



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 723**

51 Int. Cl.:
C07D 213/02 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06718419 .2**
96 Fecha de presentación : **13.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1838674**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

54 Título: **Heteroaril sulfonamidas y CCR2.**

30 Prioridad: **14.01.2005 US 644103 P**
06.12.2005 US 742821 P
16.12.2005 US 750985 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2011

73 Titular/es: **CHEMOCENTRYX, Inc.**
850 Maude Avenue
Mountain View, California 94043, US

72 Inventor/es: **Ungashe, Solomon;**
Wright, John, Jessen;
Zeng, Yibin;
Badak, Arindrajit;
Charvat, Trevor, T.;
Dairaghi, Daniel;
Hansen, Derek;
Jin, Jeff;
Moore, Jimmie;
Pennell, Andrew M.K.;
Punna, Sreenivas y
Wei, Zheng

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

Heteroaril Sulfonamidas y CCR2

5

Solicitudes Relacionadas

10 Esta solicitud reclama prioridad a las solicitudes provisionales de los Estados Unidos con el Núm. de Serie 60/644.103 presentada el 14 de Enero de 2005; Núm. de Serie 60/742.821, presentada el 6 de Diciembre de 2005 (titulada "Heteroaril Sulfonamidas y CCR2", y presentada como número de referencia del agente 10709/82); y Núm. de Serie 60/750.985, presentada el 16 de Diciembre de 2005 (titulada "Heteroaril Sulfonamidas y CCR2" y presentada como número de referencia del agente 10709/82A).

Investigación o Desarrollo Subvencionados por el Gobierno Federal

15 La presente invención descrita en la presente memoria se apoyó al menos en parte en NIH (U19-AI056690). El gobierno posee algunos derechos en la invención.

Antecedentes

20 La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son eficaces en la inhibición de la unión o la función de diversas quimioquinas a receptores de quimioquinas. Como antagonistas o moduladores de receptores de quimioquinas, los compuestos y las composiciones tienen utilidad en el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades con trastorno inmunitario.

25 Las quimioquinas, también conocidas como citoquinas quimiotácticas, son un grupo de proteínas de bajo peso molecular que son liberadas por una amplia variedad de células y tienen una variedad de actividades biológicas. Las quimioquinas atraen varios tipos de células del sistema inmunitario, tales como macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos, y hacen que migren de la sangre a varios tejidos linfoides y no linfoides. Median la infiltración de células inflamatorias a los sitios de inflamación, y son responsables del inicio y la perpetuación de muchas enfermedades inflamatorias (revisado por Schall, Cytokine, 3:165-183 (1991), Schall et al., Curr. Opin. Immunol., 6:865-873 (1994)).

35 Además de estimular la quimiotaxis, las quimioquinas pueden inducir otros cambios en células sensibles, incluyendo cambios en la forma celular, la exocitosis de gránulos, la regulación al alza de las integrinas, la formación de lípidos bioactivos (p. ej., leucotrienos), el estallido respiratorio asociado con la activación de leucocitos, la proliferación celular, la resistencia a la inducción de apoptosis y angiogénesis. De este modo, las quimioquinas son desencadenantes tempranos de la respuesta inflamatoria, ocasionando la liberación de mediadores inflamatorios, quimiotaxis y extravasación a sitios de infección o inflamación. También son estimuladores de una multitud de procesos celulares que acarrearán importantes funciones fisiológicas así como consecuencias patológicas.

40 Las quimioquinas ejercen sus efectos mediante la activación de los receptores de quimioquinas expresados por las células sensibles. Los receptores de quimioquinas son una clase de receptores acoplados a proteína G, también conocidos como receptores siete transmembrana, encontrados sobre la superficie de una gran variedad de tipos celulares tales como leucocitos, células endoteliales, células de la musculatura lisa y células tumorales.

45 El receptor de quimioquinas CCR2 se encuentra en la superficie de monocitos, macrófagos, células B, células T activadas, células dendríticas, células endoteliales y células tumorales. El un receptor para varios ligados de quimioquinas, incluyendo MCP-1, MCP-2, MCP-3 y MCP-4. Entre ellos, parece que MCP-1 interacciona solo con CCR2, y no se ha identificado hasta la fecha ningún otro receptor de quimioquinas.

50 El CCR2 media la migración de monocitos, células presentadoras de antígenos (también denominadas células dendríticas) y linfocitos a diversos tejidos en condiciones inflamatorias. El CCR2 ha sido implicado en la patogénesis de varias enfermedades, incluyendo la aterosclerosis, la reestenosis, la esclerosis múltiple, la fibrosis pulmonar, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, la fibrosis renal, la psoriasis, el rechazo de trasplantes, la enfermedad de injerto contra anfitrión, la obesidad, la diabetes y el cáncer.

55 El reclutamiento de monocitos mediado por CCR2 es una de las primeras etapas que conducen al desarrollo de aterosclerosis. El CCR2 es expresado por los monocitos y es esencial para la migración de estas células a la pared arterial, donde su ligando MCP-1 es expresado sumamente. En modelos experimentales de aterosclerosis, la formación de la placa arterial depende de la integridad de CCR2 y MCP-1, puesto que la delección de cualquier gen da como resultado la disminución de la formación de la lesión arteriosclerótica en ratones que por otra parte

60

desarrollan enfermedad grave (Gu et al., *Mol. Cell* 2:275-81 (1998); Boring et al., *Nature* 394:894-7 (1998); Boring et al., *J. Clin. Invest.* 100:2552-61 (1997)).

Además de muchas enfermedades inflamatorias, el dolor neuropático es una afección en la cual la señalización de CCR2 puede jugar un papel patogénico. Se ha mostrado que la ausencia de CCR2 reduce el dolor inflamatorio y neuropático en modelos de dolor en ratón, sugiriendo que el reclutamiento y la activación de los macrófagos y la microglía a los tejidos neurales juega un papel importante en los estados dolorosos (Abbadie et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100:13 (2003)). Los antagonistas de molécula pequeña de CCR2 descritos en esta patente pueden ser útiles en el tratamiento del dolor crónico.

