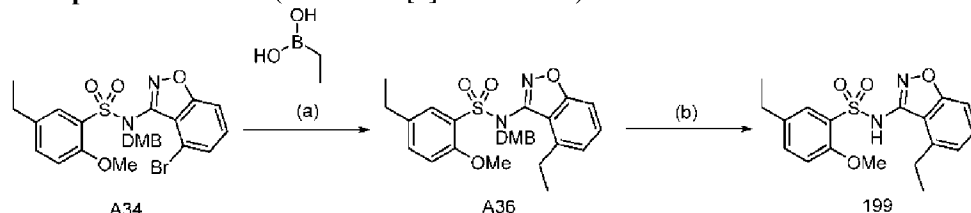
b) *N*((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxi-*N*-(4-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A35

Un amestec de *N*-(4-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A34 (200 mg, 0,36 mmol), acid metilboronic (43 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) în 1,4-dioxan (15 ml) și apă (3 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ timp de 4 h. Amestecul a fost ajustat la pH 2-3 și cea mai mare parte a solventului a fost îndepărtată sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă (10 ml) și extras cu DCM (25 ml x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EA = 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (125 mg, 71%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

c) 5-etil-2-metoxi-*N*-(4-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 198

Un amestec de *N*((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxi-*N*-(4-metil benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A35 (125 mg, 0,26 mmol) și TFA (3 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h, apoi diluat cu DCM (100 ml), spălat cu apă, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (85 mg, 92%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,69 min *m/z* 347,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,6 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 5H), 1,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 199: 5-etil-*N*-(4-etilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 199

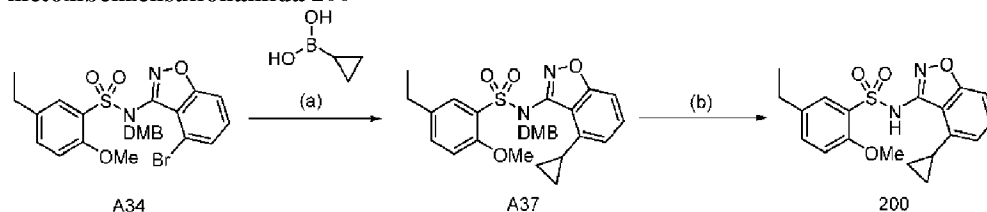


a) *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-*N*-(4-etilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzen-sulfonamidă A36

Un amestec de *N*-(4-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A34 (200 mg, 0,36 mmol), acid etilboronic (53 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) în 1,4-dioxan (15 ml) și H₂O (3 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ timp de 4 h. Amestecul a fost ajustat la pH 2-3 și cea mai mare parte a solventului a fost îndepărtată sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă (15 ml) și extras cu DCM (20 ml x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (120 mg, 66%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

b) 5-etil-*N*-(4-etilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 199

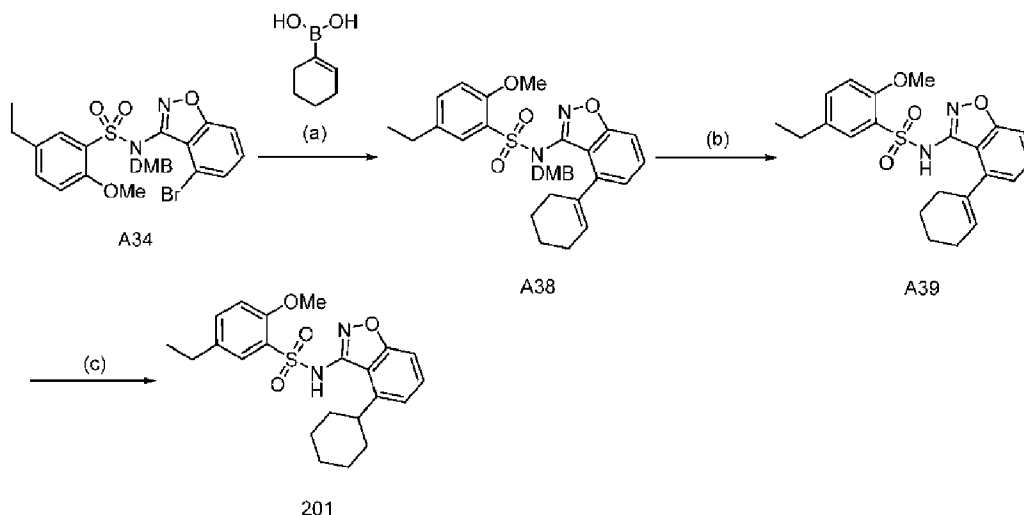
Un amestec de *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-*N*-(4-etilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă A36 (120 mg, 0,23 mmol) și TFA (3 ml) a fost agitat la temperatura camerei sub N₂ timp de 3 h apoi diluat cu DCM (100 ml), spălat cu apă, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (75 mg, 89%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,80 min 361,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,5 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 8,09 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,59 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 200: *N*-(4-ciclopropilbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 200**a) *N*-(4-ciclopropilbenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A37**

Un amestec de *N*-(4-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A34 (200 mg, 0,36 mmol), acid ciclopropilboronic (61 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) în 1,4-dioxan (15 ml) și H₂O (3 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ timp de 4 h. Amestecul a fost ajustat la pH 2-3 și cea mai mare parte a solventului a fost îndepărtată sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă (15 ml) și extras cu DCM (20 ml x 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (120 mg, 66%) ca un solid galben, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

b) *N*-(4-ciclopropilbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 200

Un amestec de *N*-(4-ciclopropilbenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A37 (130 mg, 0,25 mmol) și TFA (3 ml) a fost agitat la temperatura camerei sub N₂ timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (85 mg, 92%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 2,81 min, 373,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,6 (s, 1H), 7,58-7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,60 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,02-0,98 (m, 2H), 0,82-0,78 (m, 2H).

Exemplul 201: *N*-(4-ciclohexilbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 201**a) *N*-(4-(Ciclohex-1-en-1-il)benzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A38**

Un amestec de *N*-(4-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A34 (200 mg, 0,36 mmol), acid ciclohex-1-en-1-ilboronic (90 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) în 1,4-dioxan (15 ml) și H₂O (3 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ timp de 4 h. Cea mai mare parte a solventului a fost îndepărtată la presiune

redușă, reziduul a fost diluat cu apă (30 ml), ajustat la pH 1-2 și extras cu DCM (35 ml x 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 100/1) pentru a se obține compusul din titlu (150 mg, 75%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

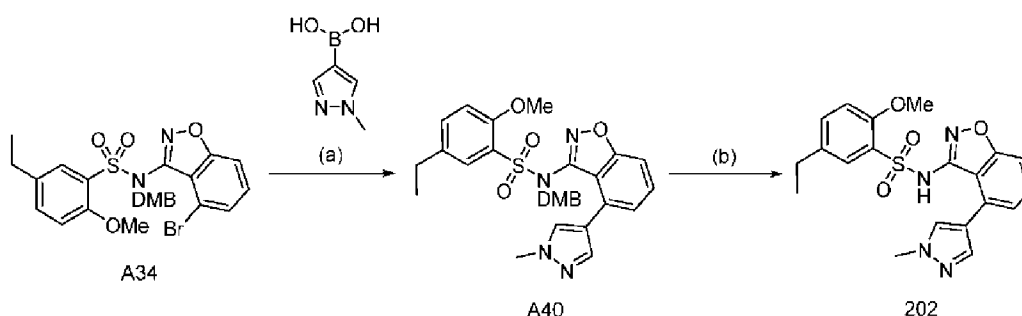
b) *N*-(4-(Ciclohex-1-en-1-il)benzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzen-sulfonamidă A39

Un amestec de *N*-(4-(ciclohex-1-en-1-il)benzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxi-benzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A38 (150 mg, 0,27 mmol) și TFA (3 ml) a fost agitat la temperatura camerei sub N₂ timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (80 mg, 73 %) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

c) *N*-(4-ciclohexilbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 201

Un amestec de *N*-(4-(ciclohex-1-en-1-il)benzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A39 (80 mg, 0,19 mmol) și 10% Pd/C (16 mg) în EtOAc (10 ml) a fost agitat la temperatura camerei sub o atmosfera de H₂ timp de 3 h. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (75 mg, 94%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 3,24 min, 415,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,5 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 1H), 2,59 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,91-1,71 (m, 5H), 1,45-1,23 (m, 5H), 1,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 202: 5-etil-2-metoxi-*N*-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 202



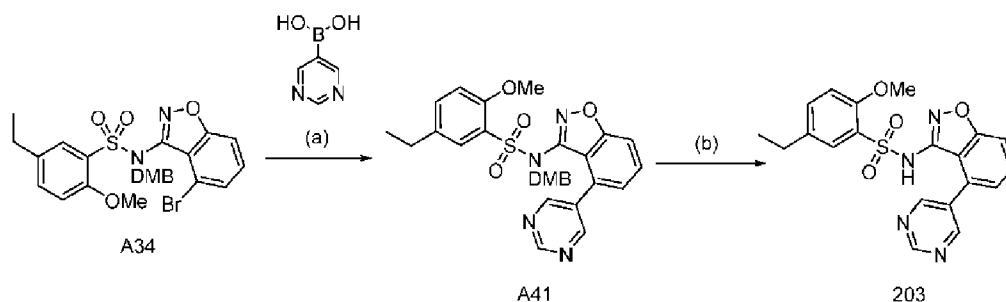
a) *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxi-*N*-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzo[d] izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A40

Un amestec de *N*-(4-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A34 (200 mg, 0,36 mmol), acid (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)boronic (90 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) în 1,4-dioxan (15 ml) și H₂O (3 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ timp de 4 h. Cea mai mare parte a solventului a fost îndepărtată la presiune redusă, reziduul a fost diluat cu apă (30 ml), ajustat la pH 1-2 și extras cu DCM (35 ml x 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 100/1) pentru a se obține compusul din titlu (105 mg, 53%) ca un solid galben, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

b) 5-etil-2-metoxi-*N*-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzen-sulfonamidă 202

Un amestec de *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxi-*N*-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A40 (105 mg, 0,19 mmol) și TFA (2 ml) a fost agitat la temperatura camerei sub N₂ timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 80/1) pentru a se obține compusul din titlu (60 mg, 79%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 2,587 min, *m/z* 413,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,2 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66-7,45 (m, 4H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 203: 5-etil-2-metoxi-*N*-(4-(pirimidin-5-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 203



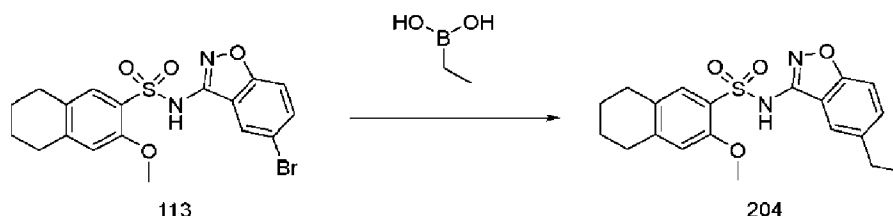
a) *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxi-*N*-(4-(pirimidin-5-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A41

Un amestec de *N*-(4-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-((2,4-dimetoxibenzil)oxi)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A34 (200 mg, 0,36 mmol), acid pirimidin-5-ilboronic (43 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) în 1,4-dioxan (15 ml) și H₂O (3 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ timp de 4 h. Cea mai mare parte a solventului a fost îndepărtată la presiune redusă, reziduul a fost diluat cu apă (30 ml), ajustat la pH 1-2 și extras cu DCM (35 ml x 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 60/1) pentru a se obține compusul din titlu (95 mg, 47%) ca un solid galben, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

b) 5-etil-2-metoxi-*N*-(4-(pirimidin-5-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 203

Un amestec de *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxi-*N*-(4-(pirimidin-5-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A41 (95 mg, 0,17 mmol) și TFA (2 ml) a fost agitat la temperatura camerei sub N₂ timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 40/1) pentru a se obține compusul din titlu (45 mg, 65%) ca un solid roșu. LCMS-D: R_t 2,50 min, *m/z* 411,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,5 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,53-7,38 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

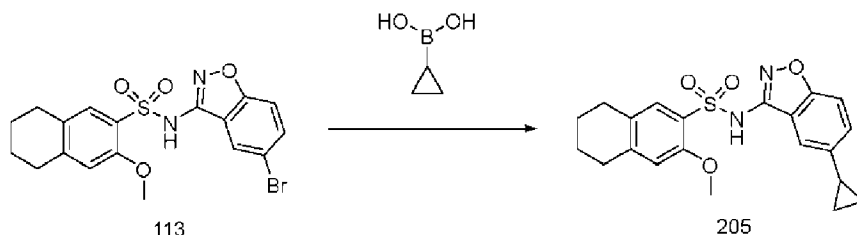
Exemplul de referință 204: *N*-(5-etilbenzo[d]izoxazol-3-il)-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonamidă 204



Un amestec de *N*-(5-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonamidă 113 (219 mg, 0,5 mmol), acid etilboronic (185 mg, 2,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,1 mmol) și K₂CO₃ (345 mg, 2,5 mmol) în 1,4-dioxan (20 ml) și apă (20 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ peste noapte. Amestecul a fost apoi ajustat la pH 1 și cea mai mare parte a solventului a fost îndepărtată sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă (50 ml) și extras cu DCM (100 ml). Extractul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter Pet./EtOAc = 10/1 până la 2/1) urmată de TLC preparativă (Eter Pet./EtOAc = 1/1) pentru a se obține compusul din titlu (52 mg, 27%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 3,06 min, *m/z* 387,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,4 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,77 - 2,65 (m, 6H), 1,75 - 1,66 (m, 4H), 1,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

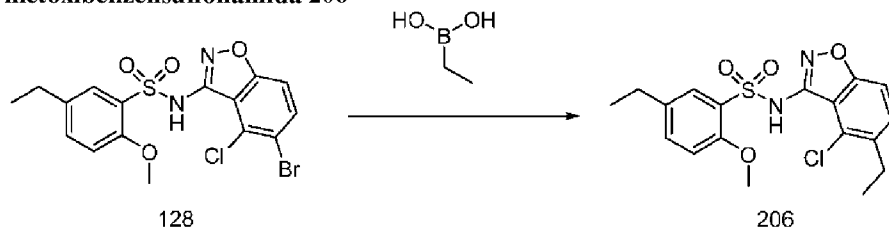
Exemplul de referință 205: *N*-(5-ciclopropilbenzo[d]izoxazol-3-il)-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonamidă 205

139



Un amestec de *N*-(5-bromobenzo[*d*]izoxazol-3-il)-3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-sulfonamidă 113 (219 mg, 0,5 mmol), acid ciclopropilboronic (215 mg, 2,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,1 mmol) și K₂CO₃ (345 mg, 2,5 mmol) în 1,4-dioxan (20 ml) și apă (4 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ peste noapte. Amestecul a fost apoi ajustat la pH 1 cu HCl conc. și cea mai mare parte a solventului a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă (30 ml) și extras cu DCM (100 ml). Extractul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter Pet./EtOAc = 10/1 până la 2/1) urmată de TLC preparativă (Eter Pet./EtOAc = 1/1) pentru a se obține compusul din titlu (50 mg, 25%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 3,07 min, *m/z* 399,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,4 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,77 - 2,65 (m, 4H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 4H), 1,04 - 0,96 (m, 2H), 0,68 - 0,61 (m, 2H).

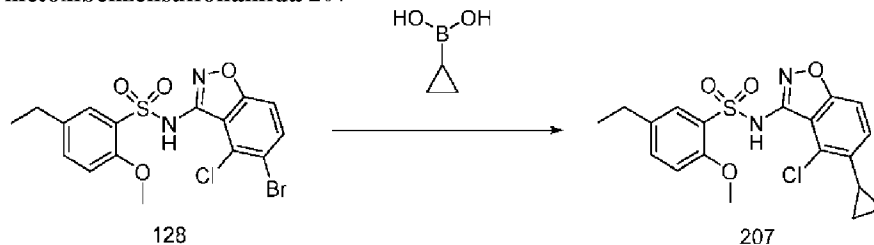
Exemplul 206: *N*-(4-cloro-5-etilbenzo[*d*]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 206



Un amestec de *N*-(5-bromo-4-clorobenzo[*d*]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxi benzen-sulfonamidă 128 (200 mg, 0,449 mmol), acid etilboronic (166 mg, 2,244 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (66 mg, 0,09 mmol) și K₂CO₃ (310 mg, 2,244 mmol) în 1,4-dioxan (20 ml) și apă (4 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ peste noapte. Amestecul a fost apoi ajustat la pH 2 cu HCl apos 1 M și cea mai mare parte a solventului a fost îndepărtată sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă și extras cu DCM. Extractul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter Pet./EtOAc = 50/1 până la 2/1) urmată de TLC preparativă (DCM/MeOH = 10/1) pentru a se obține compusul din titlu (15 mg, 9%) ca un solid alb.

LCMS-D: R_t 2,89 min, *m/z* 395,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,80 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,21 - 1,11 (m, 6H).