El CCR2 también ha sido implicado en la reestenosis, el nuevo cierre de la arteria tras angioplastia con balón. Los estudios en modelos animales han mostrado que la reestenosis es iniciada, al menos en parte, por la infiltración de monocitos al sitio de la lesión arterial. La deficiencia de CCR2 o el bloqueo de actividad MCP-1 inhibe espectacularmente la proliferación y expansión celular del forro interno de la pared arterial (Furukawa et al., *Circ. Res.* 84:306-14 (1999); Egashira et al., *Circ. Res.* 90:1167-72 (2002); (Roque et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22:554-9 (2002); Horvath et al., *Circ. Res.* 90:488-94 (2002); Egashira et al., *FASEB J* 14:1974-8 (2000)).

Se cree que la migración de monocitos mediada por CCR2 es patogénica en seres humanos en la esclerosis múltiple (EM), una enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central (SNC). La expresión de CCR2 y la expresión de MCP-1 está presente en el líquido cerebroespinal (LCE) en pacientes de EM. En un modelo de ratón de EM humana, a saber la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE), la deficiencia de CCR2 o MCP-1 evita el desarrollo de EAE (Izlikson et al., *Clin. Immunol.* 103:125-31 (2002); Huang et al., *J. Exp. Med.* 193:713-26 (2001); Fife et al., *J Exp Med* 192:899-905 (2000); Karpus et al., *J. Leukoc. Biol.* 62:681-7 (1997)).

El CCR2 se requiere para la infiltración de monocitos y macrófagos al pulmón. En el pulmón de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), está presente un número creciente de linfocitos CD8+, macrófagos, eosinófilos, granulocitos. La acumulación de células inflamatorias está asociada con una respuesta de remodelación que conduce a la destrucción de las vías respiratorias pulmonares. En un modelo de ratón de fibrosis pulmonar, la deficiencia de CCR2 da como resultado una reducción notable de la inflamación y la fibrosis del tejido (Zhu et al., *Immunol.* 168:2953-62 (2002)).

También parece que CCR2 juega un papel en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), otra manifestación de trastornos inflamatorios pulmonares severos. La FPI es la cicatrización del pulmón, caracterizada por la pérdida de elasticidad pulmonar y la pérdida de área de superficie alveolar, conduciendo al deterioro del intercambio gaseoso y a una degradación severa de la función pulmonar. La acumulación de células inflamatorias es una de las características clave de la FPI. En modelos experimentales de IPF, la deficiencia de CCR2 da como resultado una protección significativa de la fibrosis pulmonar (Moore et al., *J Immunol* 167:4368-77 (2001); Gharaee-Kermani et al., *Cytokine* 24:266-76 (2003)).

El CCR2 puede ser también un mediador del síndrome de neumonía idiopática (SNI), una complicación principal después del trasplante alogénico de médula ósea. Los pacientes con SNI tienen niveles elevados de MCP-1 en el fluido de lavado broncoalveolar (FLB). En un modelo experimental de SNI, la expresión del ARNm de MCP-1 y CCR2 aumenta significativamente en el pulmón, y el trasplante de células del donante deficientes en CCR2 da como resultado una reducción significativa de la gravedad de la SNI en comparación con el trasplante de células de tipo salvaje. Por otra parte, la neutralización de MCP-1 es eficaz en la reducción de la lesión pulmonar (Hildebrandt, Duffner et al., *Blood* 103:2417-26 (2004)).

Parece que el CCR2 juega un papel en la migración de las células T al intestino, y puede tener un papel patogénico en la enfermedad intestinal inflamatoria (EII). La enfermedad intestinal inflamatoria, que consiste en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, está asociada a la acumulación de células inflamatorias y la destrucción de los tejidos de la mucosa intestinal. El ratones con IL-10 desactivado, que desarrollan espontáneamente colitis ulcerosa, la MCP-1 y el CCR2 se encuentran entre las quimioquinas y los receptores de quimioquinas que están significativamente regulados al alza a medida que progresa la enfermedad (Scheerens et al., *Eur. J. Immunol.* 31:1465-74 (2001)). En pacientes de EII humana, el nivel de MCP-1 aumenta significativamente en tejidos intestinales (van Deventer, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 11 Supp) 3:116-20; comentario 120-1 (1997); Mazzucchelli et al., *J. Pathol.* 178:201-6 (1996); Banks et al., *J. Pathol.* 199:28-35 (2003)).

Las quimioquinas y los receptores de quimioquinas son expresados por las células renales intrínsecas y las células infiltrantes durante la inflamación renal (Segeer et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 11:152-76 (2000); Morii et al., *J. Diabetes Complications*, 17:11-5 (2003); Lloyd et al. *J. Exp. Med.*, 185:1371-80 (1997); Gonzalez-Cuadrado et al. *Clin. Exp. Immunol.*, 106:518-22 (1996); Eddy & Giachelli, *Kidney Int.*, 47:1546-57 (1995); Diamond et al., *Am. J. Physiol.*, 266:F926-33 (1994)). En seres humanos, el CCR2 y el ligando MCP-1 se encuentran entre las proteínas expresadas en la fibrosis renal, y se correlacionan con el grado de infiltración de macrófagos en el intersticio (Yang et al., *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 81:73-7 (2001); Stephan et al., *J. Urol.*, 167:1497-502 (2002); Amann et al., *Diabetes*

Care, 26:2421-5 (2003); Dai et al., *Chin. Med. J. (Engl)*, 114:864-8 (2001)). En modelos animales de fibrosis renal, el bloqueo de CCR2 o MCP-1 conduce a una notable reducción de la gravedad de la inflamación renal (Kitagawa et al., *Am. J. Pathol.*, 165:237-46 (2004); Wada et al., *Am. J. Pathol.*, 165:237-46 (2004); Shimizu et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 14:1496-505 (2003)).

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica de las articulaciones caracterizada por inflamación sinovial que conduce a la destrucción de cartilago y hueso. Si bien las causas subyacentes de la enfermedad son desconocidas, se cree que los macrófagos y las células T de tipo Th-1 juegan un papel clave en el comienzo y la perpetuación del proceso inflamatorio crónico (Vervoordeldonk et al., *Curr. Rheumatol. Rep.*, 4:208-17 (2002)).

La MCP-1 se encuentra entre las diversas quimioquinas, incluyendo MIP-1 α e IL-8, identificadas en la membrana sinovial reumatoide (Villiger et al., *J. Immunol.*, 149:722-7 (1992); Scaife et al., *Rheumatology (Oxford)*, 43:1346-52 (2004); Shadidi et al., *Scand. J. Immunol.*, 57:192-8 (2003); Taylor et al., *Arthritis Rheum.*, 43:38-47 (2000); Tucci et al., *Biomed. Sci. Instrum.*, 34:169-74 (1997)). Los receptores de quimioquinas CCR1, CCR2, CCR3 y CCR5 están regulados al alza en las articulaciones de ratones artríticos (Plater-Zyberk et al., *Immunol. Lett.*, 57:117-20 (1997)). Se ha demostrado que el bloqueo de la actividad de MCP-1 utilizando un antagonista de CCR2 o un anticuerpo contra MCP-1 es eficaz en la reducción de la inflamación de la articulación en modelos experimentales de artritis reumatoide (Gong et al., *J. Exp. Med.*, 186:131-7 (1997); Ogata et al., *J. Pathol.*, 182:106-14 (1997)).

La infiltración de macrófagos mediada por CCR2 en los tejidos grasos puede contribuir también a las complicaciones originadas por la obesidad, una afección que resulta del almacenamiento excesivo de grasa en el organismo. La obesidad predispone a los individuos afectados a muchos trastornos, tales como la diabetes no insulino dependiente, la hipertensión, el ictus, y la enfermedad arterial coronaria. En la obesidad, los tejidos adiposos tienen alteradas las funciones metabólicas y endocrinas que conducen a un aumento de la liberación de ácidos grasos, hormonas, y moléculas proinflamatorias. Se cree que los macrófagos del tejido adiposo son una fuente clave de citoquinas proinflamatorias incluyendo TNF- α , iNOS e IL-6 (Weisberg et al., *J. Clin. Invest.*, 112:1796-808 (2003)). El reclutamiento de macrófagos al tejido adiposo está mediado probablemente por la MCP-1 producida por los adipocitos (Christiansen T, et al., *Int J Obes (Lond)*. 2005 Jan;29(1):146-50; Sartipy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100:7265-70 (2003)).

Las quimioquinas y los receptores de quimioquinas son los reguladores clave del tráfico celular inmunitario. La MCP-1 es un potente quimioatrayente de monocitos y células T; su expresión es inducida en condiciones inflamatorias incluyendo estimulaciones de citoquinas proinflamatorias e hipoxia. La interacción entre MCP-1 y CCR2 media la migración de monocitos, macrófagos así como de células T activadas y juega un papel clave en la patogénesis de muchas enfermedades inflamatorias. La inhibición de las funciones de CCR2 utilizando antagonistas de molécula pequeña descritos en esta invención representa un nuevo enfoque para los tratamientos de los trastornos inflamatorios.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por hiperproliferación de queratinocitos e infiltración pronunciada de leucocitos. Se sabe que los queratinocitos de las lesiones psoriásicas expresan abundante ligando MCP-1 de CCR2, particularmente cuando se estimulan con citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α (Vestergaard et al., *Acta. Derm. Venereol.*, 84(5):353-8 (2004); Gillitzer et al., *J. Invest. Dermatol.*, 101(2):127-31 (1993); Deleuran et al., *J. Dermatol. Sci.*, 13(3):228-36 (1996)). Puesto que MCP-1 puede atraer la migración tanto de macrófagos como de células dendríticas que expresan CCR2 a la piel, se cree que este par de receptor y ligando es importante en la regulación de la interacción entre queratinocitos proliferadores y macrófagos dérmicos durante el desarrollo de la psoriasis. Así, un antagonista de molécula pequeña puede ser útil en el tratamiento de la psoriasis.

Además de las enfermedades inflamatorias, el CCR2 ha sido implicado también en cánceres (Broek et al., *Br. J. Cancer*, 88(6):855-62 (2003)). Las células tumorales estimulan la formación de estroma que secreta varios mediadores fundamentales para el crecimiento tumoral, incluyendo factores de crecimiento, citoquinas, y proteasas. Se sabe que el nivel de MCP-1 está asociado significativamente con la acumulación de macrófagos asociada a tumores, y el análisis pronóstico revela que la elevada expresión de MCP-1 es un indicador significativo de recaída temprana en el cáncer de mama (Ueno et al., *Clin. Cancer Res.*, 6(8):3282-9 (2001)). Un antagonista de molécula pequeña de CCR2 puede ser capaz por tanto de reducir la liberación de citoquinas estimulantes del crecimiento mediante el bloqueo de la acumulación de macrófagos en sitios de formación de tumores.