Exemplul 207: *N*-(4-Cloro-5-ciclopropilbenzo[*d*]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 207

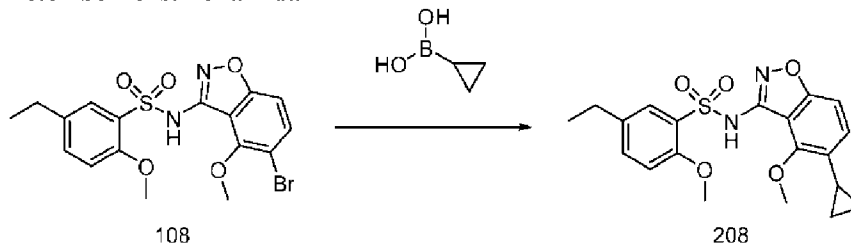


Un amestec de *N*-(5-bromo-4-clorobenzo[*d*]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxi benzensulfonamidă 128 (200 mg, 0,449 mmol), acid ciclopropilboronic (193 mg, 2,244 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (66 mg, 0,09 mmol) și K₂CO₃ (310 mg, 2,244 mmol) în 1,4-dioxan (20 ml) și apă (4 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ peste noapte. Amestecul a fost apoi ajustat la pH 2 cu HCl apos 1 M și cea mai mare parte a solventului a fost îndepărtată sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă și extras cu DCM. Extractul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter Pet./EtOAc = 50/1 până la 3/1) urmată de TLC preparativă (DCM/MeOH = 100/1) pentru a se obține compusul din titlu (20 mg, 11%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,91 min, *m/z* 407,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,4

(s, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 3,67 (s, 3 H),), 2,60 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,08 - 1,00 (m, 2H), 0,78 - 0,70 (m, 2H).

5

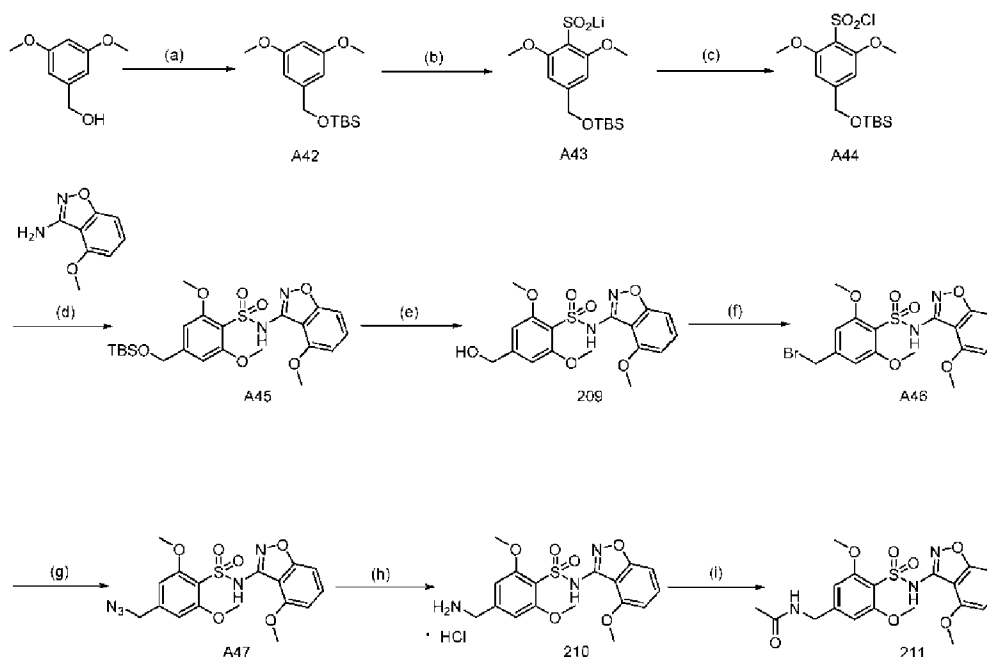
Exemplul 208: *N*-(5-ciclopropil-4-metoxibenzo[*d*]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 208



Un amestec de *N*-(5-bromo-4-metoxibenzo[*d*]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxi benzensulfonamidă 108 (100 mg, 0,227 mmol), acid ciclopropilboronic (97 mg, 1,133 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,046 mmol) și K₂CO₃ (156 mg, 1,133 mmol) în 1,4-dioxan (20 ml) și apă (4 ml) a fost încălzit la 90 °C sub N₂ peste noapte. Amestecul a fost apoi ajustat la pH 2 cu HCl apos 1 M și cea mai mare parte a solventului a fost îndepărtată sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă și extras cu DCM. Extractul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eter Pet./EtOAc = 50/1 până la 3/1) urmat de TLC preparativă (DCM/MeOH = 100/1) pentru a se obține compusul din titlu (30 mg, 33%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,87 min; m/z 403,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,03 - 0,94 (m, 2H), 0,76 - 0,64 (m, 2H).

20

Exemplele 209, 210 și 211



a) *tert*-butil((3,5-dimetoxibenzil)oxi)dimetilsilan A42

La o soluție de (3,5-dimetoxifenil)metanol (10 g, 0,059 mol) și imidazol (6,07 g, 0,089 mol) în DMF (100 ml) la temperatura camerei s-a adăugat TBSCl (9,86 g, 0,065 mol) și amestecul a fost agitat peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractul organic a fost spălat cu apă, concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 20/1 până la 10/1) pentru a se obține compusul din titlu (13 g, 77%) ca un ulei incolor, care a fost folosit direct în etapa următoare.

25

30

b) 4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,6-dimetoxibenzensulfonat de litiu A43

La o soluție de *terț*-butil((3,5-dimetoxibenzil)oxi)dimetilsilan A42 (5 g, 0,018 mol) și TMEDA (2,26 g, 0,020 mol) în *n*-hexan (100 ml) la -70 °C s-au adăugat *n*-BuLi (soluție 2,5 M în hexani, 7,8 ml, 0,020 mol) și amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 1 h. Amestecul a fost apoi răcit din nou la -60 °C și barbotat cu SO₂ gazos timp de 30 min. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu *n*-hexan pentru a se obține compusul din titlu (6,2 g, 100%), care a fost utilizat direct în etapa următoare.

c) clorură de 4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,6-dimetoxibenzensulfonil A44

La un amestec de 4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,6-dimetoxi benzensulfonat de litiu A43 (6,2 g, 0,018 mol) în *n*-hexan (100 ml) la 0°C s-a adăugat SO₂Cl₂ (2,39 g, 0,018 mol) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 h. Solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu *n*-hexan apoi dizolvate în EtOAc și spălate cu apă. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 20/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (2,4 g, 36%) ca un solid galben, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

d) 4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,6-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A45

La o soluție de 4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină (819 mg, 4,99 mmol) în THF (20 ml) la -78 °C s-a adăugat LiHMDS (soluție 1 M în THF, 5,98 ml, 5,98 mmol) și amestecul a fost agitat la 0 °C pentru 30 min, apoi răcit la -60 °C. S-a adăugat o soluție de clorură de 4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,6-dimetoxibenzensulfonil A44 (1,9 g, 4,99 mmol) în THF (20 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost ajustat la pH 5 cu HCl apos 1 M și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (170 mg, 7%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 3,33 min, *m/z* 509,0 [M+H]⁺.

e) 4-(Hidroximetil)-2,6-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzen-sulfonamidă 209

La o soluție de 4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,6-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A45 (170 mg, 0,334 mmol) în THF (10 ml) s-a adăugat TBAF (175 mg, 0,668 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h. Reacția a fost stinsă cu HCl apos 1 M și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractul organic a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin TLC preparativă (DCM/MeOH = 100/1 până la 50/1) pentru a se obține compusul din titlu (30 mg, 23%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 1,93 min, *m/z* 394,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (s, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,39 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,77 (s, 6H).

f) 4-(bromometil)-2,6-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzen-sulfonamidă A46

O soluție de 4-(hidroximetil)-2,6-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 209 (1,0 g, 2,53 mmol), CBr₄ (2,52 g, 7,60 mmol) și PPh₃ (1,99 g, 7,60 mmol) în DCM (20 ml) a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 50/1 până la 10:1) pentru a se obține compusul din titlu (600 mg, 52%) ca un solid galben, care a fost utilizat direct în următoarea etapă.

g) 4-(azidometil)-2,6-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzen-sulfonamidă A47

O soluție de 4-(bromometil)-2,6-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A46 (200 mg, 0,44 mmol) și NaN₃ (85 mg, 1,31 mmol) în DMF (5 ml) a fost încălzită la 50 °C timp de 3 h. Amestecul a fost turnat în apă și precipitatul a fost colectat prin filtrare. Turta de filtrare a fost spălată cu apă și uscată pentru a se obține compusul din titlu (100 mg, 54%) sub formă de solid gri. LCMS-D: R_t 2,45 min, *m/z* 420,1 [M+H]⁺.

h) clorhidrat de 4-(aminometil)-2,6-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 210

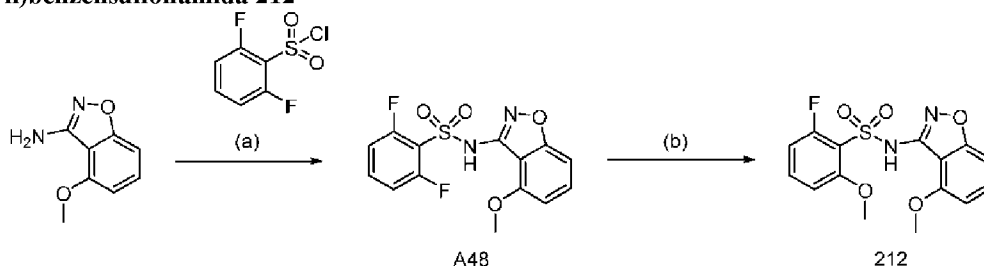
O soluție de 4-(azidometil)-2,6-dimetoxi-N-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il) benzensulfonamidă A47 (300 mg, 0,716 mmol) și PPh₃ (207 mg, 0,788 mmol) în THF (8 ml) și EtOH (6 ml) a fost agitată la temperatura camerei timp de 3 h. S-au adăugat apă (2 ml) și HCl concentrat (2 ml) și amestecul a fost încălzit la 55 °C timp de 3 h. Majoritatea solvenților organici au fost îndepărtați sub presiune redusă și reziduul apos a fost spălat cu DCM. Faza apoasă a fost concentrată sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (150 mg, 53%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 0,38 min, *m/z* 394,1 [M+H]⁺. ¹H RMN

(400 MHz, metanol- d_4) δ 7,54 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,89 (s, 6H).

i) *N*-(3,5-dimetoxi-4-(*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)sulfamoil)benzil)acetamidă 211

Un amestec de clorhidrat de 4-(aminometil)-2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 210 (130 mg, 0,33 mmol), NaHCO_3 (83 mg, 0,99 mmol) și anhidridă acetică (101 mg, 0,99 mmol) în THF (5 ml) s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC preparativă pentru a se obține compusul din titlu (50 mg, 34%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 1,93 min, m/z 436,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,47 (s, 1H), 8,36 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 6,66 (s, 2H), 4,24 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (s, 6H), 1,88 (s, 3H).

Exemplul 212: 2-fluoro-6-metoxi-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 212



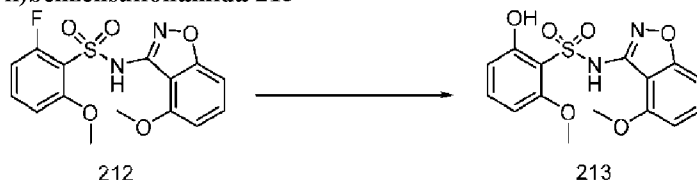
a) 2,6-difluoro-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A48

La o soluție de 4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-amină (4,0 g, 24,0 mmol) în THF (200 ml) la -78°C sub azot s-a adăugat LiHMDS (soluție 1 M în THF, 31,2 ml, 31,2 mmol) prin picurare și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 3 h. O soluție de clorură de 2,6-difluorfenilsulfonil (10,2 g, 48 mmol) în THF (20 ml) a fost apoi adăugată prin picurare și amestecul a fost lăsat să se încălzească lent la temperatura camerei și agitat peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (200 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 6/1 până la 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (2,9 g, 35%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 1,94 min, m/z 341,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 2-fluoro-6-metoxi-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 212

Un amestec de 2,6-difluoro-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A48 (450 mg, 1,32 mmol) și NaOMe (428 mg, 7,92 mmol) în MeOH (6 ml) a fost încălzit la 120°C peste noapte apoi a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin TLC preparativă (DCM/MeOH = 50/1) pentru a se obține compusul din titlu (100 mg, 21%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,22 min, m/z 353,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,6 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,56 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

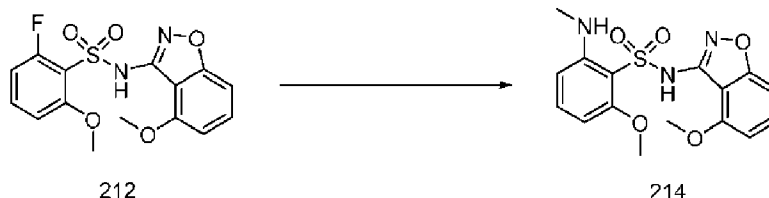
Exemplul 213: 2-hidroxi-6-metoxi-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 213



Un amestec de 2-fluoro-6-metoxi-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 212 (20 mg, 0,06 mmol), (6-metoxipiridin-3-il)metanol (50,1 mg, 0,36 mmol) și *t*-BuOK (20,2 mg, 0,18 mmol) în NMP (1 ml) a fost încălzit la 120°C timp de 16 h. Analiza LCMS a indicat că s-a format numai produsul de hidroliză F. Amestecul a fost ajustat la $\text{pH} < 4$ cu HCl apos, diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na_2SO_4 anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Procedura s-a repetat cu un alt lot de 2-fluoro-6-metoxi-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 212 (52 mg, 0,15 mmol), cele două produse brute au fost combinate și purificate prin TLC preparativă (EtOAc/Eter Pet = 1/13 apoi DCM/MeOH = 50/1 până la 100/1) pentru a se obține

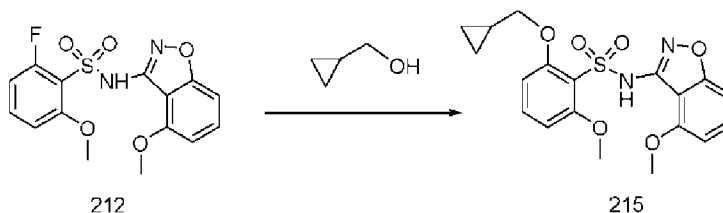
compusul din titlu (135 mg, 19%) sub formă de solid alb. LCMS-D: R_t 2,39 min; m/z 350,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,2 (s, 1H), 7,57 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60-6,56 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

Exemplul 214: 2-metoxi-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-6-(metilamino)benzensulfonamidă 214



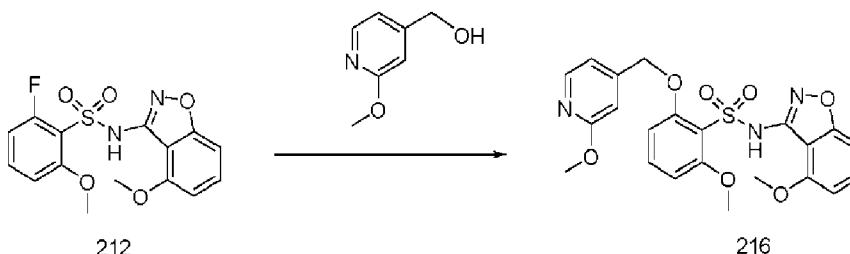
O soluție de 2-fluoro-6-metoxi-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il) benzensulfonamidă 212 (30 mg, 0,085 mmol), metilamină HCl (23 mg, 0,34 mmol) și Et_3N (52 mg, 0,51 mmol) în etanol (3 ml) a fost încălzită la 120 °C într-un tub etanș peste noapte. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM) pentru a se obține compusul din titlu (4 mg, 13%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 2,49 min; m/z 364,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Exemplul 215: 2-(Ciclopropilmetoxi)-6-metoxi-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 215



La o soluție de 2-fluoro-6-metoxi-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il) benzensulfonamidă 212 (30 mg, 0,08 mmol) în THF (4 ml) s-a adăugat t -BuOK (27 mg, 0,24 mmol) urmat de ciclopropilmetanol (17 mg, 0,24 mmol) și amestecul a fost încălzit la 50 °C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc (20 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (Eter Pet./EtOAc = 1/1) pentru a se obține compusul din titlu (4,4 mg, 13%) ca un solid gri. LCMS-D: R_t 2,54 min, m/z 405,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,33 (s, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77-6,75 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 0,86-0,83 (m, 1H), 0,43-0,24 (m, 4H).

Exemplul de referință 216: 2-metoxi-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-6-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)benzensulfonamidă 216

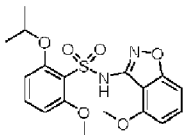
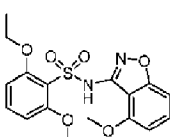
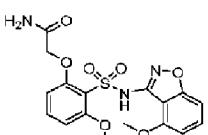
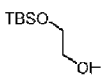
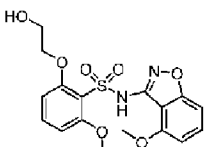


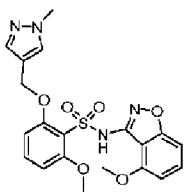
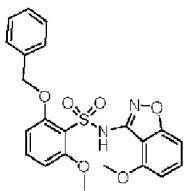
La o soluție de 2-fluoro-6-metoxi-*N*-(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il) benzensulfonamidă 212 (30 mg, 0,08 mmol) în NMP (3 ml) s-a adăugat t -BuOK (48 mg, 0,43 mmol) urmat de (2-metoxipiridin-4-il)metanol (118 mg, 0,85 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 6 h. Amestecul a fost diluat cu apă, ajustat la pH 5-6 cu HCl apos 1 M și extras cu EtOAc (20 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH = 40/1) pentru a se obține compusul din titlu (5 mg, 12%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 2,43 min, m/z 472,0

[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,07-6,98 (m, 3H), 6,79-6,75 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

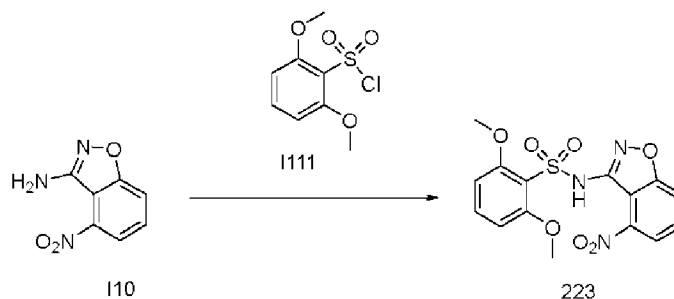
Exemple și exemple de referință 217-222 (Tabelul G)

Tabelul G. Următoarele exemple au fost obținute prin sinteză conform metodelor descrise pentru **215** sau **216**. Variațiile condițiilor au fost notate în tabel.

	R-OH	Nume și structură	Analitic	Metodă	Notă
217	Izopropanol	 2-Izopropoxi-6-metoxi- <i>N</i> -(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfon amidă	LCMS-C: R _t 2,18 min, <i>m/z</i> 393,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,13 (s, 1H), 7,58 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,79 - 6,75 (m, 2H), 4,75-4,65 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H).	Ca și exemplul 216	120 °C, 16h; Raportul fluor/bază/R-OH 1:3:3
218	Etanol	 2-Etoxi-6-metoxi- <i>N</i> -(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfon amidă	LCMS-C: R _t 2,03 min, <i>m/z</i> 379,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,13 (s, 1H), 7,58 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 4,01 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	Ca și exemplul 216	120 °C, 16h; Raportul fluor/bază/R-OH 1:3:3
219	 H ₂ N-CH(OH)-COOH	 2-(3-metoxi-2-(<i>N</i> -(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)sulfamoil)fenoksi)acetamidă	LCMS-D: R _t 0,31 min, <i>m/z</i> 408,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,0 (s, 1H), 7,61-7,45 (m, 4H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,83-6,74 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).	Ca și exemplul 216	120 °C, 16h; Raportul fluor/bază/R-OH 1:6:10; Eluent: DCM/MeOH = 80/1
220	 TBSO-CH ₂ -CH ₂ -OH	 2-(2-hidroxi- <i>tert</i> -butoxietoxi)-6-metoxi- <i>N</i> -(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: R _t 2,11 min, <i>m/z</i> 395,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,70 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,84-6,80 (m, 3H), 5,10 (br s, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H).	Ca și exemplul 216	R _T o/n apoi 80 °C, 16 h; raportul fluor/bază/R-OH 1:6:10; Eluent: DCM/MeOH = 60/1

	R-OH	Nume și structură	Analitic	Metodă	Notă
Ref. Ex. 221		 2-metoxi- <i>N</i> -(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metoksi)benzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2,25 min, m/z 445,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,62 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).	Ca și exemplul 215	50 °C, 16 h; Raportul fluor/bază/R-OH 1:3:3
222		 2-(Benziloxi)-6-metoxi- <i>N</i> -(4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: R_t 2,67 min, m/z 441,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,51-7,43 (m, 4H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79-6,72 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).	Ca și exemplul 215	50 °C, 16 h; Raportul fluor/bază/R-OH 1:3:3

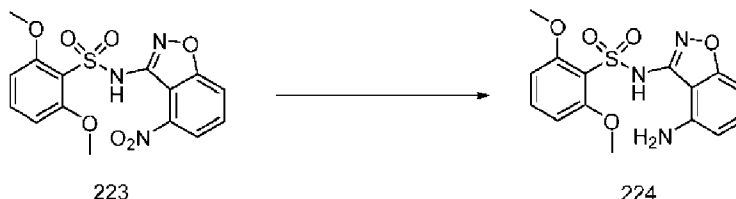
Exemplul 223: 2,6-dimetoxi-*N*-(4-nitrobenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 223



5 La o soluție de 4-nitrobenzo[d]izoxazol-3-amină 110 (478 mg, 2,63 mmol) în THF (9 ml) la -78 °C sub azot s-a adăugat LiHMDS (soluție 1 M în THF, 5,30 ml, 5,30 mmol) și amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 3 h. S-a adăugat apoi clorură de 2,6-dimetoxisufonil 1111 (1,25 g, 5,27 mmol) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat peste noapte. Reacția a fost stinsă cu apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (80 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (100 ml x 3), saramură (50 ml x 3), uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă.

10 Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 1/0 până la 50/1) pentru a se obține compusul din titlu (108 mg, 11%) ca un solid galben. LCMS-D: R_t 2,23 min; m/z 380,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,2 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H).

Exemplul 224: *N*-(4-aminobenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzensulfonamidă 224

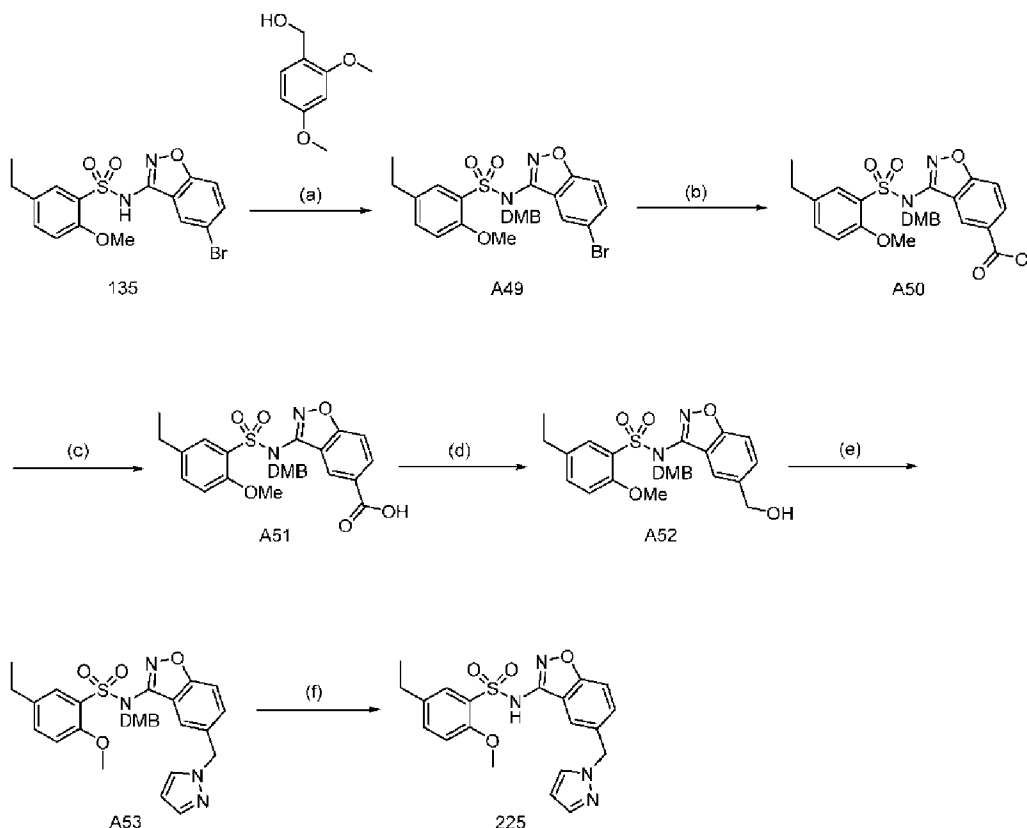


223

224

La o soluție de 2,6-dimetoxi-*N*-(4-nitrobenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 223 (70,0 mg, 0,18 mmol) în EtOAc (30 ml) s-a adăugat 10% Pd/C (40,0 mg) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte sub o atmosferă de hidrogen. Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare, clătit cu EtOAc și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Procedura s-a repetat pe un lot suplimentar de 2,6-dimetoxi-*N*-(4-nitrobenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 223 (30 mg, 0,079 mmol) și produsele brute au fost combinate și purificate de două ori prin TLC preparativă (DCM/MeOH = 50/1) și de două ori prin HPLC preparativă pentru a se obține compusul din titlu (2,5 mg, 3%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,25 min; m/z 350,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, FDMSO- d_6) δ 7,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H).

Exemplul 225: *N*-(5-((1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 225



a) *N*-(5-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A49

La o soluție de *N*-(5-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 135 (8,2 g, 19,9 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanol (5,03 g, 29,9 mmol) și PPh_3 (13,1 g, 49,9 mmol) în THF (400 ml) la 0°C sub azot s-a adăugat DIAD (8,06 g, 39,9 mmol) lent prin picurare și amestecul s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 5/1) pentru a se obține compusul din titlu (4,7 g, 42%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 3,39 min, m/z 583,1 $[M+Na]^+$

b) 3-((*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil A50

Un amestec de *N*-(5-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A49 (1,5 g, 2,67 mmol), Et₃N (10 ml) și Pd(dppf)Cl₂ (732 mg, 1 mmol) în MeOH (150 ml) a fost încălzit la 120 °C sub o atmosferă de monoxid de carbon (20 bar) timp de 7 h. Reacția s-a repetat cu 1,7 g *N*-(5-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A49 și 1,5 g *N*-(5-bromo-benzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A49 și amestecurile au fost combinate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 100/1 până la 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (2,2 g, 49%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 3,17 min, *m/z* 563,1 [M+Na]⁺

c) Acid 3-((*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d] izoxazol-5-carboxilic A51

La o soluție de 3-((*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido) benzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil A50 (2,2 g, 4,07 mmol) în metanol (30 ml) s-a adăugat NaOH apos 3 M (20 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost ajustat la pH 1 cu soluție apoasă de HCl și solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă (100 ml) și extras cu DCM (200 ml). Extractul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (1,9 g, 89%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,99 min, *m/z* 549,1 [M+Na]⁺.

d) *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-*N*-(5-(hidroximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă A52

La o soluție de acid 3-((*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido) benzo[d]izoxazol-5-carboxilic (800 mg, 1,52 mmol) A51 în THF (5 ml) la 0 °C sub azot a fost adăugat BH₃·THF (soluție 1 M în THF, 10 ml, 10 mmol) lent prin picurare și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și a fost agitat timp de 2 h. Amestecul a fost răcit la 0°C și reacția a fost stinsă prin adăugare lentă de metanol (20 ml). Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu apă și extras cu DCM (200 ml). Extractul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 100/0 până la 40/1) pentru a se obține compusul din titlu (700 mg, 90%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,99 min, *m/z* 513,1 [M+H]⁺.

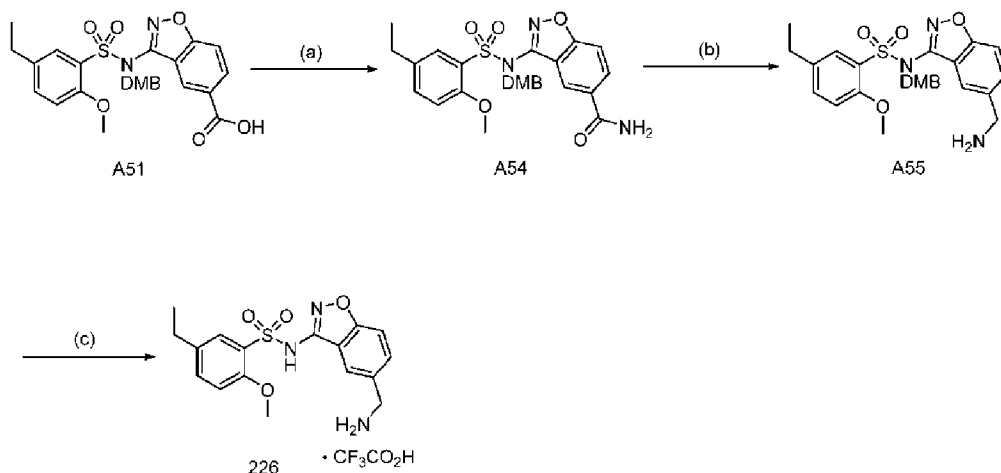
e) *N*-(5-((1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A53

La o soluție de *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-*N*-(5-(hidroximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă A52 (200 mg, 0,39 mmol) și Et₃N (197 mg, 1,95 mmol) în DCM (10 ml) la 0 °C sub azot s-a adăugat clorură de metansulfonil (89 mg, 0,78 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore, apoi utilizat în etapa următoare direct fără prelucrare și izolare.

La o soluție de pirazol (133 mg, 1,95 mmol) în DMF (20 ml) la 0°C sub azot s-a adăugat t-BuOK (219 mg, 1,95 mmol) în porțiuni și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1,5 h. S-a adăugat apoi lent amestecul de reacție care conține (3-((*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-il)metilmetansulfonat (presupus 0,39 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost spălat cu apă (x 3), saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 40/1) pentru a se obține compusul din titlu (60 mg, 27%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 3,01 min, *m/z* 563,2 [M+H]⁺.

f) *N*-(5-((1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzen-sulfonamidă 225 [0637]

Un amestec de *N*-(5-((1*H*-pirazol-1-il)metil)benzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A53 (60 mg, 0,107 mmol) și TFA (5 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (30 mg, 68%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 6,03 min, *m/z* 412,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,9 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,49 (m, 3H), 7,46 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,31 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,63 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 226: Trifluoroacetat de *N*-(5-(Aminometil)benzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 226**a) 3-((*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carboxamidă A54**

Un amestec de acid 3-((*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carboxilic A51 (600 mg, 1,14 mmol) și clorură de tionil (5 ml) a fost încălzit la 85 °C timp de 1,5 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în DCM (3 ml) și adăugat prin picurare la NH₄OH concentrat (10 ml) la 0°C și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Cea mai mare parte a solventului a fost îndepărtată sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu apă (20 ml). Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat de două ori cu apă și uscat pentru a se obține compusul din titlu (400 mg, 67%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,86 min, *m/z* 526,2 [M+H]⁺.

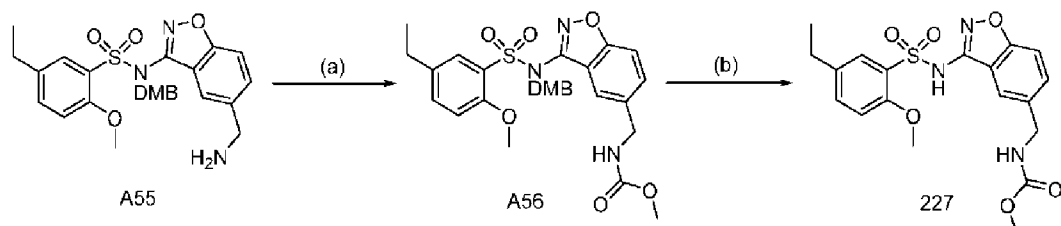
b) *N*-(5-(Aminometil)benzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A55

Un amestec de 3-((*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carboxamidă A54 (400 mg, 0,76 mmol) și BH₃·THF (soluție 1 M în THF, 20 ml) a fost încălzit la 75 °C sub azot peste noapte. Amestecul a fost apoi răcit la 0°C și reacția a fost stinsă prin adăugare lentă de metanol (10 ml). Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu apă și extras cu DCM (100 ml). Extractul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 100/1 până la 10/1) pentru a se obține compusul din titlu (150 mg, 39%) ca un solid galben deschis, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

c) trifluoroacetat de *N*-(5-(aminometil)benzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 226

Un amestec de *N*-(5-(aminometil)benzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A55 (50 mg, 0,098 mmol) și TFA (5 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH = 10/1) pentru a se obține compusul din titlu (30 mg, 86%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 1,93 min, *m/z* 362,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,8 (br s, 1H), 8,53 (br s, 3H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,64 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 227: ((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-il)metil) carbamat de metil 227



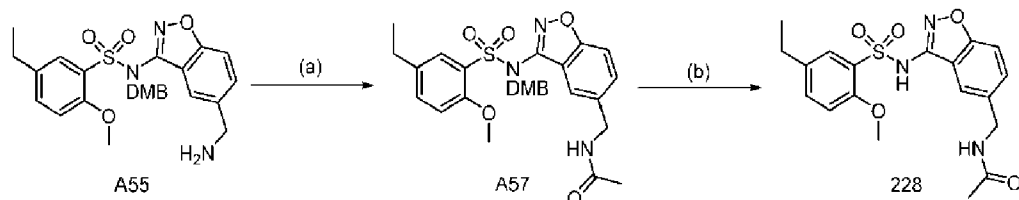
a) ((3-((N-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-il)metil) carbat de metil A56

La o soluție de *N*-(5-(aminometil)benzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A55 (70 mg, 0,137 mmol) și Et₃N (69 mg, 0,685 mmol) în DCM (20 ml) la 0 °C s-a adăugat cloroformiat de metil (39 mg, 0,411 mmol) prin picurare și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 min. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu apă și extras cu DCM. Extractul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 100/0 până la 40/1) pentru a se obține compusul din titlu (30 mg, 43%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

b) ((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-il)metil) carbat de metil 227

Un amestec de ((3-((*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido) benzo[d]izoxazol-5-il)metil)carbat de metil A56 (30 mg, 0,0558 mmol) și TFA (3 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 40/1) pentru a se obține compusul din titlu (15 mg, 64%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,45 min, *m/z* 420,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,63 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 228: *N*-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-il)metil)acetamidă 228



a) *N*-((3-((*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-il)metil)acetamidă A57