La infiltración de linfocitos T (células T) en el intestino delgado y colon se ha vinculado a la patogénesis de las enfermedades celíacas, alergias alimentarias, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales humanas (EII) que incluyen la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. El bloqueo del tráfico de poblaciones de células T relevantes al intestino pueden conducir a un enfoque eficaz para tratar las EII humanas. Más recientemente, se ha observado que el receptor de quimioquina 9 (CCR9) que va a ser expresado en las células T que se ubican en el intestino en sangre periférica, aumentó en pacientes con inflamación en el intestino delgado tal como la enfermedad de Crohn y la enfermedad celíaca. El único ligando de CCR9 identificado hasta la fecha, TECK (quimioquina

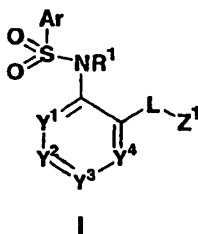
expresada en el timo) es expresado en el intestino delgado y no se cree que el par de ligando-receptor juegue un papel fundamental en el desarrollo de las EII. En particular, este par media la migración de las células T que ocasionan enfermedad al intestino. Véase por ejemplo, Zaballos et al., J. Immunol., 162(10):5671-5675 (1999); Kunkel et al., J. Exp. Med., 192(5):761-768 (2000); Papadakis et al., J. Immunol., 165(9):5069-5076 (2000); Papadakis et al., Gastroenterology, 121(2):246-254 (2001); Campbell et al., J. Exp. Med., 195(1):135-141 (2002); Wurbel et al., Blood, 98(9):2626-2632 (2001); y Uehara et al., J. Immunol., 168(6):2811-2819 (2002).

Breve Resumen

La presente invención está dirigida a compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones, y métodos útiles en la modulación de la actividad de las quimioquinas. Los compuestos y sus sales, las composiciones, y los métodos descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades mediadas por quimioquinas, incluyendo ciertos trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores.

Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención modulan uno o más de CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR3, CXCR4, CXCR5, y CX3CR1. En particular, varios compuestos de la presente invención modulan CCR2 y CCR9 como se muestra en los ejemplos.

En una realización, el presente compuesto puede estar representado por la fórmula (I) o sus sales:



donde Ar, R¹, Y¹, Y², Y³, Y⁴, L y Z¹ se definen más adelante.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones útiles en la modulación de la actividad de la quimioquina CCR2. En una realización, una composición de acuerdo con la presente invención comprende un compuesto de acuerdo con la invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método in vitro para modular la función de CCR2 en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad que modula CCR2 de un compuesto de acuerdo con la invención.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR2.

Además de los compuestos proporcionados en la presente memoria, la presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos, así como estos compuestos para su uso en métodos terapéuticos, principalmente para tratar enfermedades asociadas con la actividad de señalización CCR2.

Breve resumen de los Dibujos

La Figura 1 es un gráfico que representa el diámetro de la articulación del tobillo como una función del tiempo en un tobillo inflamado tratado con un compuesto de acuerdo con la presente invención.

Descripción Detallada

General

La presente invención está dirigida a compuestos y sus sales, composiciones y métodos útiles en la modulación de la función de los receptores de quimioquina, particularmente la función de CCR2. Se pretende que la modulación de la actividad de los receptores de quimioquinas, según se utiliza en la presente memoria en sus diversas formas, abarque el antagonismo, agonismo, antagonismo parcial, agonismo inverso y/o agonismo parcial de la actividad asociada con un receptor de quimioquina concreto; preferiblemente el receptor CCR2. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son compuestos que modulan al menos una función o característica de CCR2 de mamíferos, por ejemplo, una proteína CCR2 humana. La capacidad de un compuesto para modular la función de

CCR2, se puede demostrar en un análisis de unión (p. ej., unión al ligando o unión al agonista), un análisis de migración, un análisis de señalización (p. ej., activación de una proteína G de mamífero, inducción de un aumento rápido y transitorio de la concentración de calcio libre citosólico), y/o un análisis de la respuesta celular (p. ej., estimulación de la quimiotaxis, exocitosis o liberación de mediadores inflamatorios por los leucocitos).

Abreviaturas y Definiciones

Cuando se describen los compuestos, las composiciones, los métodos y los procedimientos de esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique lo contrario.

"Alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un grupo hidrocarbonado que puede ser lineal, cíclico, o ramificado o una de sus combinaciones que tiene el número de átomos de carbono designado (i.e., C₁-C₈ significa de uno a ocho átomos de carbono). Los ejemplos de los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, biciclo[2,2,1]heptano y biciclo[2,2,2]octano. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario. Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo, tioalquilo y aminoalquilo.

"Alcoxi" hace referencia a -O-alquilo. Los ejemplos de un grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi y n-propoxi.

"Alquenilo" hace referencia a un grupo hidrocarbonado insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una de sus combinaciones. Se prefieren los grupos alquenilo con 2 a 8 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede contener 1, 2 o 3 enlaces dobles carbono-carbono. Los ejemplos de los grupos alquenilo incluyen etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo, ciclohexenilo y ciclopentenilo. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

"Alquinilo" hace referencia a un grupo hidrocarbonado insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una de sus combinaciones. Se prefieren los grupos alquinilo con 2 a 8 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede contener 1, 2 o 3 enlaces triple carbono-carbono. Los ejemplos de los grupos alquinilo incluyen etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo y n-hex-3-inilo. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

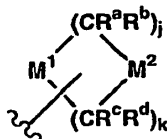
"Ariilo" hace referencia a un grupo hidrocarbonado aromático, poliinsaturado que tiene un solo anillo (monocíclico) o anillos múltiples (bicíclico), que se pueden fusionar entre sí o unirse covalentemente. Se prefieren los grupos ariilo con 6 a 10 átomos de carbono, donde este número de átomos de carbono puede estar designado por C₆-C₁₀, por ejemplo. Los ejemplos de los grupos ariilo incluyen fenilo y naftalen-1-ilo, naftaleno-2-ilo y bifenilo. Los grupos ariilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

"Halo" o "halógeno", por sí mismo o como parte de un sustituyente hace referencia a un átomo de cloro, bromo, yodo, o flúor.

"Haloalquilo", como grupo alquilo sustituido, hace referencia a un grupo monohaloalquilo o polihaloalquilo, sustituido muy típicamente con 1 a 3 átomos de halógeno. Sus ejemplos incluyen 1-cloroetilo, 3-bromopropilo y trifluorometilo.