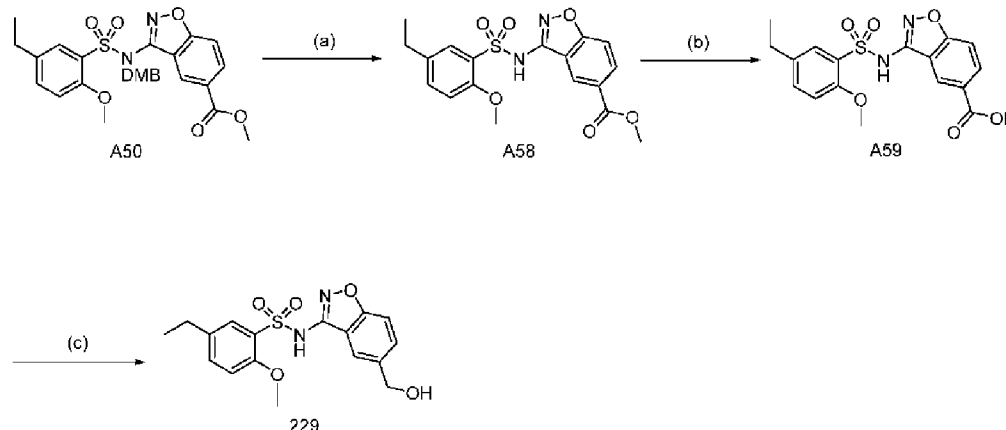
La o soluție de *N*-(5-(aminometil)benzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A55 (100 mg, 0,195 mmol) și Et₃N (98 mg, 0,975 mmol) în DCM (10 ml) la 0 °C sub azot s-a adăugat clorură de acetyl (31 mg, 0,391 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu DCM. Extractul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH = 30/1) pentru a se obține compusul din titlu (60 mg, 56%) ca un solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

b) *N*-((3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-il)metil) acetamidă 228

Un amestec de *N*-((3-((*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido) benzo[d]izoxazol-5-il)metil)acetamidă A57 (60 mg, 0,108 mmol) și TFA (5 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 40/1) pentru a se obține compusul din titlu (30 mg, 68%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,35 min, *m/z* 404,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,7 (br s, 1H),

8,55 (br s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,60 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Exemplul 229: 5-etil-N-(5-(hidroximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 229



a) 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil A58

Un amestec de metil 3-((N-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil A50 (435 mg, 0,8 mmol) și TFA (9 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (200 mg, 89%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,69 min, m/z 391,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (dd, $J = 9,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

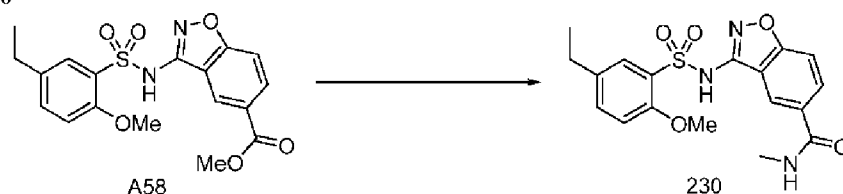
b) acid 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carboxilic A59

La o soluție de 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil A58 (220 mg, 0,56 mmol) în THF/MeOH (10 mL/10 ml) s-a adăugat NaOH 2 M apos (1,4 ml, 2,8 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost dizolvat în apă (10 ml) și soluția a fost ajustată la pH 2-3. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare pentru a se obține compusul din titlu (180 mg, 85%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,51 min, m/z 377,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,2 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,47 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,63 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

c) 5-etil-N-(5-(hidroximetil)benzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă 229

Un amestec de acid 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carboxilic A59 (50 mg, 0,13 mmol) și $BH_3 \cdot THF$ (soluție 1 M în THF, 5 ml, 5 mmol) a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 h sub azot. Reacția a fost stinsă cu apă (10 ml) și cea mai mare parte a THF a fost îndepărtată sub presiune redusă. Reziduul apos a fost ajustat la pH 2-3 și extras cu DCM (15 ml $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM/MeOH = 30/1) pentru a se obține compusul din titlu (30 mg, 62%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,46 min, m/z 363,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,6 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,46 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,35 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,63 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Exemplul 230: 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-N-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxamidă 230



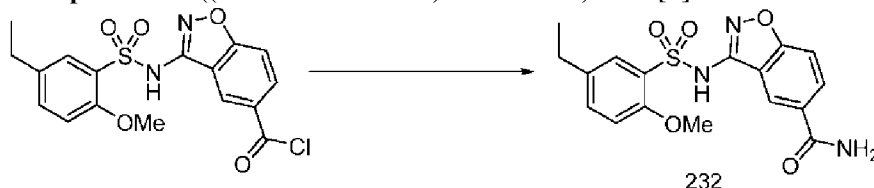
Un amestec de 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil A58 (50 mg, 0,13 mmol) și metilamină (soluție 33% în EtOH, 5 ml) a fost încălzit la 90 °C timp de 80 min într-un tub sigilat. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin TLC prep. pentru a se obține produsul dorit (18 mg, 36%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,39 min, m/z 390,2[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,8 (s, 1H), 8,53-8,51 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,62 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 231: 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-*N,N*-dimetilbenzo[d]izoxazol-5-carboxamidă 231



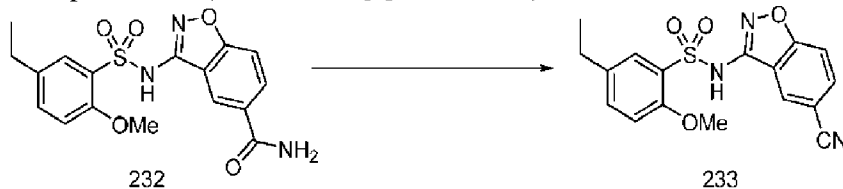
O soluție de acid 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carboxilic A59 (70 mg, 0,19 mmol) în clorură de tionil (10 ml) a fost încălzit[la 85 °C timp de 3 h sub azot. Amestecul a fost apoi concentrat sub presiune redusă pentru a se obține clorură de 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carbonil, care a fost dizolvată în THF (2,5 ml) și tratată cu dimetilamină (soluție 40% în apă, 5 ml). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Cea mai mare parte a THF a fost îndepărtată la presiune redusă și reziduul apos a fost ajustat la pH 2-3. Precipitatul a fost colectat prin filtrare pentru a se obține compusul din titlu (60 mg, 80%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,40 min, m/z 404,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 232: 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carboxamidă 232

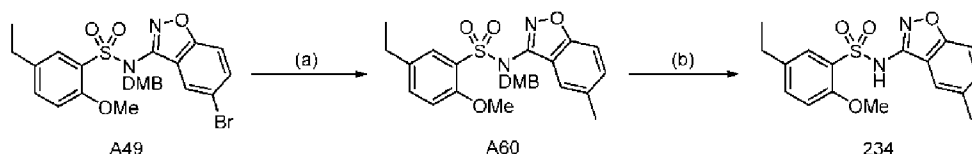


La o soluție de clorură de 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carbonil (63 mg, 0,16 mmol), preparată conform procedurii descrise pentru 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)-*N,N*-dimetilbenzo[d]izoxazol-5-carboxamidă 231, în THF (2,5 ml) s-a adăugat NH₄OH conc. (5 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de un weekend. Cea mai mare parte a THF a fost îndepărtată la presiune redusă și reziduul apos a fost ajustat la pH 2-3. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare pentru a se obține compusul din titlu (37 mg, 62%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,33 min, m/z 376,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,8 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 233: *N*-(5-cianobenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă 233



O soluție de 3-((5-etil-2-metoxifenil)sulfonamido)benzo[d]izoxazol-5-carboxamidă 232 (22 mg, 0,058 mmol) în POCl₃ a fost încălzită la 110 °C peste noapte sub azot. Reacția a fost stinsă cu apă cu gheață (25 ml) și amestecul a fost extras cu DCM (35 ml x 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (50 ml x 3), uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (19,8 mg, 90%) ca un solid galben deschis. LCMS-D: R_t 2,61 min, m/z 358,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,0 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,65 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 234: 5-etil-2-metoxi-*N*-(5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 234**a) *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxi-*N*-(5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A60**

Un amestec de *N*-(5-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă A49 (112 mg, 0,2 mmol), acid metil boronic (60 mg, 1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0,04 mmol) și K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol) în 1,4-dioxan (10 ml) și apă (2 ml) a fost încălzit la 90 °C sub azot peste noapte. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu apă (30 ml) și extras cu EtOAc (100 ml). Extractul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (Eter Pet./EtOAc = 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (60 mg, 61%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,72 min, *m/z* 347,2[M-DMB]⁺.

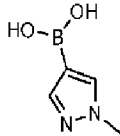
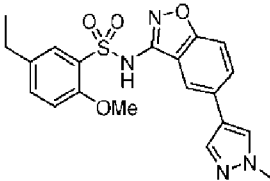
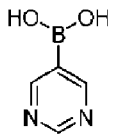
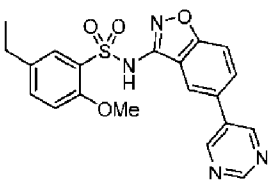
b) 5-etil-2-metoxi-*N*-(5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 234

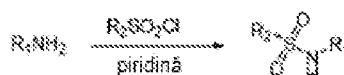
Un amestec de *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-etil-2-metoxi-*N*-(5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă A60 (60 mg, 0,12 mmol) și TFA (5 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 h apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (Eter Pet./EtOAc = 2/1) pentru a se obține compusul din titlu (30 mg, 71%) ca un solid alb. LCMS-D: R_t 2,72 min, *m/z* 347,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,61 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplele 235-238 (Tabelul H)

Tabelul H. Următorii compuși țintă au fost preparați conform procedurii descrise pentru 5-etil-2-metoxi-*N*-(5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 234

Exemple	Materii prime	Denumire și structură	LCMS	¹ H RMN
235		5-etil- <i>N</i> -(5-etilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R _t 2,84 min, <i>m/z</i> 361,1 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,6 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,74 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,63 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H).
236		<i>N</i> -(5-ciclopropilbenzo[d]izoxazol-3-il)-5-etil-2-metoxibenzensulfonamidă	LCMS-D: R _t 2,87 min, <i>m/z</i> 373,1 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,5 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,63 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H).
237			LCMS-D: R _t 2,57	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,6 (s, 1H),

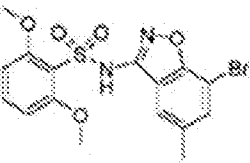
Exemple	Materii prime	Denumire și structură	LCMS	¹ H RMN
		 5-etil-2-metoxi- <i>N</i> -(5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	min, <i>m/z</i> 413,1 [M+H] ⁺	8,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,64 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H).
238		 5-etil-2-metoxi- <i>N</i> -(5-(pirimidin-5-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă	LCMS-D: <i>R_t</i> 2.52 min, <i>m/z</i> 442,9 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,8 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,65 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H).

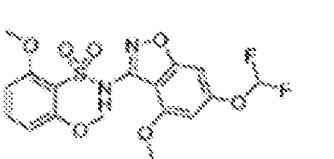
Exemple și Exemple de Referință 239-242 (Tabelul I)**Metoda IA:**

5

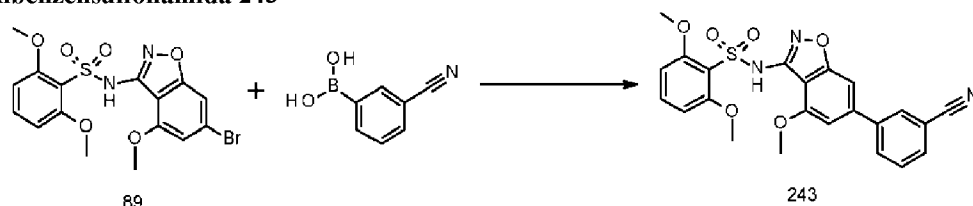
La o soluție de amină (0,2 mmol, 1,0 echiv.) în piridină (2 ml) s-a adăugat clorură de sulfonyl (1,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 120°C sub iradiere cu microunde timp de 2 h. Amestecul a fost împărțit între apă și EtOAc, straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. pentru a se obține compusul din titlu. Variațiile față de condițiile de mai sus au fost notate în Tabelul I.

Tabelul I. Următoarele exemple au fost obținute conform metodei IA. Variațiile condițiilor au fost notate în tabel.

Ex	Denumire și structură	Date analitice	Intermediari (dacă sunt utilizați)	Metoda	Observații
239	 N-(7-bromo-5-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzen sulfonamida	LCMS-C: R _t 2.45 min; m/z 427.0, 429.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 5.11.5 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.40 (s, 3H).	clorura de 2,6-dimetoxi benzen sulfonil (111) 7-bromo-5-metilbenzo [d]izoxazol -3-amina (132)	IA	0.2 echiv. DMAP folositi strat organic spalat cu HCl apos 0.1 M la finisare TLC prep. (DCM/MeOH, 20/1)

Ref Ex 240		LCMS-C: R _t 2.33 min; m/z 478.9 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.59 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 1H), 6.86 - 6.62 (m, 3H), 4.75 (s, 2H), 4.15 - 4.11 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).	clorura de 2,6-dimetoxi benzensulfonil I111 4-metoxi-6-((2,2,2-trifluor etoxi) metil)benzo[d] izoxazol-3- amina I118	1ml piridina folosit TA TLC prep. (eter pet/ EtOAc= 1/1)
241		LCMS-C: R _t 3.32 min; m/z 428.0 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.4 (br s, 1H), 8.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.99 - 7.43 (m, 4H), 6.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.34 (s, 3H).	clorura de 2,6-dimetoxi benzensulfonil I111 5-metil-6-(piridin-2-il) benzo[d] izoxazol-3- amina I127	5ml piridina folositi 0.1echiv. DMAP folositi TA TLC prep. (eter pet/ EtOAc= 1/1)
242		LCMS-C: R _t 2.13 min; m/z 430.9 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (br s, 1H), 7.52 (s, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, J = 73.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (s, 6H).	clorura de 2,6-dimetoxi benzensulfonil I111 6-(difluor metoxi)-4-metoxibenzo [d]izoxazol-3- amina I121	incalzire 1h faza apoasă ajustata la pH 5 cu HCL apos 1 M la finisare TA TLC prep (DCM/MeOH= 50/1)

Exemplul de referință 243: N-(6-(3-cianofenil)-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzen-sulfonamidă 243

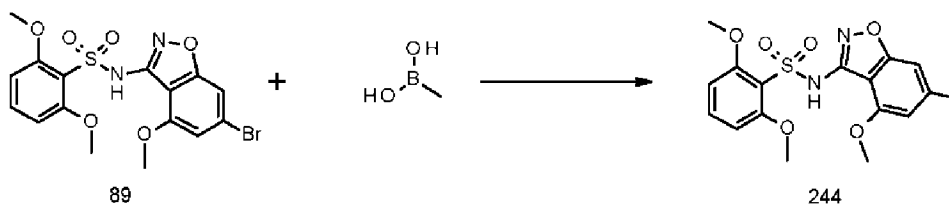


5

La o soluție de N-(6-bromo-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzen-sulfonamidă 89 (50 mg, 0,113 mmol) în 1,4-dioxan (8 ml) și apă (2 ml) s-a adăugat acid (3-cianofenil)boronic (34 mg, 0,226 mmol), Na₂CO₃ (36 mg, 0,339 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,011 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux în atmosferă de N₂ peste noapte. Amestecul a fost ajustat la pH 4-5 cu HCl apos 1 M și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduu a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH = 100/1) pentru a se obține compusul din titlu (24 mg, 46%) ca un solid alb. LCMS-C: Rt 2,44 min, m/z 466,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,78 (s, 6H).

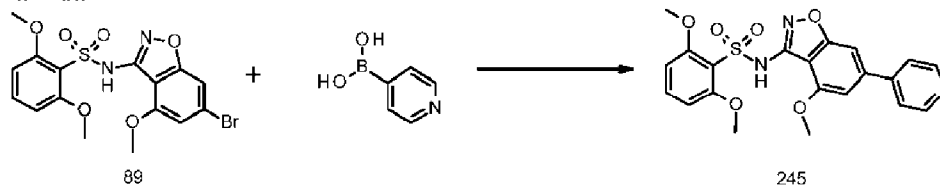
15

Exemplul 244: 2,6-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-metilbenzo[d]izoxazol-3-il)benzen-sulfonamidă 244



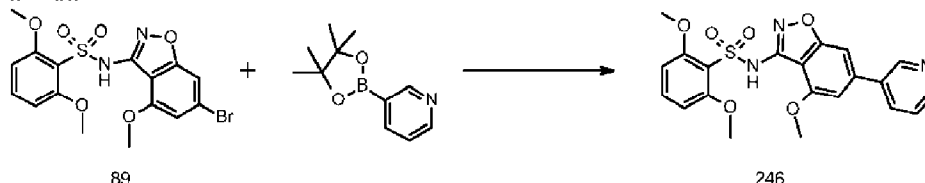
La o soluție de *N*-(6-bromo-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxi-benzensulfonamidă 89 (50 mg, 0,113 mmol) în 1,4-dioxan (8 ml) și apă (2 ml) s-a adăugat acid metilboronic (14 mg, 0,226 mmol), Na₂CO₃ (36 mg, 0,339 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,011 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux sub o atmosferă de N₂ peste noapte. Amestecul a fost ajustat la pH 4-5 cu HCl apos 1 M și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC prep. pentru a se obține compusul din titlu (8 mg, 19%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 2,18 min, *m/z* 379,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,45 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 2,42 (s, 3H).

Exemplul 245: 2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-(piridin-4-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 245



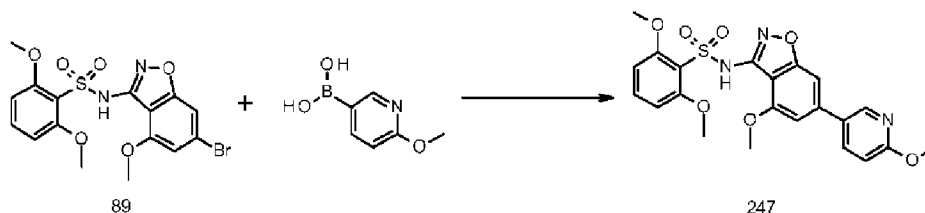
La o soluție de *N*-(6-bromo-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxi-benzensulfonamidă 89 (50 mg, 0,113 mmol) în 1,4-dioxan (8 ml) și apă (2 ml) s-a adăugat acid piridin-4-ilboronic (28 mg, 0,226 mmol), Na₂CO₃ (36 mg, 0,339 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,011 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux sub o atmosferă de N₂ peste noapte. Amestecul a fost ajustat la pH 4-5 cu HCl apos 1 M și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH = 30/1) pentru a se obține compusul din titlu (22 mg, 44%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 0,58 min, *m/z* 442,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,78 (s, 6H).

Exemplul 246: 2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-(piridin-3-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 246



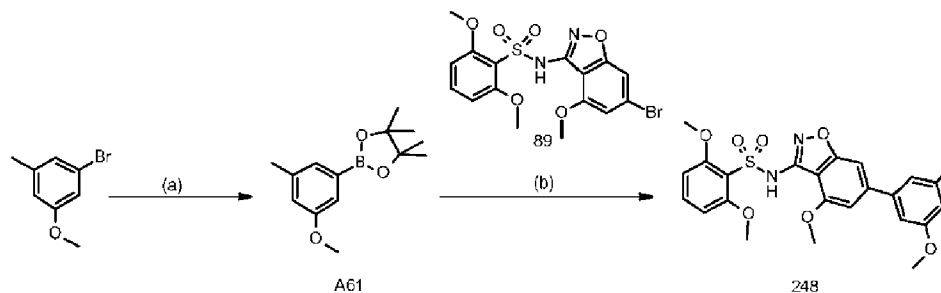
La o soluție de *N*-(6-bromo-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxi-benzensulfonamidă 89 (50 mg, 0,113 mmol) în 1,4-dioxan (8 ml) și apă (2 ml) 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (47 mg, 0,226 mmol), s-a adăugat Na₂CO₃ (36 mg, 0,339 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,011 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux sub o atmosferă de N₂ peste noapte. Amestecul a fost ajustat la pH 4-5 cu HCl apos 1 M și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH = 30/1) pentru a se obține compusul din titlu (9 mg, 18%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 0,77 min, *m/z* 442,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,02 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,21 (dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,79 (s, 6H).

Exemplul 247: 2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-(6-metoxipiridin-3-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 247



[0675] La o soluție de *N*-(6-bromo-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzensulfonamidă 89 (50 mg, 0,113 mmol) în 1,4-dioxan (8 ml) și apă (2 ml) s-a adăugat acid (6-metoxipiridin-3-il)boronic (35 mg, 0,226 mmol), Na₂CO₃ (36 mg, 0,339 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,011 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux sub o atmosferă de N₂ peste noapte. Amestecul a fost ajustat la pH 4-5 cu HCl apos 1 M și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH = 60/1) pentru a se obține compusul din titlu (45 mg, 85%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 2,33 min, *m/z* 472,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 6H).

Exemplul 248: 2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-(3-metoxi-5-metilfenil)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 248



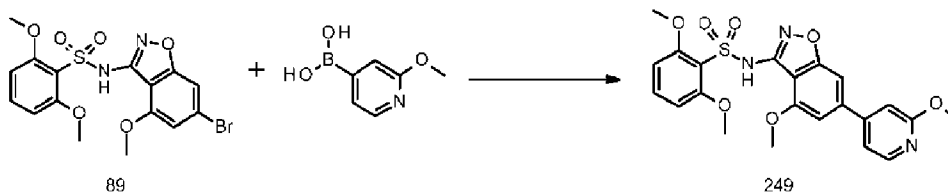
a) 2-(3-metoxi-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan A61

Un amestec de 1-bromo-3-metoxi-5-metilbenzen (500 mg, 2,49 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,9 g, 7,49 mmol), acetat de potasiu (977 mg, 9,96 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (196 mg, 0,25 mmol) în 1,4-dioxan (20 ml) a fost încălzit la reflux sub N₂ timp de 3 h. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (300 ml), spălat cu apă (50 ml x 3) și stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat, concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Eter pet./EtOAc = 20/1) pentru a se obține compusul din titlu (300 mg, 49%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5 7,08 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,30 - 2,25 (m, 3H), 1,28 (s, 12H).

b) 2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-(3-metoxi-5-metilfenil)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 248

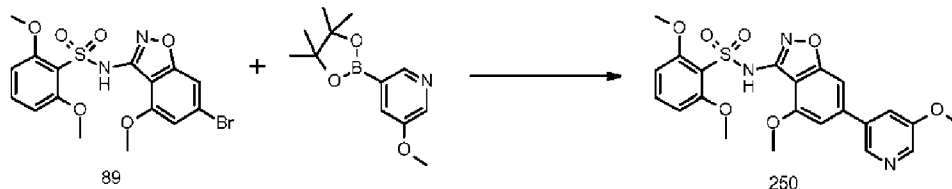
La o soluție de *N*-(6-bromo-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzen-sulfonamidă 89 (50 mg, 0,11 mmol) în 1,4-dioxan (8 ml) și apă (2 ml) s-a adăugat 2-(3-metoxi-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan A61 (55 mg, 0,22 mmol), K₂CO₃ (61 mg, 0,44 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,011 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux sub o atmosferă de N₂ peste noapte. Amestecul a fost ajustat la pH 4-5 cu HCl apos 1 M și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC prep. pentru a se obține compusul din titlu (4,3 mg, 8%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 2,56 min, *m/z* 485,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,62 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 2,36 (s, 3H).

Exemplul 249: 2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-(2-metoxipiridin-4-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 249



La o soluție de *N*-(6-bromo-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzen-sulfonamidă 89 (50 mg, 0,11 mmol) în 1,4-dioxan (4 ml) și apă (1 ml) s-au adăugat acid (2-metoxipiridin-4-il)boronic (33 mg, 0,22 mmol), Na₂CO₃ (35 mg, 0,33 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,011 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux sub o atmosferă de N₂ peste noapte. Amestecul a fost turnat în apă și extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC prep. pentru a se obține compusul din titlu (5 mg, 10%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 2,29 min, *m/z* 472,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,71 (br s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (s, 6H).

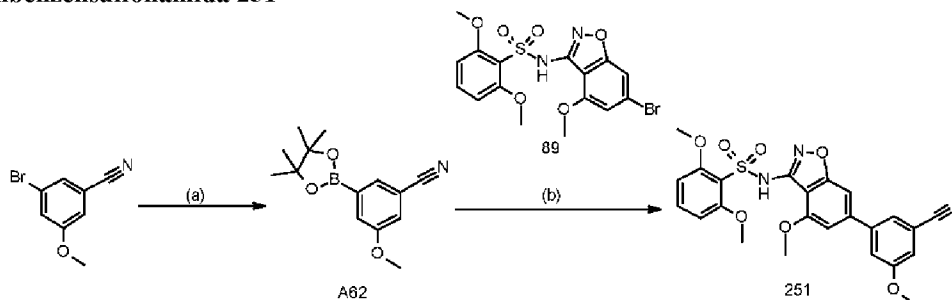
Exemplul 250: 2,6-dimetoxi-*N*-(4-metoxi-6-(5-metoxipiridin-3-il)benzo[d]izoxazol-3-il)benzensulfonamidă 250



La o soluție de *N*-(6-bromo-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzen-sulfonamidă 89 (50 mg, 0,11 mmol) în 1,4-dioxan (4 ml) și apă (1 ml) s-a adăugat 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (52 mg, 0,22 mmol), Na₂CO₃ (35 mg, 0,33 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,011 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux sub o atmosferă de N₂ peste noapte. Amestecul a fost turnat în apă și extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă.

Reziduul a fost purificat prin HPLC prep. pentru a se obține compusul din titlu (5 mg, 10%) ca un solid alb. LCMS-C: R_t 2,25 min, *m/z* 472,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,81 - 7,79 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 6H).

Exemplul de referință 251: *N*-(6-(3-ciano-5-metoxifenil)-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzen-sulfonamidă 251



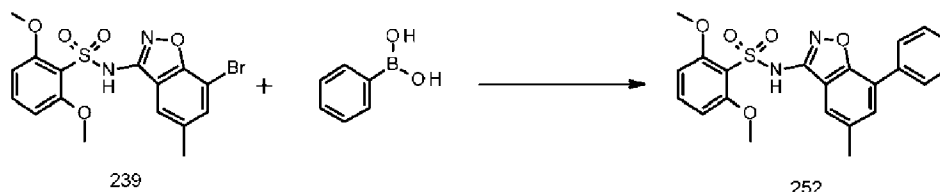
a) 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitril A62

Un amestec de 3-bromo-5-metoxibenzonitril (500 mg, 2,35 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,8 g, 7,07 mmol), acetat de potasiu (923 mg, 9,4 mmol) și Pd(dppf)Cl₂·DCM (196 mg, 0,24 mmol) a fost încălzit la reflux sub N₂ timp de 4 h. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (20 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (EtOAc/Eter Pet = 1/5) pentru a se obține compusul din titlu (600 mg, 98%) sub forma unui ulei galben. LCMS-C: R_t 2,66 min; *m/z* 260,0 [M+H]⁺.

b) *N*-(6-(3-ciano-5-metoxifenil)-4-metoxibenzo[d]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzen-sulfonamidă 251

La o soluție de *N*-(6-bromo-4-metoxibenzo[*d*]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxi-benzensulfonamidă 89 (415 mg, 0,94 mmol) în 1,4-dioxan (80 ml) și apă (20 ml) s-a adăugat 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitril A62 (500 mg, 2,82 mmol), Na₂CO₃ (399 mg, 3,77 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0,1 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux sub o atmosferă de N₂ peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (DCM/MeOH = 30/1) pentru a se obține compusul din titlu (40 mg, 8,6%) ca un solid alb. LCMS-C: Rt 2,48 min, *m/z* 495,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,69 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (s, 6H).

Exemplul 252: 2,6-dimetoxi-*N*-(5-metil-7-fenilbenzo[*d*]izoxazol-3-il)benzen-sulfonamidă 252



La o soluție de *N*-(7-bromo-5-metilbenzo[*d*]izoxazol-3-il)-2,6-dimetoxi-benzensulfonamidă 239 (50 mg, 0,117 mmol) în 1,4-dioxan (8 ml) și apă (2 ml) s-a adăugat acid fenilboronic (22 mg, 0,176 mmol), Na₂CO₃ (50 mg, 0,468 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,012 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux sub o atmosferă de N₂ peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc (30 ml x 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (Eter Pet./EtOAc = 3/1) pentru a se obține compusul din titlu (40 mg, 80%) ca un solid alb. LCMS-C: Rt 2,49 min; *m/z* 425,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,45 (s, 3H).

Teste

Prepararea proteinelor

KAT5

Biologie moleculară: O secvență de ADN optimizată cu codon (pentru exprimare în *Escherichia coli*) care codifică resturile de aminoacizi 2 până la 461 (Uniprot Q92993-2) ale izoformei umane KAT5 a fost sintetizată de GenScript USA Inc (Piscataway, New Jersey, SUA). Aceasta a fost ligată într-un vector de expresie *E. coli* pET43a modificat conceput pentru a codifica o etichetă hexahistidină N-terminală urmată de un situs de clivaj a proteazei virusului de gravare a tutunului (TEV) și de secvența KAT5. Secvența de proteine rezultată este listată mai jos.

MGHHHHHHGTENLYFQGS AEVGEIIEGCR LPVLRNQNED EWPLAEILSVKDISGRKLF
YVHYIDFNKRLDEWV THERLDLKKIQFPKKEAKTPTKNGLPGSRPGSPEREVKRKVEVVS
PATPVPSETAPASVFPQNGAARRAVAAQGRKRKSNCLGTDEDSQDSSDGIPSAPRMTG
SLVSDRSHDDIVTRMKNIECIELGRHRLKPWFYFSPYPQELTTLPLVLYLCEFC LKYGSRSLKC
LQRHLTKCDLRHPPGNEIYRKGTISFF EIDGRKNKSYSQNLCLLAKCFLDHKTLYYDTPFL
FYVMTEYDCKGFHIVGYFSKEKESTEDYNVACILTPPYQRRGYGKLLIEFSYELSKVEGK
TGTPEKPLSDLGLLSYRSYWSQTILEILMGLKSEGERPQITINEISEITSIKKEDVISTLQYL
NLINYYKGQYILTSEDIVDGH ERAMLKRLLRIDSKCLHFTPKDWSKRGK WAS*

Expresia proteinelor: Pentru a produce proteina KAT5 recombinantă, plasmida de expresie a fost transformată în *E. coli* Tulpina BL21 DE3 și crescută sub agitare la 37°C în volume de 1 l de bulion Terrific (TB) suplimentat cu 100 μg/ml Ampicilină și 50 μM zinc până când s-a atins o DO₆₀₀ de 0,8. Culturile au fost transferate la 18°C și expresia proteinei a fost indusă prin adăugarea de izopropil β-D-1-tiogalactopiranozid la o concentrație finală de 0,5 mM și culturile au fost agitate peste noapte timp de încă 16 h. După exprimare, culturile celulare au fost centrifugate la 5000 × *g* timp de 20 min și peleta celulară a fost depozitată congelată la -20°C.

Purificarea proteinelor: Purificarea proteinelor a fost inițiată prin dezghețarea peletei celulare (25 g greutate umedă) în tampon de liză (50 mM Hepes pH 7,4, 500 mM NaCl, 5 mM imidazol, 5% [v/v]

glicerol, 0,1% [g/v] CHAPS, 2 mM 2-mercaptoetanol, 3 mM $MgCl_2$, 0,5 mg/ml lizozim, benzonază endonuclează [EMD Millipore], 1 mM PMSF, comprimate complete de inhibitor de protează fără EDTA [Roche]) utilizând un raport de 6 ml de tampon per 1 g de celule. Celulele au fost lizate în continuare prin sonicare folosind un procesor de lichid Misonix (impulsuri de 6×30 secunde, amplitudine 60 [70 wați]) și apoi centrifugate la $48.000 \times g$ la $4^\circ C$. Supernatantul (lizat de celule) a fost amestecat cu 20 ml de rășină Q-Sepharose FF (GE Healthcare) pre-echilibrat cu tampon Q (20 mM Hepes pH 7,4, NaCl 1 M). Frația nelegată din Q-Sepharose FF a fost apoi incubată cu 5 ml de rășină de purificare His-Tag completă (Roche), pre-echilibrată cu tampon de spălare IMAC (20 mM hepes pH 7,4, 500 mM NaCl, 35 mM imidazol). Rășina a fost spălată cu tampon de spălare IMAC și KAT5 legată eluat cu tampon de eluție IMAC (20 mM hepes pH 7,4, 500 mM NaCl, 300 mM imidazol). Proteina eluată cu IMAC a fost imediat desărată în tampon de stocare (50 mM Na citrat pH 6,5, 500 mM NaCl, 5% [v/v] glicerol) folosind 2 x coloane de desalinizare HiPrep 26/10 (GE Healthcare) în serie. Proteina desărată a fost purificată în continuare prin trecerea printr-o coloană HiLoad 26/60 Superdex 75 pre-echilibrată în tampon de stocare. În cele din urmă, proteina KAT5 a fost concentrată la 1,5 mg/ml utilizând unitatea de filtru centrifugal Amicon Ultra (Ultra-15 MWCO 10 kDa), congelată rapid în azot lichid și depozitată în congelator - $70^\circ C$.

KAT6A

Biologie moleculară: Secvența de ADN care codifică resturile de aminoacizi 507 până la 778 (Uniprot Q92794-1) ale KAT6A umană a fost amplificată prin PCR și a fost legată într-un vector de expresie *E coli* pET modificat conceput pentru a codifica o etichetă de solubilitate NusA urmată de o etichetă de hexahistidină și un situs de clivaj a proteazei virusului de gravare a tutunului (TEV) și de secvența KAT6A. Secvența de proteine rezultată este listată mai jos.