"Heterociclilo" hace referencia a un anillo no aromático saturado o insaturado que contiene al menos un heteroátomo (por lo general de 1 a 5 heteroátomos) seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. El anillo heterocíclico puede ser monocíclico o bicíclico. De manera preferible, estos grupos contienen de 0 a 5 átomos de nitrógeno, de 0 a 2 átomos de azufre y de 0 a 2 átomos de oxígeno. Más preferiblemente, estos grupos contienen de 0 a 3 átomos de nitrógeno, de 0 a 1 átomos de azufre y de 0 a 1 átomos de oxígeno. Los ejemplos de los grupos heterocíclicos incluyen pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno y quinuclidina. Los grupos heterocíclicos preferidos son monocíclicos, aunque pueden estar fusionados o unidos covalentemente a una sistema anular arílico o heteroarílico.

En una realización preferida, los grupos heterocíclicos pueden estar representados por la fórmula (AA) de más abajo:



AA

donde la fórmula (AA) se une a través de una valencia libre a cualquiera de M^1 o M^2 ; M^1 representa O, NR^e , o $S(O)$; M^2 representa CR^iR^j , O, $S(O)$, o NR^e ; l es 0, 1 o 2; j es 1, 2 o 3 y k es 1, 2 o 3, con la condición de que j + k es 3, 4, o 5; y R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 no sustituido o sustituido, alqueno C_2-C_8 no sustituido o sustituido, alquino C_2-C_8 no sustituido o sustituido, $-COR^h$, $-CO_2R^h$, $-CONR^hR^i$, $-NR^hCOR^i$, $-SO_2R^h$, $-SO_2NR^hR^i$, $-NSO_2R^hR^i-NR^hR^i$, $-OR^h$, $-Q^1COR^h$, $-Q^1CO_2R^h$, $-Q^1CONR^hR^i$, $-Q^1NR^hCOR^i$, $-Q^1SO_2R^{2b}$, $-Q^1SO_2NR^hR^i$, $-Q^1NSO_2R^hR^i$, $-Q^1NR^hR^i$, $-Q^1OR^h$, donde Q^1 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alqueno C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 y alquino C_2-C_4 , y R^h y R^i se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_8 , y donde las porciones alifáticas de cada uno de los sustituyentes R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h y R^i están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-OR^n$, $-OC(O)NHR^n$, $-OC(O)NR^nR^o$, $-SH$, $-SR^n$, $-S(O)R^n$, $-S(O)_2R^n$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^n$, $-S(O)_2NR^nR^o$, $-NHS(O)_2R^n$, $-NR^nS(O)_2R^o$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^n$, $-C(O)NR^nR^o$, $-C(O)R^n$, $-NHC(O)R^o$, $-NR^nC(O)R^o$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^nC(O)NH_2$, $-NR^nC(O)NHR^o$, $-NHC(O)NHR^n$, $-NR^nC(O)NR^oR^p$, $-NHC(O)NR^nR^o$, $-CO_2H$, $-CO_2R^n$, $-NHCO_2R^n$, $-NR^nCO_2R^o$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^n$, $-NR^nR^o$, $-NR^nS(O)NH_2$ y $-NR^nS(O)_2NHR^o$, donde R^n , R^o y R^p son independientemente un grupo alquilo C_1-C_8 sustituido.

Adicionalmente, dos cualesquiera de R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g se pueden combinar para formar un sistema anular puentado o espirocíclico.

En una realización preferida, el número de grupos $R^a + R^b + R^c + R^d$ que son diferentes de hidrógeno es 0, 1 o 2. En una realización más preferida, R^a , R^b , R^e , R^d , R^e , R^f , y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 no sustituido o sustituido, $-COR^h$, $-CO_2R^h$, $-CONR^hR^i$, $-NR^hCOR^h$, $-SO_2R^h$, $-SO_2NR^hR^i$, $-NSO_2R^hR^i$, $-NR^hR^i$, y $-OR^h$, donde R^h y R^i se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_8 no sustituido y donde las porciones alifáticas de cada uno de los sustituyentes R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g están sustituidos opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-OR^n$, $-OC(O)NHR^n$, $-OC(O)NR^nR^o$, $-SH$, $-SR^n$, $-S(O)R^o$, $-S(O)_2R^n$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^n$, $-S(O)_2NR^nR^o$, $-NHS(O)_2R^n$, $-NR^nS(O)_2R^o$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^n$, $-C(O)NR^nR^o$, $-C(O)R^n$, $-NHC(O)R^n$, $-NR^nC(O)R^o$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^nC(O)NH_2$, $-NR^nC(O)NHR^o$, $-NHC(O)NHR^n$, $-NR^nC(O)NR^oR^p$, $-NHC(O)NR^nR^o$, $-CO_2H$, $-CO_2R^n$, $-NHCO_2R^n$, $-NR^nCO_2R^o$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^n$, $-NR^nR^o$, $-NR^nS(O)NH_2$ y $-NR^nS(O)_2NHR^o$, donde R^n , R^o y R^p son independientemente un grupo alquilo C_1-C_8 sustituido.

En una realización más preferida, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , y R^g son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 . En otra realización preferida, al menos tres de R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , y R^g son hidrógeno.

"Heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático que contiene al menos un heteroátomo, donde el grupo heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. Sus ejemplos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo o tienilo. Los grupos heteroarilo preferidos son aquellos que tienen al menos un átomo de nitrógeno en el anillo de arilo, tales como quinolinilo, quinoxalinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, indolilo, quinolilo y isoquinolilo. Los sistemas heteroarílicos anulares de 6 miembros preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y similares. Los sistemas heteroarílicos anulares de 5 miembros preferidos incluyen isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo y tiazolilo.