MNKEILAVVEAVSNEKALPREKIFEALATATKKKYEQEIDVRVQIDRKSGDFDFTFRR
 WLVDDEVTPKEITLAAARYEDESINLGDYVEDQIESVTFDRITTQTAKQVIVQKVREAE
 RAMVVDQFREHEGEITGVVKKVNRDNISLDLGNNAEAVILREDMLPRENFRPGDVRGV
 LYSVRPEARGAQLFVTRSKPEMLIELFRIEVEIGEEVIEIKAAARDPGSRKIAVKTNDKRI
 DPGVACVGMRGARVQAVSTELGGERIDIVLWDDNPAQFVINAMAPADVASIVVDEDKHT
 MDIAVEAGNLAQAIGRNGQNVRLASQLSGWELNVMVDDLQAKHQAEAAIDTFTKYLD
 IDEDFATVLVEEGFSTLEELAYVPMKELLEIEGLDEPTVEALRERAKNALATIAQAQEEESLG
 DNKPADDLLNLEGVDRDLAFKLAARGVCTLEDLAEQGIDDLADIEGLTDEKAGALIMAARNI
 CWFGEATSGSGHHHHHSAGENLYFQGAMGRCPVIEFGKYEIHTWYSSYPQEYSR
 LPKLYLCEFCCLKYMKSRITLQQHMKKCGWFHPPVNEIYRKNNISVFVVDGNVSTIYQCQNL
 LLAKFLDHKTLYDVEPFIFYVLTQNDVKGCHLVGYFSKEKHCCQKYNVSCIMILPQYQR
 KGYGRFLIDFSYLLSKREGQAGSPEKPLSDLGRLSYMAYWKSIVILECLYHQNDKQISIKKL
 SKLTGICPDITSTLHHLRMLDFRSDQFVIIRREKLIQDHMAKLQLNLRPVDVDPECLRWTP

Expresia proteinelor: Pentru a produce proteina KAT6A recombinantă, plasmida de expresie a fost transformată în Tulpina BL21 DE3 a *E coli* și crescută sub agitare la $37^\circ C$ în volume de 1 l de bulion Terrific (TB) suplimentat cu 100 $\mu g/ml$ Ampicilină până când s-a atins o DO_{600} de 0,8. Culturile au fost transferate la $18^\circ C$ și expresia proteinei a fost indusă prin adăugarea de izopropil β -D-1-tiogalactopiranozid la o concentrație finală de 0,5 mM și culturile au fost agitate peste noapte timp de încă 16 h. După exprimare, culturile celulare au fost centrifugate la $5000 \times g$ timp de 20 min și peleta celulară a fost depozitată congelată la $-20^\circ C$.

Purificarea proteinei: Purificarea proteinei a fost inițiată prin dezghețarea peletei celulare (40 g greutate umedă) în tampon de liză (25 mM Tris-HCl pH 7,8, 500 mM NaCl, 5 mM DTT, 0,01% [v/v] Triton-X 100, 5% [v/v] glicerol, 2 mM $MgCl_2$, 10 mM imidazol, 0,5 mg/ml lizozim, benzonază endonuclează [EMD Millipore], 1 mM PMSF, comprimate complete de inhibitor de protează fără EDTA [Roche]) utilizând un raport de 5 ml de tampon per 1 g de celule. Celulele au fost lizate în continuare prin 3 treceri (la 15000 psi) printr-un concasor de celule Avestin C5 răcit cu gheață și apoi centrifugate la $48.000 \times g$ la $4^\circ C$. Supernatantul (lizat de celule) a fost filtrat printr-un filtru de 5 μm și aplicat pe coloană de 5 ml HiTrap IMAC Sepharose FF (GE Healthcare) preechilibrată cu tampon de spălare IMAC (25 mM Tris-HCl pH 7,8, 500 mM NaCl, 5 mM DTT, 0,01% [v/v] Triton-X 100, 5% [v/v] glicerol, 20 mM imidazol) utilizând un sistem de purificare prin cromatografie de afinitate Profinia (Bio-Rad). Coloana IMAC a fost apoi spălată cu tampon de spălare IMAC și proteina KAT6A legată eluată cu tampon de eluare IMAC (25 mM Tris-HCl pH 7,8, 500 mM NaCl, 5% [v/v] glicerol, 5 mM DTT, 250

mM imidazol). Proteina eluată cu IMAC a fost purificată în continuare prin trecerea printr-o coloană HiLoad 26/60 Superdex 200 pre-echilibrată în tampon de stocare (25 mM Tris-HCl pH 7,8, 500 mM NaCl, 5 mM DTT, 5% [v/v] glicerol). În cele din urmă, proteina KAT6A a fost concentrată la ≤ 1 mg/ml utilizând unitatea de filtru centrifugal Amicon Ultra (Ultra-15 MWCO 10 kDa), congelată rapid în azot lichid și depozitată în congelator -70°C.

KAT6B a fost obținut de la SignalChem, catalog ID: K315-381 BG

KAT7

Biologie moleculară: O secvență de ADN optimizată cu codon care codifică resturile de aminoacizi 325 până la 611 (Uniprot 095251-1) ale KAT7 umană a fost sintetizată de GenScript USA Inc (Piscataway, New Jersey, SUA). Aceasta a fost ligată într-un vector de expresie *E coli* pET43a modificat conceput pentru a codifica o etichetă de hexahistidină N-terminală urmată de un situs de clivaj a proteazei virusului de gravare a tutunului (TEV) și de secvența KAT7. Secvența de proteine rezultată este listată mai jos.

MGHHHHHHGTENLYFQGSRLQGQITEGNSMIKTIAFGRYELDTWYHSPYPEEYARLGRL
YMCEFCLKYMKSQTLRRHMAKCVWKHPGDEIYRKGSISVFEVDGKKNKIYQCNLCLLA
KLFLDHKTLYYDVEPFLFYVMTEADNTGCHLIGYFSKEKNSFLNYNVSCILTMPQYMRQGY
GKMLIDFSYLLSKVEEKVGSPERPLSDLGLISYRSYWKEVLLRYLHNFQGKEISIKEISQET
AVNPVDIVSTLQALQMLKYWKGKHLVLKRQDLIDEWIAKEAKRSNSNKTMDPSCLKWTPP

KGTAS

Expresia proteinei: Pentru a produce proteina KAT7 recombinantă, plasmida de expresie a fost transformată în *Tulpina* BL21 DE3 RIL a *E coli* și crescută sub agitare la 37°C în volume de 1 l de bulion Terrific (TB) suplimentat cu 100 pg/ml Ampicilină și 50 μ M zinc până la atingerea unei DO600 de 0,8. Culturile au fost transferate la 18°C și expresia proteinei a fost indusă prin adăugarea de izopropil β -D-1-tiogalactopiranozid la o concentrație finală de 0,5 mM și culturile au fost agitate peste noapte timp de încă 16 h. După exprimare, culturile celulare au fost centrifugate la 5000 $\times$ g timp de 20 min și peleta celulară a fost depozitată congelată la -20°C.

Purificarea proteinei: Purificarea proteinei a fost inițiată prin dezghețarea peletei celulare (10 g greutate umedă) în tampon de liză (50 mM Hepes pH 7,5, 300 mM NaCl, 5 mM DTT, 5 mM imidazol, 0,05% [v/v] Brij 35, 10% [v/v] glicerol, 3 mM MgCl₂, 0,5 mg/ml lizozim, benzonază endonuclează [EMD Millipore], 1 mM PMSF, comprimate complete de inhibitor de protează fără EDTA [Roche]) utilizând un raport de 10 ml de tampon per 1 g de celule. Celulele au fost lizate în continuare prin sonicare folosind un procesor de lichid Misonix (impulsuri de 6 $\times$ 30 secunde, amplitudine 60 [70 wați]) și apoi centrifugate la 48.000 $\times$ g la 4°C. Supernatantul (lizat de celule) a fost incubat cu 1 ml de rășină de purificare completă His-Tag (Roche), pre-echilibrat cu tampon de spălare IMAC 1 (25 mM Hepes pH 7,5, 800 mM NaCl, 5 mM imidazol, 10% [v/v] glicerol, 5 mM DTT, 0,01% [v/v] Brij 35, 50 mM arginină, 50 mM acid glutamic). Rășina a fost spălată secvențial cu tampon de spălare IMAC 1 și tampon de spălare IMAC 2 (25 mM hepes pH 7,5, 300 mM NaCl, 20 mM imidazol, 10% [v/v] glicerol, 5 mM DTT, 0,01 % [v/v] Brij 35, 50 mM arginină, 50 mM acid glutamic). Proteina KAT7 legată a fost eluată cu tampon de eluare IMAC (25 mM hepes pH 7,5, 200 mM NaCl, 500 mM imidazol, 10% [v/v] glicerol, 5 mM DTT 0,01% [v/v] Brij 35, 50 mM argină, acid glutamic 50 mM). Proteina de eluare a fost colectată direct în 4 volume de tampon Desalt (50 mM Na citrat pH 6,5, 200 mM NaCl, 0,01 % [v/v] Brij 35, 10% [v/v] glicerol, 5 mM DTT) pentru a aduce concentrația finală de imidazol la 100 mM. Proteina eluată cu IMAC a fost imediat desalinizată în tampon Desalt folosind 2 $\times$ coloane de desalinizare HiPrep 26/10 (GE Healthcare) în serie. Proteina desărată a fost purificată în continuare prin trecerea printr-o coloană HiLoad 26/60 Superdex 75 pre-echilibrată în tampon de stocare (50 mM Na citrat pH 6,5, 200 mM NaCl, 10% [v/v] glicerol, 5 mM DTT). În cele din urmă, proteina KAT7 a fost concentrată la 3,5 mg/ml utilizând unitatea de filtru centrifugal Amicon Ultra (Ultra-15 MWCO 10 kDa), congelată rapid în azot lichid și depozitată în congelator -70°C.

KAT8

Biologie moleculară: O secvență de ADN optimizată cu codon (pentru expresie în *E coli*) care codifică resturile de aminoacizi 177 până la 447 (Uniprot Q9H7Z6-1) ale KAT8 umană a fost sintetizată de Thermo Fisher Scientific GENEART GmbH (Regensburg, Germania). Aceasta a fost ligată în vectorul de expresie *E coli* pPROEX Hta conceput pentru a codifica o etichetă hexahistidină N-terminală urmată de un situs de clivaj a proteazei virusului de gravare a tutunului (TEV) și de secvența KAT8. Secvența de proteine rezultată este listată mai jos.

MSYYHHHHHDYDIPTTENLYFQGAKEYVDKIHIGNYEIDAWYFSPFPEDYGKQPKLWLCE
YCLKYMKYEKSYRFHLGQCQWRQPPGKEIYRKSNSISVYEVDGKDHKIYCCNLCLLAKLFL
DHKTLYFDVEPFVFIYILTEVDQRGAHIVGYFSKEKESPDGNNVACILTLPYQRRGYGKFLI
AFSYELSKLESTVGSPEKPLSDLGKLSYRSYWSWVLEILRDFRGTLSIKDLSQMTSITQN
DIISTLQSLNMVKYWKQGHVICVTPKLVEEHLKSAQYKKPPITVDSVCLKWAP*

Expresia proteinei: Pentru a produce proteina KAT8 recombinantă, plasmida de expresie a fost transformată în *Tulpina* BL21 DE3 a *E. coli* și crescută sub agitare la 37°C în volume de 1 l de bulion Terrific (TB) suplimentat cu 100 µg/ml Ampicilină până când s-a atins o DO600 de 0,8. Culturile au fost transferate la 18°C și expresia proteinei a fost indusă prin adăugarea de izopropil β-D-1-tiogalactopiranozid la o concentrație finală de 0,5 mM și culturile au fost agitate peste noapte timp de încă 16 h. După exprimare, culturile celulare au fost centrifugate la 5000 × g timp de 20 min și peleta celulară a fost depozitată congelată la -20°C.

Purificarea proteinei: Purificarea proteinelor a fost inițiată prin dezghețarea peletei celulare (34 g greutate umedă) în tampon de liză (20 mM Hepes pH 7,5, 500 mM NaCl, 5 mM imidazol, 5% [v/v] glicerol, 0,01% [v/v] Triton -X 100, 5 mM 2-mercaptoetanol, 2 mM MgCl₂, 0,5 mg/ml lizozim, benzonază endonuclează [EMD Millipore], 1 mM PMSF, comprimate complete de inhibitor de protează fără EDTA [Roche]) utilizând un raport de 3 ml de tampon per 1 g de celule. Celulele au fost lizate în continuare prin 3 treceri (la 15000 psi) printr-un concasor de celule Avestin C5 răcit cu gheață și apoi centrifugate la 48.000 × g la 4°C. Supernatantul (lizat de celule) a fost filtrat printr-un filtru de 0,2 µm și aplicat pe coloană de 5 ml HiTrap IMAC Sepharose FF (GE Healthcare) preechilibrată cu tampon de spălare IMAC 1 (20 mM Hepes pH 7,5, 500 mM NaCl, 0,5 mM TCEP, 5 mM Imidazol) utilizând un sistem de purificare prin cromatografie de afinitate Profinia (Bio-Rad). Coloana IMAC a fost apoi spălată secvențial cu tampon de spălare IMAC 1 și tampon de spălare IMAC 2 (20 mM Hepes pH 7,5, 500 mM NaCl, 0,5 mM TCEP, 10 mM imidazol) și proteina KAT8 legată eluată cu tampon de eluare IMAC (20 mM Hepes pH 7,5, 500 mM NaCl, 0,5 mM TCEP, 500 mM imidazol). Proteina eluată cu IMAC a fost purificată în continuare prin trecerea printr-o coloană HiLoad 26/60 Superdex 200 pre-echilibrată în tampon de stocare (20 mM Hepes pH 7,5, 500 mM NaCl, 1 mM TCEP). În cele din urmă, proteina KAT8 a fost concentrată la ≤ 0,2 mg/ml utilizând unitatea de filtru centrifugal Amicon Ultra (Ultra-15 MWCO 10 kDa), congelată rapid în azot lichid și depozitată în congelator -70°C.

Analiza biochimică a acetiltransferazei

Pentru a determina inhibarea activității enzimatice KAT de către compușii de testat, reacțiile de testare au fost conduse într-un volum de 8 µL în plăci de analiză cu 384 de godeuri cu volum mic. Reacțiile au fost efectuate în tampon de testare (100 mM Tris-HCl, pH 7,8, 15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,01% Tween-20, 1 mM Ditiotritol și 0,01% m/v albumină de albuș de ou de pui).

[0703] Reacțiile au fost stabilite cu 1 µM acetil coenzima A, 100 nM de histonă recombinantă de lungime completă marcată prin biotinilare limitată (KAT6A, KAT6B, KAT7: H3.1, KAT5, KAT8: H4), 10/ 5/ 8/ 40/ 20 nM KAT5/KAT6A/KAT6B/KAT7/KAT8, respectiv enzimă, și un anticorp specific acetil-lizină (H3.1: Cell Signaling Technology, H4: Abcam). Serii de diluții în 11 puncte ale compușilor de testat au fost preparate în DMSO; un volum de 100 nL a fost transferat folosind un instrument cu știft în plăci de testare care conțin substraturi, înainte de a adăuga enzimă pentru a începe reacția. Reacțiile de control pozitive (fără compus, numai DMSO) și negative (AcCoA omis) au fost incluse pe aceleași plăci și au primit aceeași cantitate de DMSO ca godeurile tratate cu compus. După adăugarea tuturor reactanților, plăcile au fost sigilate cu sigilii adezive și incubate timp de 90 min la temperatura camerei. S-a adăugat apoi un supliment de 4 µL de tampon de analiză care conține AlphaScreen® perle acceptoare de proteină A și perle donor de streptavidină (PerkinElmer, Waltham, MA) la o concentrație finală de 8 µg/ml. După incubare timp de 2 h, plăcile au fost citite folosind un cititor de plăci cu mai multe etichete EnVision 2103 (PerkinElmer) în modul HTS AlphaScreen®. Valorile IC₅₀ au fost obținute din citirile brute prin calcularea procentului de inhibiție (%I) pentru fiecare reacție în raport cu martorii de pe aceeași placă (%I=(I-CN)/(CP-CN) unde CN/CP sunt mediile reacțiilor negative/pozitive, respectiv), apoi potrivirea datelor %I față de concentrația compusului [I] la %I=(A+((B-A)/(1+((C/[I])^D)))) în care A este asimptota inferioară, B este asimptota superioară, C este valoarea IC₅₀ și D este panta.

Rezultatele sunt prezentate în tabelele de la 1 la 5 de mai jos:

Tabelul 1 (TIP60-KAT5)

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC ₅₀ (µM)
1	> 125,000

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

163

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
2	> 125,000
3	= 65,106
4	= 35,221
5	= 114,325
6	= 94,934
7	> 125,000
8	> 125,000
9	= 40,976
10	= 93,664
11	> 125,000
12	> 125,000
13	= 119,896
14	> 125,000
15	= 7,294
16	= 30,179
17	= 27,659
18	= 118,055
19	= 64,983
20	= 81,458
21	> 125,000
22	= 38,877
23	= 72,865
24	> 125,000
25	= 120,445
26	> 125,000
27	> 125,000
28	> 125,000
29	> 125,000
30	> 125,000
31	> 125,000
32	= 56,003
33	= 90,452
34	> 125,000
35	= 33,836
36	= 38,979
37	> 125,000
38	= 80,086
39	> 125,000
40	= 121,024
41	= 65,079

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

164

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
42	= 11,568
43	= 23,002
44	= 60,208
45	= 34,341
46	> 125,000
47	= 123,081
48	= 92,895
49	= 74,577
50	> 125,000
51	= 87,660
52	> 125,000
53	> 125,000
54	> 125,000
55	> 125,000
56	> 125,000
57	> 125,000
58	> 125,000
59	> 125,000
60	> 125,000
61	= 85,401
62	> 125,000
63	> 125,000
64	> 125,000
65	> 125,000
66	= 123,371
67	= 114,876
68	> 125,000
69	= 124,236
70	= 36,766
71	= 28,431
72	> 125,000
73	= 2,161
74	= 8,132
75	= 33,535
76	= 2,578
77	= 51,770
78	> 125,000
79	= 17,451
80	= 10,913
81	= 31,488

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

165

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
82	= 8,247
83	= 17,898
84	= 50,464
85	= 28,466
86	= 97,635
88	> 125,000
89	= 5,785
90	= 90,684
91	= 2,183
92	= 1,387
93	= 53,063
94	= 124,242
95	= 13,967
96	= 28,640
97	= 6,181
98	= 31,286
99	= 9,699
100	= 51,711
101	= 98,204
102	= 9,330
103	= 69,326
104	= 28,112
105	> 125,000
106	= 14,254
107	= 74,084
108	= 41,946
109	= 69,262
110	> 125,000
111	= 26,608
112	= 16,494
113	= 4,836
114	= 59,355
115	= 23,660
116	= 10,463
117	> 125,000
118	= 37,082
119	= 8,726
120	= 5,781
121	= 29,010
122	= 58,591

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

166

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
123	= 59,355
124	= 27,879
125	> 125,000
126	= 51,346
127	= 49,699
128	= 6,301
129	= 18,536
130	> 125,000
131	= 69,740
132	= 53,030
133	= 45,717
134	= 51,523
135	= 4,788
136	> 125,000
137	= 14,209
138	= 5,115
139	= 34,292
140	= 47,841
141	> 125,000
142	= 32,183
143	> 125,000
144	= 11,487
145	= 20,967
146	= 21,951
147	> 125,000
148	> 125,000
149	> 125,000
150	= 50,012
151	> 125,000
152	= 38,945
153	= 4,055
154	= 25,313
155	= 0,672
156	> 125,000
157	> 125,000
158	> 125,000
159	> 125,000
160	= 46,217
161	> 125,000
162	= 13,954

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

167

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
163	> 125,000
164	> 125,000
165	> 125,000
166	= 3,093
167	= 32,157
168	= 3,415
169	= 63,197
170	= 4,826
171	= 4,374
172	= 9,070
173	= 4,050
174	= 1,833
175	= 43,215
176	= 5,670
177	= 7,082
178	= 7,535
179	= 32,129
180	= 25,476
181	= 23,827
182	= 65,635
183	= 33,231
184	> 125,000
185	> 125,000
186	= 84,702
187	= 65,279
188	= 69,912
189	= 31,983
190	= 19,884
191	= 68,651
192	= 29,888
193	= 53,125
194	= 37,844
195	= 16,708
196	= 95,399
197	> 125,000
198	= 73,654
199	= 14,892
200	= 4,733
201	= 21,848
202	= 110,730

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

168

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
203	= 74,251
204	= 4,565
205	= 3,729
206	= 6,361
207	= 4,605
208	= 28,461
209	= 28,674
210	> 125,000
211	= 7,931
212	= 9,302
213	> 125,000
214	> 125,000
215	> 125,000
216	= 123,671
217	> 125,000
218	> 125,000
219	> 125,000
220	> 125,000
221	> 125,000
222	= 26,758
223	> 125,000
224	> 125,000
225	> 125,000
226	= 80,348
227	> 125,000
228	= 124,363
229	> 125,000
230	> 125,000
231	> 125,000
232	> 125,000
233	> 125,000
234	= 10,877
235	= 9,044
236	= 10,055
237	> 125,000
238	> 125,000
239	= 17,373
240	= 122,168
241	= 26,350
242	= 27,314

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

169

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (μM)
243	= 18,076
244	= 30,172
245	= 57,554
246	= 27,066
247	= 96,592
248	= 9,331
249	= 69,187
250	= 12,220
251	= 46,983
252	= 101,708

Tabelul 2 (MOZ-KAT6A)

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (μM)
1	= 91,387
2	= 94,607
3	= 23,759
4	= 6,223
5	= 31,283
6	= 30,156
7	= 62,687
8	= 113,061
9	= 26,816
10	= 17,503
11	> 125,000
12	> 125,000
13	= 63,854
14	= 45,004
15	= 1,907
16	= 15,105
17	= 11,820
18	= 74,876
19	= 32,241
20	= 29,373
21	= 24,799
22	= 5,206
23	= 21,776
24	> 125,000
25	= 33,179
26	= 60,096
27	= 71,527

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

170

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
28	= 117,346
29	> 125,000
30	= 89,484
31	= 36,075
32	= 31,124
33	= 6,847
34	> 125,000
35	= 4,632
36	= 17,653
37	= 24,848
38	= 27,525
39	= 38,220
40	= 2,128
41	= 4,274
42	= 5,947
43	= 5,971
44	= 10,569
45	= 2,085
46	= 36,202
47	= 12,863
48	= 7,410
49	= 8,133
50	= 123,076
51	= 15,032
52	= 85,314
53	= 90,683
54	= 63,015
55	= 103,246
56	= 72,793
57	= 56,212
58	= 28,364
59	= 49,410
60	= 116,146
61	= 51,918
62	= 43,709
63	= 2,558
64	= 26,746
65	= 27,934
66	= 14,554
67	= 22,711

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

171

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
68	= 85,089
69	= 42,890
70	= 31,339
71	= 11,578
72	= 46,210
73	= 4,547
74	= 3,914
75	= 23,533
76	= 0,688
77	= 10,814
78	= 93,778
79	= 13,890
80	= 3,473
81	= 43,616
82	= 6,128
83	= 13,571
84	= 18,678
85	= 3,866
86	= 5,890
88	= 41,205
89	= 0,285
90	= 4,779
91	= 0,009
92	= 0,006
93	= 0,181
94	= 6,105
95	= 0,430
96	= 1,203
97	= 0,061
98	= 5,602
99	= 2,099
100	= 0,972
101	= 3,798
102	= 0,143
103	= 0,810
104	= 0,786
105	= 2,903
106	= 0,782
107	= 14,870
108	= 3,089

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

172

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
109	= 1,207
110	= 7,890
111	= 0,842
112	= 1,463
113	= 0,775
114	= 29,278
115	= 28,986
116	= 0,560
117	= 85,409
118	= 10,003
119	= 0,570
120	= 0,310
121	= 1,236
122	= 24,400
123	= 26,864
124	= 11,011
125	= 24,458
126	= 10,472
127	= 9,165
128	= 0,250
129	= 0,772
130	= 2,956
131	= 3,106
132	= 7,454
133	= 4,449
134	= 6,449
135	= 0,563
136	= 34,274
137	= 8,579
138	= 2,892
139	= 2,144
140	= 2,256
141	= 39,557
142	= 3,296
143	= 32,391
144	= 0,261
145	= 0,127
146	= 0,153
147	= 93,597
148	= 23,965

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

173

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
149	= 5,272
150	= 4,966
151	= 27,867
152	= 6,276
153	= 0,437
154	= 0,516
155	= 2,116
156	= 1,535
157	= 23,036
158	= 62,560
159	= 66,556
160	= 1,048
161	= 1,871
162	= 0,147
163	= 0,884
164	= 27,173
165	= 99,899
166	= 0,123
167	= 8,666
168	= 10,006
169	= 24,793
170	= 1,504
171	= 1,876
172	= 0,037
173	= 0,015
174	= 0,013
175	= 0,441
176	= 0,030
177	= 0,127
178	= 1,440
179	= 2,864
180	= 9,437
181	= 1,058
182	= 15,217
183	= 5,601
184	> 125,000
185	= 104,789
186	= 25,161
187	= 5,664
188	= 9,228

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

174

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
189	= 4,347
190	= 9,733
191	= 12,582
192	= 9,394
193	= 1,950
194	= 1,507
195	= 1,322
196	= 13,919
197	= 20,970
198	= 2,818
199	= 0,709
200	= 0,364
201	= 1,482
202	= 18,907
203	= 22,648
204	= 0,400
205	= 0,115
206	= 0,302
207	= 0,104
208	= 1,629
209	= 2,029
210	= 8,532
211	= 2,128
212	= 2,117
213	= 8,280
214	= 36,431
215	= 4,469
216	= 0,625
217	= 10,237
218	= 6,594
219	= 33,313
220	= 3,497
221	= 37,464
222	= 0,655
223	= 25,496
224	= 50,368
225	= 3,625
226	= 10,774
227	= 41,520
228	= 75,246

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (μM)
229	= 85,020
230	= 48,075
231	= 58,983
232	= 46,464
233	= 9,950
234	= 0,381
235	= 0,395
236	= 0,318
237	= 4,950
238	= 12,039
239	= 2,132
240	= 1,828
241	= 0,157
242	= 3,232
243	= 0,654
244	= 2,126
245	= 3,901
246	= 0,676
247	= 3,476
248	= 0,139
249	= 1,271
250	= 0,423
251	= 1,156
252	= 4,160

Tabelul 3 (HBO-KAT7)

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (μM)
1	= 53,948
2	= 15,521
3	= 23,243
4	= 5,168
5	= 6,011
6	= 6,277
7	= 14,175
8	> 125,000
9	= 8,418
10	= 54,053
11	= 60,488
12	= 49,922
13	= 63,834

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

176

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
14	= 15,174
15	= 1,456
16	= 9,635
17	= 14,575
18	= 34,064
19	= 36,094
20	= 41,258
21	= 25,506
22	= 6,300
23	= 23,893
24	= 33,854
25	= 41,948
26	= 34,465
27	= 32,121
28	= 54,786
29	= 94,098
30	= 11,481
31	= 53,590
32	= 14,923
33	= 11,409
34	= 31,493
35	= 8,748
36	= 26,267
37	= 114,461
38	= 6,698
39	= 10,116
40	= 19,929
41	= 11,845
42	= 8,384
43	= 12,914
44	= 10,794
45	= 6,833
46	= 74,439
47	= 29,419
48	= 54,767
49	= 77,831
50	> 125,000
51	= 28,277
52	> 125,000
53	> 125,000

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

177

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
54	> 125,000
55	> 125,000
56	> 125,000
57	> 125,000
58	= 16,607
59	> 125,000
60	> 125,000
61	> 125,000
62	= 70,618
63	= 60,060
64	= 105,707
65	= 59,720
66	= 113,991
67	> 125,000
68	> 125,000
69	= 94,149
70	= 32,029
71	= 21,593
72	= 11,413
73	= 0,508
74	= 1,665
75	= 5,748
76	= 0,937
77	= 12,022
78	> 125,000
79	= 4,059
80	= 1,129
81	= 6,726
82	= 1,496
83	= 3,792
84	= 20,038
85	= 1,769
86	= 1,981
88	= 7,509
89	= 0,168
90	= 18,889
91	= 0,079
92	= 0,060
93	= 2,799
94	= 16,059

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

178

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
95	= 0,754
96	= 4,265
97	= 0,444
98	= 3,411
99	= 5,739
100	= 2,240
101	= 32,782
102	= 0,568
103	= 5,928
104	= 3,132
105	= 63,160
106	= 3,977
107	= 11,732
108	= 2,038
109	= 4,067
110	= 17,497
111	= 4,536
112	= 3,014
113	= 0,914
114	= 41,609
115	= 95,520
116	= 1,435
117	> 125,000
118	= 0,852
119	= 1,146
120	= 0,503
121	= 5,211
122	= 4,122
123	= 4,198
124	= 13,017
125	= 85,834
126	= 28,884
127	= 9,487
128	= 0,618
129	= 1,318
130	= 21,712
131	= 23,780
132	= 11,785
133	= 5,342
134	= 27,644

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

179

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
135	= 1,426
136	= 28,316
137	= 6,558
138	= 3,683
139	= 10,043
140	= 9,895
141	= 24,336
142	= 1,165
143	= 7,883
144	= 0,286
145	= 0,259
146	= 0,511
147	> 125,000
148	= 36,783
149	= 9,432
150	= 8,039
151	= 25,571
152	= 9,866
153	= 0,507
154	= 3,128
155	= 0,248
156	= 1,975
157	= 15,514
158	= 44,862
159	= 37,620
160	= 1,577
161	= 2,506
162	= 0,969
163	= 13,103
164	= 61,638
165	= 30,654
166	= 0,328
167	= 6,854
168	= 36,401
169	= 8,646
170	= 0,982
171	= 0,292
172	= 0,426
173	= 0,169
174	= 0,031

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

180

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
175	= 5,949
176	= 0,138
177	= 0,021
178	= 0,482
179	= 13,481
180	= 1,759
181	= 5,137
182	= 15,608
183	= 4,480
184	= 30,983
185	= 60,714
186	= 47,092
187	= 21,961
188	= 40,080
189	= 8,016
190	= 18,459
191	= 1,576
192	= 24,230
193	= 15,518
194	= 6,872
195	= 4,963
196	= 23,280
197	= 45,687
198	= 6,951
199	= 0,632
200	= 0,678
201	= 0,773
202	= 54,375
203	= 23,360
204	= 3,045
205	= 0,936
206	= 0,626
207	= 0,257
208	= 4,654
209	= 1,054
210	= 6,539
211	= 0,917
212	= 1,048
213	= 20,519
214	> 125,000

MD/EP 3810602 T2 2024.03.31

181

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (µM)
215	= 16,630
216	= 3,106
217	= 18,406
218	= 6,444
219	= 60,688
220	= 11,008
221	= 63,721
222	= 1,422
223	= 43,526
224	> 125,000
225	= 31,135
226	= 37,985
227	= 63,139
228	> 125,000
229	= 115,218
230	= 109,417
231	> 125,000
232	> 125,000
233	= 17,872
234	= 3,739
235	= 0,820
236	= 1,070
237	= 18,016
238	= 94,180
239	= 3,003
240	= 10,198
241	= 2,510
242	= 1,785
243	= 0,720
244	= 1,113
245	= 2,761
246	= 0,478
247	= 5,897
248	= 0,375
249	= 0,889
250	= 0,050
251	= 0,473
252	= 1,303

Tabelul 4 (MOF-KA T8)

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (μM)
11	= 35,565
18	= 63,474
19	= 40,985
20	= 61,440
21	= 39,655
26	= 29,480
73	= 3,459
81	= 9,425
93	= 96,545
94	= 60,943
95	= 6,447
96	= 53,767
100	= 62,604
102	= 11,485
107	= 42,081
109	= 9,122
111	= 3,221
132	= 15,285
151	= 34,717
154	= 2,570
161	= 117,753
162	= 10,649
163	> 125,000
164	> 125,000
165	> 125,000
166	= 2,920
168	= 6,458
170	= 9,666
173	= 3,522
178	= 0,770
204	= 3,063
205	= 3,441
211	= 29,532
214	> 125,000
216	= 11,172
219	= 69,922
221	= 27,895
223	= 42,389
224	= 112,662

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (μM)
236	= 3,682

Tabelul 5 (QKF-KAT6B)

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (μM)
73	= 4,047
91	= 0,037
92	= 0,053
95	= 1,640
96	= 3,395
97	= 0,049
102	= 0,282
116	= 1,616
143	= 50,697
144	= 0,057
146	= 0,291
147	> 125,000
162	= 0,180
166	= 0,227
172	= 0,042
173	= 0,040
174	= 0,018
175	= 0,821
176	= 0,121
177	= 0,092
178	= 2,455
207	= 1,454

Testul biomarkerului de acetilare a histonei H3 lizinei 23

Compușii au fost testați pentru capacitatea lor de a inhiba acetilarea markerului histonei H3K23 în următorul test:

Linia celulară U2OS a fost însămânțată la o densitate de 9.000 de celule per godeu în plăci de cultură de țesut de calitate optică cu 96 de godeuri în mediu RPMI și ser fetal bovin 10% și a fost lăsată să adere timp de 24 h în condiții standard de cultură (37 °C, 5% CO₂). La sfârșitul acestei perioade mediul a fost aspirat. Diluțiile de compuși preparate în DMSO au fost adăugate la mediu, cu godeurile de control negativ rezervate pentru tratament numai cu DMSO și martori pozitivi cu inhibiție 100% care au primit un compus inhibitor puternic (de exemplu, cas 2055397-28-7, acid benzoic, 3-fluoro-5-(2-piridinil)-, 2-[(2-fluorfenil)sulfonil]hidrazidă) (Baell, J., Nguyen, H.N., Leaver, D.J., Cleary, B.L., Lagiakos, H.R., Sheikh, B.N., Thomas, T.J., Aril sulfonohidrazide, WO2016198507A1, 2016) la concentrație de 10 μM și 200 μL transferate în celule. După incubare timp de 24 h, celulele au fost fixate cu formaldehidă 3,7% în PBS timp de 20 min la temperatura camerei, spălate (5 × 5 min) cu soluție salină tampon fosfat care conține 0,1% Tween 20 și blocate cu tampon de blocare Odyssey (LI-COR, Lincoln, NE) care conține 0,1% TritonX100. Anticorp specific anti-H3K23ac (Abeam ab177275) în tampon de blocare Odyssey care conține 0,1% Tween 20 a fost adăugat și incubat timp de 16 h la 4 °C. După spălare (ca mai sus), s-a adăugat un anticorp secundar marcat cu colorant Alexa647 (LifeTechnologies) și Hoechst 33342 (1 μg/ml, SigmaAldrich) pentru incubare de 1 h. Plăcile au fost spălate ca anterior și citite pe o platformă de imagistică PerkinElmer Phenix cu conținut ridicat. Folosind o conductă de analiză a imaginii Columbus, nucleele individuale au fost localizate prin colorarea Hoechst 33342, și nivelul de acetilare a fost calculat

din intensitatea asociată cu Alexa647 din aceeași zonă. Intensitatea medie rezultată per celulă a fost convertită direct în procent de inhibare în raport cu martorii de pe aceeași placă și datele s-au ajustat pe un model logistic cu patru parametri pentru a determina concentrația inhibitorie de 50% (IC50).