El Heterociclilo y el heteroarilo se pueden unir a cualquier carbono o heteroátomo anulares disponibles. Cada uno de heterociclilo y heteroarilo pueden tener uno o más anillos. Cuando están presentes múltiples anillos, estos pueden fusionarse entre sí o unirse covalentemente. Cada uno de heterociclilo y heteroarilo debe contener al menos un heteroátomo (por lo general de 1 a 5 heteroátomos) seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. De manera preferible, estos grupos contienen de 0 a 5 átomos de nitrógeno, de 0 a 2 átomos de azufre y de 0 a 2 átomos de oxígeno. Más preferiblemente, estos grupos contienen de 0 a 3 átomos de nitrógeno, de 0 a 1 átomos de azufre y de 0 a 1 átomos de oxígeno. Los grupos heterociclilo y heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario. Para los grupos sustituidos, la sustitución puede estar en un carbono o en un heteroátomo. Por ejemplo, cuando la sustitución es oxo ($=O$ o $-O$), el grupo resultante puede tener un carbonilo ($-C(O)-$) o un N-óxido ($-N^+-O^-$).

Los sustituyentes adecuados para alquilo sustituido, alqueno sustituido, y alquino sustituido incluyen halógeno, $-CN$, $-CO_2R$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'R''$, oxo ($=O$ o $-O$), $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NO_2$, $-NR'C(O)R'$, $-NR''C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'S(O)R''$, $-NR'S(O)_2R'''$, $-NR''S(O)NR'R''$, $-NR''S(O)_2NR'R''$, $-SR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'-C(NHR''')=NR'''$, $-SiR'R''R'''$, $-N_3$, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido. El número de posibles sustituyentes oscila de cero a $(2m+1)$, donde m es el número total de átomos de carbono en tal radical.

Los sustituyentes adecuados para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido incluyen halógeno, -CN, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, oxo (=O o -O⁻), $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'''\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$, $-\text{NR}'''\text{S}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'''\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{NHR}'')=\text{NR}'''$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{N}_3$, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido. El número de sustituyentes posibles oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático.

Según se ha utilizado antes, R', R'' y R''' hacen referencia cada uno independientemente a una variedad de grupos incluyendo hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, ariloxialquilo sustituido o no sustituido. Cuando R' y R'' están anclados al mismo átomo de nitrógeno, estos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros (por ejemplo, $-\text{NR}'\text{R}''$ incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo). Además, R' y R'', R'' y R''', o R' y R''' pueden formar, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido.

Dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes de un anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{U}-$, donde T y U son independientemente $-\text{NR}''''$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$ o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula $-\text{A}'-(\text{CH}_2)_r-\text{B}'-$, donde A' y B' son independientemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}''''$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''''$ o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de este modo se puede reemplazar opcionalmente por un enlace doble. Alternativamente, dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula $-(\text{CH}_2)_s-\text{X}-(\text{CH}_2)_t-$, donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es $-\text{O}-$, $-\text{NR}''''$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''''$. R'''' se selecciona entre hidrógeno o alquilo C_1-C_8 no sustituido.

Se pretende que "heteroátomo" incluya oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

El portador, diluyente, o excipiente "Farmacéuticamente aceptable" es un portador, diluyente, o excipiente compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para su receptor.

La "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (p. ej., sales que tienen una seguridad aceptable para mamíferos para un régimen de dosificación dado). Tales sales pueden estar derivadas de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, dependiente de los sustituyentes concretos encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición bases se pueden obtener mediante el contacto de las formas neutras de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Las sales derivadas de bases inorgánicas Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen por ejemplo, aluminio, amonio, calcio, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y cinc. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, incluyendo, por ejemplo, aminas sustituidas, aminas cíclicas y aminas de origen natural, tales como, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente alcalinas, las sales de adición de ácido se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Las sales derivadas de los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glucurónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, músico, naftalenosulfónico, nicotínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico.

También están incluidas las sales de aminoácidos tales como, por ejemplo, arginato, y las sales de ácidos orgánicos como, por ejemplo, los ácidos glucurónico o galacturónico (véase, por ejemplo, Berge, S.M. et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19). Algunos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto alcalinas como ácidas que permiten convertir los compuestos en sales de adición de ácido o de base.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y

aislando el compuesto parental de la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas salinas en algunas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por otra parte las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto para los fines de la presente invención.

5 "Su sal" hace referencia a un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido se reemplaza por un catión, tal como, por ejemplo, un catión metálico o un catión orgánico. Preferiblemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, si bien esto no se requiere para las sales de compuestos intermedios que no se pretende administrar a un paciente.

10 Además de las formas salinas, la presente invención proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria son los compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un parche transdérmico de tipo reservorio con una enzima o reactivo químico adecuados.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" hace referencia a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesite tratamiento.

20 "Tratar" o "tratamiento" según se utiliza en la presente memoria hace referencia al hecho de tratar o al tratamiento de una enfermedad o afección médica (tal como una infección viral, bacteriana o fúngica u otra enfermedad infecciosa, así como afecciones autoinmunitarias o inflamatorias) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano o un animal de compañía) que incluye:

25 la mejora de la enfermedad o afección médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;

la supresión de la enfermedad o afección médica, es decir, la ralentización o detención del desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o

el alivio de los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

30 Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, se pretende que tanto las formas solvatadas como las formas no solvatadas estén abarcadas en el alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas (es decir, como polimorfismos). En general, se pretende que todas las formas físicas sean equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

40 Resultará evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención. Algunos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; se pretende que los racematos, los diastereómeros, los isómeros geométricos y los isómeros individuales (p. ej., enantiómeros separados) estén todos abarcados en el alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (H^3), yodo 125 (I^{125}) o carbono 14 (C_1^4). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivas o no, estén abarcadas en el alcance de la presente invención.

50 **Compuestos que modulan la Actividad de CCR2**

La presente invención proporciona compuestos que modulan la actividad de CCR2. Los receptores de quimioquinas son proteínas integrantes de la membrana que interactúan con un ligando extracelular, tal como una quimioquina, y median una respuesta celular hacia el ligando, p. ej., la quimiotaxis, el aumento de la concentración de ión calcio intracelular, etc. Por lo tanto, la modulación de una función de un receptor de quimioquinas, p. ej., la interferencia en la interacción receptor de quimioquina-ligando, modulará una respuesta mediada por un receptor de quimioquina, y tratará o prevendrá una afección o enfermedad mediada por un receptor de quimioquina. La modulación de una función de un receptor de quimioquinas incluye tanto la inducción como la inhibición de la función. El tipo de modulación conseguido dependerá de las características del compuesto, es decir, antagonista o agonista completo, parcial o inverso.