Rezultatele sunt prezentate în tabelul 6 de mai jos:

5

Tabelul 6

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (μM)
73	> 10,000
86	= 1,579
91	= 0,182
92	= 0,013
95	> 10,000
96	> 10,000
97	= 0,045
116	= 3,455
144	= 0,128
145	= 0,098
146	= 0,045
147	> 10,000
155	> 10,000
162	= 0,144
166	= 0,398
172	= 0,014
173	= 0,020
174	= 0,017
176	= 0,685
177	= 1,486
178	> 10,000
191	> 10,000
242	= 0,672
250	= 3,713

Testul biomarkerului de acetilare a histonei H3 lizinei 14

Compușii au fost testați pentru capacitatea lor de a inhiba acetilarea markerului histonei H3

10 Lizină 14 în următorul test:

15 Linia celulară U2OS a fost însămânțată la o densitate de 3.000 de celule per godeu în plăci de cultură de țesut de calitate optică cu 384 de godeuri în mediu RPMI suplimentat cu 10% ser fetal bovin și 10 mM Hepes. Celulele au fost lăsate să adere timp de 24 de h în condiții standard de cultură (37 °C, 5% CO₂). La sfârșitul acestei perioade celulele au fost spălate cu mediu fără ser. Diluțiile de compuși
20 preparate în DMSO au fost adăugate la mediul fără ser, cu godeurile de control negativ rezervate pentru tratament numai cu DMSO și martori pozitivi cu inhibiție 100% care au primit un compus inhibitor puternic (de ex. acid (Z)-4-fluoro-N-((3-hidroxifenil)sulfonil)-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carbohidrazonic) la o concentrație de 10 μM. După incubare timp de 24 h, celulele au fost fixate cu formaldehidă 4% în PBS timp de 15 min la temperatura camerei, spălate cu soluție salină tampon fosfat și blocate cu tampon de blocare care conține 0,2% TritonX100 și 2% BSA. A fost adăugat anticorp specific anti-H3K14ac (Cell Signaling Technologies) în tampon de blocare și incubat peste noapte la 4 °C. După spălare, s-a adăugat un anticorp secundar marcat cu colorant AlexaFluor 488 (ThermoFisher) și Hoechst 33342 (1 μg/ml, Life Technologies) timp de 2 h de incubare la temperatura camerei. Plăcile au fost spălate și citite pe o

platformă de imagistică PerkinElmer Opera HCS cu conținut ridicat. Folosind o conductă de analiză a imaginii Columbus, nucleeele individuale au fost localizate prin colorarea Hoechst 33342 și nivelul de acetilare a fost calculat din intensitatea asociată cu AlexaFluor 488 din aceeași zonă. Intensitatea medie rezultată per celulă a fost convertită în procent de inhibiție în raport cu martorii de pe aceeași placă și datele s-au ajustat pe un model logistic cu patru parametri pentru a determina concentrația inhibitoare de 50% (IC50).

Rezultatele sunt prezentate în tabelul 7 de mai jos:

Tabelul 7

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (μM)
73	= 12,451
74	= 31,675
75	> 40,000
80	= 11,511
82	= 12,600
89	= 3,957
91	= 0,874
92	= 0,703
95	= 9,089
97	= 1,093
102	= 3,686
144	= 2,954
145	= 3,383
146	= 2,304
147	> 40,000
155	= 26,130
162	= 1,527
163	= 20,356
166	= 3,686
171	= 2,574
172	= 1,453
173	= 0,533
174	= 0,068
176	= 1,071
177	= 0,135
178	= 3,068
191	= 17,835
211	> 40,000
212	= 10,347
218	> 40,000
236	> 40,000
250	= 3,482
252	= 24,719

Testul biomarkerului de acetilare a lizinei 7 H2A.Z

Compușii au fost testați pentru capacitatea lor de a inhiba markerul de acetilare a histonei H2A.Z Lizinei 7 în următorul test:

Linia celulară U2OS a fost însămânțată la o densitate de 3.000 de celule per godeu în plăci de cultură de țesut de calitate optică cu 384 de godeuri în mediu RPMI suplimentat cu 10% ser fetal bovin și 10 mM Hepes. Celulele au fost lăsate să adere timp de 24 h în condiții standard de cultură (37 °C, 5% CO₂). La sfârșitul acestei perioade celulele au fost spălate cu mediu fără ser. Diluțiile compușilor preparate în DMSO au fost adăugate la mediu liber de ser, cu godeuri de control negativ rezervate pentru tratament numai cu DMSO și martori pozitivi cu inhibiție 100% care primesc un compus inhibitor puternic enantiomer 1 al 7-iodo-*N*-(2-(oxazol-2-il)-2-feniletil)-2*H*-benzo[*e*][1,2,4]tiadiazin-3-carboxamidă 1,1-dioxid, care este compusul 146 al cererii în examinare GB1713962.7, depus[pe 31 August 2018, la concentrație de 30 μM. După incubare timp de 24 h, celulele au fost fixate cu formaldehidă 4% în PBS timp de 15 min la temperatura camerei, spălate cu soluție salină tampon fosfat și blocate cu tampon de blocare care conține 0,2% TritonX100 și 2% BSA. A fost adăugat anticorp specific anti-H2A.ZK7ac (Abcam) în tampon de blocare și incubat peste noapte la 4 °C. După spălare, s-a adăugat un anticorp secundar marcat cu colorant AlexaFluor 488 (ThermoFisher) și Hoechst 33342 (1 μg/ml, Life Technologies) timp de 2 h de incubare la temperatura camerei. Plăcile au fost spălate și citite pe o platformă de imagistică PerkinElmer Opera HCS cu conținut ridicat. Folosind o conductă de analiză a imaginii Columbus, nucleeele individuale au fost localizate prin colorarea Hoechst 33342 și nivelul de acetilare a fost calculat din intensitatea asociată cu AlexaFluor 488 din aceeași zonă. Intensitatea medie rezultată pe celulă a fost convertită în procent de inhibiție în raport cu martorii de pe aceeași placă și datele s-au ajustat pe un model logistic cu patru parametri pentru a determina concentrația inhibitoare de 50% (IC₅₀).

Rezultatele sunt prezentate în tabelul 8 de mai jos:

Tabelul 8

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (μM)
73	= 36,725
89	= 19,816
91	= 8,022
92	= 4,619
95	> 40,000
97	= 27,988
102	> 40,000
144	= 18,752
145	> 40,000
146	= 15,065
147	> 40,000
155	> 40,000
162	= 29,540
166	= 33,304
168	> 40,000
172	= 29,159
173	= 26,225
174	= 1,544
176	= 7,612
177	= 1,088
178	= 5,589
191	> 40,000

Exemplu sau Ex. de Ref.	IC50 (μM)
234	> 40,000
236	> 40,000
250	= 13,197
252	> 40,000

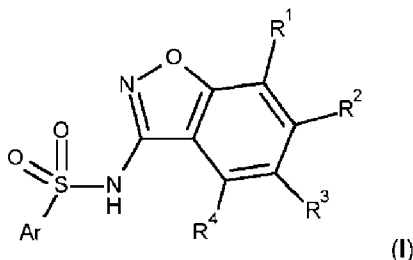
Referințe

- Aggarwal și Calvi, *Nature*, 2004, 430, 372-376 doi:10.1038/nature02694
- Avvakumov și colab., *Oncogene*, 2007, 26, 5395-5407 doi:10.1038/sj.onc.1210608
- 5 Berge și colab., *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19 doi:10.1002/jps.2600660104
- Borrow și colab., *Nat. Genet.*, 1996, 14, 33-41 doi:10.1038/ng0996-33
- Dekker și colab., *Drug, Discov. Today*, 2014, 19, 654-660 doi:10.1016/j.drudis.2013.11.012
- Doyon și colab., *Mol. Cell.*, 2006, 21, 51-64 doi:10.1016/j.molcel.2005.12.007
- Dhuban și colab., *Sci. Immunol.*, 2017, 2, 9297 doi:10.1126/sciimmunol.aai9297
- 10 Duong și colab., *Cancer Res.*, 2013, 73, 5556-5568 doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-0013
- Ghizzoni și colab., *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, 47, 337-344 doi:10.1016/j.ejmech.2011.11.001
- Gil și colab., *J. Proteomics*, 2017, 150, 297-309 doi:10.1016/j.jprot.2016.10.003
- Gobert, M. și colab., *Cancer Research*, 2009, 69, 2000-2009 doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2360
- 15 Holbert și colab., *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 36603-36613 doi:10.1074/jbc.M705812200
- Iizuka și colab., *Mol. Cell. Biol.*, 2006, 26, 1098-1108 doi:10.1128/MCB.26.3.1098-1108.2006
- Iizuka și colab., *Cancer Sci.*, 2013, 104, 1647-1655 doi:10.1111/cas.12303
- Jeong, colab., *Blood Res* 2016 51(3), 152-154 doi:10.5045/br.2016.51.3.152
- Joshi, și colab., *Immunity* 2015, 43, 579-590 doi:10.1016/j.immuni.2015.08.006
- 20 Li, B. și colab., *PNAS*, 2007, 104, 4571-4576 doi:10.1073/pnas.0700298104
- Melero și colab., *Nature Reviews Cancer*, 2015, 15, 457-472 doi:10.1038/nrc3973
- Merson și colab., *J. Neurosci.*, 2006, 26, 11359-11370 doi:10.1523/JNEUROSCI.2247-06.2006
- Miller, A.M. și colab., *J. Immunol.*, 2006, 177, 7398-7405 doi:10.4049/jimmunol.177.10.7398
- Persa, E. și colab., *Cancer Letters*, 2015 368(2), 252-261 doi:10.1016/j.canlet.2015.03.003
- 25 Sheikh și colab., *Blood*, 2015, 125(12), 1910-21 doi:10.1182/blood-2014-08-594655
- Shi și colab., *Nature Biotech.*, 2015, 33, 661-667 doi:10.1038/nbt.3235
- Su și colab., *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, 17, 1-18 doi:10.3390/ijms17101594
- Stern și colab., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2005, 54, 11-29 doi:10.1016/j.critrevonc.2004.10.011
- Thomas și colab., *Development*, 2000, 127, 2537-2548 PMID:10821753
- 30 Tao, H. și colab., *Lung Cancer*, 2012, 75, 95-101 doi:10.1016/j.lungcan.2011.06.002
- Turner-Ivey și colab., *Neoplasia*, 2014, 16(8): 644-655 doi:10.1016/j.neo.2014.07.007
- Valerio și colab., *Cancer Research*, 2017, 77(7), 1753-62 doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-2374
- Vizmanos și colab., *Genes Chromosomes Cancer*, 2003, 36(4), 402-405 doi:10.1002/gcc.10174
- Voss și colab., *BioEssays*, 2009, 31(10), 1050-1061 doi:10.1002/bies.200900051
- 35 Wang, L., și colab., *EBioMedicine*, 2016, 13, 99-112 doi:10.1016/j.ebiom.2016.10.018
- Wang, X. și colab., *Oncogene*, 2017, 36, 3048-3058 doi:10.1038/onc.2016.458
- Xiao, Y. și colab., *Cell reports*, 2014, 7, 1471-1480 doi:10.1016/j.celrep.2014.04.021
- Yan, M. și colab., *Breast Cancer Research*, 2011, 13, R47 doi:10.1186/bcr2869
- Zack și colab., *Nature Genetics* 2013 45, 1134-1140 doi:10.1038/ng.2760
- 40 Zhang și colab., *Mini. Rev. Med. Chem.*, 2017, 17, 1-8
doi:10.2174/1389557516666160923125031

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2018/102419
- ZSÓFIA CZUDOR ET AL: "Novel compounds with potent CDK9 inhibitory activity for the treatment of myeloma", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 28, no. 4, 1 February 2018 (2018-02-01), pages 769-773, XP055610121, AMSTERDAM, NL ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.01.002
- WO-A1-2020/254946

- STEIN P D ET AL: "Discovery and structure-activity relationships of sulfonamide ETA-selective antagonists", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 38, no. 8, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 1344-1354, XP002314442, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00008A013
- WO-A2-2014/144545

(57) Revendicări:**1.** Compus cu formula (I):

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

R^1 , R^2 , R^3 și R^4 sunt selectate independent dintre:

(i) H;

(ii) alchil C_{1-3} , opțional substituit cu:

hidroxi,

alcoxi C_{1-2} ,

NH_2 ,

fenil,

heteroaril C_{5-6} ,

alchil C_{1-4} carbamoil sau

acilamido;

(iii) alcoxi C_{1-3} , opțional substituit cu cicloalchil C_{3-6} sau prin una sau mai multe grupări fluor;

(iv) cicloalchil C_{3-6} ;

(v) halogen;

(vi) COR^C , în care R^C este selectat dintre $NR^{N1}R^{N2}$, unde R^{N1} și R^{N2} sunt selectați în mod independent dintre H și metil;

(vii) ciano, NH_2 , sau NO_2 ; și

(viii) fenil sau heteroaril C_{5-6} , opțional substituit cu metil, hidroxi sau metoxi;

Ar este un fenil, opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate dintre:

(i) alchil C_{1-4} , opțional substituit cu hidroxi, alcoxi C_{1-2} , NH_2 , alchil C_{1-4} carbamoil sau prin una sau mai multe grupări fluor;

(ii) cicloalchil C_{3-6} ;

(iii) hidroxi; ciano; $NR^{N3}R^{N4}$, unde R^{N3} și R^{N4} sunt selectați în mod independent dintre H și metil; sau acilamido;

(iv) halogen;

(v) alcoxi C_{1-3} , opțional substituit cu hidroxi, $C(O)NH_2$, cicloalchil C_{3-6} , fenil, heteroaril C_{5-6} sau de una sau mai multe grupări fluor;

(vi) fenoxi, opțional substituit cu fluor;

(vii) fenil sau heteroaril C_{5-6} ; sau

(viii) SF_5 sau SO_2CH_3 ;

și în care cel puțin unul dintre R^1 , R^2 , R^3 și R^4 nu este H.

2. Compus sau sare conform revendicării 1, în care cel puțin unul dintre R^1 , R^2 , R^3 și R^4 este alchil C_{1-3} , opțional substituit cu:

hidroxi,

alcoxi C_{1-2} ,

NH_2 ,

fenil,
heteroaril C₅₋₆,
alchil C₁₋₄ carbamoil sau
acilamido.

3. Compus sau sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 2, în care cel puțin unul dintre R¹, R², R³ și R⁴ este alcoxi C₁₋₃, opțional substituit cu cicloalchil C₃₋₆ sau una sau mai multe grupări fluor.

4. Compus sau sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 3, în care cel puțin unul dintre R¹, R², R³ și R⁴ este

- (a) cicloalchil C₃₋₆;
- (b) COR^C, unde R^C este selectat dintre NR^{N1}R^{N2}, în care R^{N1} și R^{N2} sunt selectați în mod independent dintre H și metil;
- (c) cian, NH₂ sau NO₂; sau
- (d) fenil sau heteroaril C₅₋₆, opțional substituit cu metil, hidroxi sau metoxi.

5. Compus sau sare conform revendicării 1, în care:

- (a) R⁴ este metoxi, R² este CH₂OCH₃ sau CH₂OCH₂CH₃ și R¹ și R³ sunt H;
- (b) R⁴ este metoxi, R² este fenil, opțional substituit cu metil sau metoxi și R¹ și R³ sunt H;
- (c) R⁴ este metoxi, R² este heteroaril C₅₋₆, opțional substituit cu metil;
- (d) R⁴ este metoxi și R¹, R² și R³ sunt H;
- (e) R⁴ este clor, R² este alchil C₁₋₃ sau brom și R¹ și R³ sunt H; sau
- (f) R³ este alchil C₁₋₃ și R¹, R² și R⁴ sunt H.

6. Compus sau sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 5, în care Ar este substituit cu alchil C₁₋₄, opțional substituit cu hidroxi, alcoxi C₁₋₂, NH₂, alchil C₁₋₄ carbamoil sau una sau mai multe grupări fluor.

7. Compus sau sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 5, în care Ar este substituit cu alcoxi C₁₋₃, opțional substituit cu hidroxi, C(O)NH₂, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril C₅₋₆ sau una dintre mai multe grupări fluor.

8. Compus sau sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 5, în care Ar este substituit cu

- (a) cicloalchil C₃₋₆;
- (b) hidroxi;
- (c) ciano;
- (d) NR^{N3}R^{N4}, în care R^{N3} și R^{N4} sunt selectați în mod independent dintre H și metil; sau acilamido;
- (e) fenoxi, opțional substituit cu fluor;
- (f) fenil sau heteroaril C₅₋₆; sau
- (g) SF₅ sau SO₂CH₃.

9. Compus sau sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 5, în care Ar este:

- (a) 5-etil-2-metoxifenil;
- (b) 5-CF₃-2-metoxifenil; sau
- (c) 2,6-dimetoxifenil.

10. Compoziție farmaceutică care cuprinde un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 la 9, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un excipient acceptabil farmaceutic.

11. Compus sau sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 9, pentru utilizare într-o metodă de terapie.

12. Compus sau sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 9, pentru utilizare în tratamentul cancerului.

13. Compus sau sare pentru utilizare conform revendicării 12, în care cancerul este selectat dintre leucemie, leucemie limfocitară acută, leucemie mieloidă acută, leucemie limfocitară cronică, leucemie mieloidă cronică, leucemie non-Hodgkin, boala Hodgkin, cancer de prostată, cancer pulmonar, melanom, cancer de sân, cancer de colon și rectal, cancer de colon, carcinom cu celule scuamoase și cancer gastric.

14. Compus sau sare pentru utilizare conform revendicării 12, în care compusul este administrat simultan sau secvențial cu radioterapie și/sau chimioterapie.