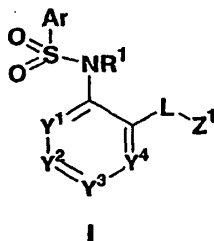
60 Si pretender vincularse a ninguna teoría concreta, se cree que los compuestos proporcionados en la presente memoria interfieren en la interacción entre un receptor de quimioquina y uno o más ligandos cognados. En particular, se cree que los compuestos interfieren en la interacción entre CCR2 y un ligando de CCR2, tal como MCP-1. Los compuestos contemplados por la invención incluyen, pero no están limitados a, los compuestos ilustrativos

proporcionados en la presente memoria y sus sales.

Por ejemplo, los compuestos de esta invención actúan como potentes antagonistas de CCR2, y esta actividad antagónica se ha confirmado adicionalmente en animales en los que se ha sometido a ensayo la inflamación, uno de los rasgos distintivos de las dolencias por CCR2. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente memoria son útiles en composiciones farmacéuticas, métodos para el tratamiento de las enfermedades mediadas por CCR-2, y como controles en análisis para la identificación de antagonistas competitivos de CCR2.

Compuestos

En una realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (I), o sus sales:



Ar es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, -CN, -C(O)R¹⁸, -CO₂R¹⁸, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -OC(O)R¹⁹, -OC(O)NR¹⁸R¹⁹, -NO₂, -NR¹⁸C(O)R¹⁹, -NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸CO₂R¹⁹, -NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, -SR¹⁸, -S(O)R¹⁸, -S(O)₂R¹⁸, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁ no sustituido, y alquilo C₃-C₈ no sustituido;

Y¹ es -CR^{2a}-;

Y² es -CR^{2b}-;

Y³ es -CR^{2c}-;

R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₈ no sustituido;

Y⁴ es -N-;

L es -C(O)-;

Z¹ es fenilo sustituido o no sustituido;

donde

los sustituyentes para alquilo sustituido, alqueno sustituido, y alquino sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O'), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R''R'', -N₃, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical;

los sustituyentes para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O'), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R''R'', -N₃, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático;

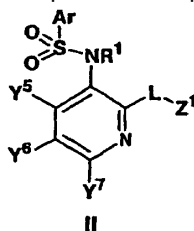
donde

R', R'' y R''' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, y ariloxialquilo; cuando R' y R'' están anclados al mismo átomo de nitrógeno, estos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros; R' y R'', R'' y R''', o R' y R''' pueden formar, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos un anillo de 5, 6, o 7 miembros;

dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes de un anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NR''''-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A'-(CH₂)_r-B'-, donde A' y B' son independientemente -CH₂-, -O-, -NMR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR''''- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3; uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de ese modo se pueden reemplazar opcionalmente por un enlace doble; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son

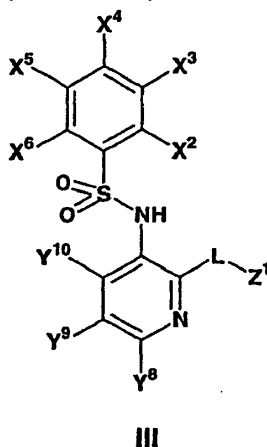
independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR^{'''}-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR[']-, donde R^{'''} se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₈ no sustituido.

En una realización opcional, los compuestos están representados por la fórmula (II), o sus sales:



- 5 La Fórmula II es un ejemplo de Fórmula I.
- Ar, R¹, L y Z¹ se definen como antes.
- 10 Y⁵, Y⁶ y Y⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo C₁-C₈ no sustituido.

En otra realización, los compuestos están representados por la fórmula (III), o sus sales:



- 15 L es -C(O)-;
- Z¹ se selecciona del grupo que consiste en heteroalquilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- X², X³, X⁴, X⁵, y X⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, -CN, -NO₂, -C(O)R¹⁸, -CO₂R¹⁸, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -OR¹⁸, -OC(O)R¹⁹, -OC(O)NR¹⁸R¹⁹, -NO₂, -NR¹⁸C(O)R¹⁹, -NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸CO₂R¹⁹, -NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, -SR¹⁸, -S(O)R¹⁸, -S(O)₂R¹⁸, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- 20 R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- 25 Y⁸, Y⁹ y Y¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR²¹, -CO₂R²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)NR²¹R²², -C(O)NR²¹R²², -C(O)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, NR²¹R²², -NR²¹C(O)R²², -NR²¹C(O)₂R²², -NR²¹S(O)₂R²², -NR²¹C(O)NR²²R²³, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- 30 R²¹, R²² y R²³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- 35 donde
- los sustituyentes para alquilo sustituido, alqueno sustituido, y alquino sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O⁻), -R', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR^{'''}C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR^{'''}S(O)NR'R'', -NR^{'''}S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR^{'''}, -SiR'R''R'', -N₃, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical;
- 40

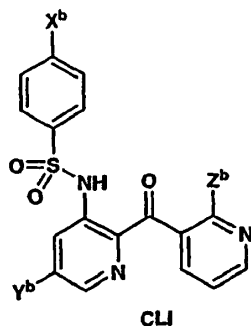
los sustituyentes para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, oxo ($=\text{O}$ o $-\text{O}'$), $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{S}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NHR}'')=\text{NR}''$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{N}_3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático;

donde

R' , R'' y R''' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, y ariloxialquilo; cuando R' y R'' están anclados al mismo átomo de nitrógeno, estos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros; R' y R'' , R'' y R''' , o R' y R''' pueden formar, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos un anillo de 5, 6, o 7 miembros;

dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes de un anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula $-\text{T-C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q\text{-U-}$, donde T y U son independientemente $-\text{NR}''$, $-\text{O-}$, $-\text{CH}_2-$ o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula $-\text{A}'-(\text{CH}_2)_r\text{-B}'$, donde A' y B' son independientemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{O-}$, $-\text{NR}''$, $-\text{S-}$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''$ o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3; uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de ese modo se pueden remplazar opcionalmente por un enlace doble; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula $-(\text{CH}_2)_s\text{-X}-(\text{CH}_2)_t-$, donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es $-\text{O-}$, $-\text{NR}''$, $-\text{S-}$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''$, donde R''' se selecciona entre hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ no sustituido.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (CLI) o una de sus sales:



donde

X^b se selecciona del grupo que consiste en $-\text{OR}^{24a}$, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido;

R^{24a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; e Y^b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{27a}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{27a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27a}\text{R}^{28a}$, $-\text{OR}^{27a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{27a}\text{R}^{28a}$, $-\text{SR}^{27a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{27a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{27a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{27a}\text{R}^{28a}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{27a}\text{R}^{28a}$, $-\text{NR}^{27a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{28a}$, $-\text{NR}^{27a}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{28a}$, $-\text{NR}^{27a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{28a}$, $-\text{NR}^{27a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{28a}\text{R}^{29a}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R^{27a} , R^{28a} y R^{29a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y R^{27a} y R^{28a} , R^{28a} y R^{29a} o R^{27a} y R^{29a} pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido;

Z^b se selecciona del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido;

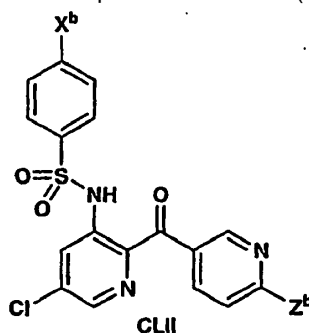
donde

los sustituyentes para alquilo sustituido, alquenilo sustituido, y alquinilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, oxo ($=\text{O}$ o $-\text{O}'$), $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{S}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NHR}'')=\text{NR}''$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{N}_3$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero a $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical;

los sustituyentes para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, oxo ($=\text{O}$ o $-\text{O}'$), $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{S}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NHR}'')=\text{NR}''$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{N}_3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero a $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical;

C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático; donde R', R'' y R''' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, y ariloxialquilo; cuando R' y R'' están anclados al mismo átomo de nitrógeno, estos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros; R' y R'', R'' y R''', o R' y R''' pueden formar, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos un anillo de 5, 6, o 7 miembros; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes de un anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NMR''''-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A'-(CH₂)_r-B'-, donde A' y B' son independientemente -CH₂-, -O-, -NR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR''''- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3; uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de ese modo se pueden reemplazar opcionalmente por un enlace doble; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NMR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR'''-, donde R'''' se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₈ no sustituido.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (CLII) o una de sus sales:



donde

X^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^{24a}, y alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido;

R^{24a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y

Z^b es -OR^{30a},

R^{30a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido;

donde

los sustituyentes para alquilo sustituido, alqueno sustituido, y alquino sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'(O)₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R'R''', -N₃, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical;

los sustituyentes para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NH'')=NR'', -SiR'R'R''', -N₃, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático;

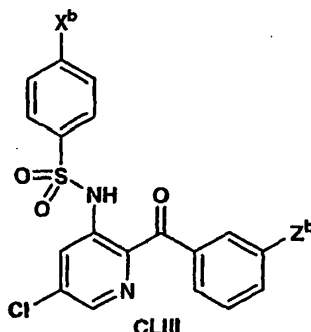
donde

R', R'' y R''' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, y ariloxialquilo; cuando R' y R'' están anclados al mismo átomo de nitrógeno, estos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros; R' y R'', R'' y R''', o R' y R''' pueden formar, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos un anillo de 5, 6, o 7 miembros;

dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes de un anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NMR''''-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A'-(CH₂)_r-B'-, donde A' y B' son independientemente -CH₂-, -O-, -NMR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR''''- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3; uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de ese modo se pueden reemplazar opcionalmente por un enlace doble; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son

independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR^{'''}-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR[']-, donde R^{'''} se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₈ no sustituido.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (CLIII) o una de sus sales:



5 donde
 X^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^{24a}, y alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido;
 R^{24a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈
 10 sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo
 de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y
 Z^b es halógeno;

donde

los sustituyentes para alquilo sustituido, alqueno sustituido, y alquino sustituido se seleccionan entre halógeno, -
 15 CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -
 NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -
 S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR''', -SiR'R''R''', -N₃, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y
 heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el
 número total de átomos de carbono en tal radical;

los sustituyentes para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -
 20 CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'',
 -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -
 S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR''', -SiR'R''R''', -N₃, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀,
 heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de
 cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático;

donde

R', R'' y R''' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heteroarilo,
 heterociclilo, arilalquilo, y ariloxialquilo; cuando R' y R'' están anclados al mismo átomo de nitrógeno, estos se
 pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros; R' y R'', R'' y R''', o R' y
 R''' pueden formar, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos un anillo de 5, 6, o 7 miembros;

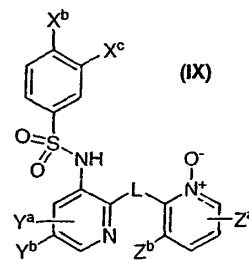
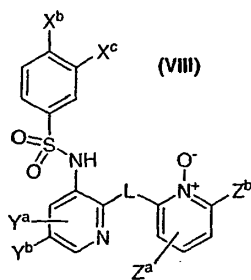
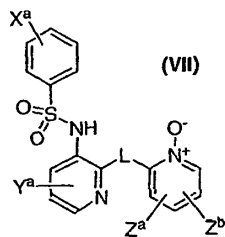
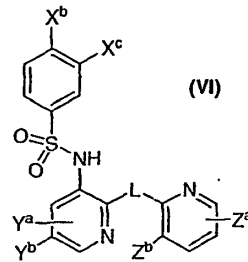
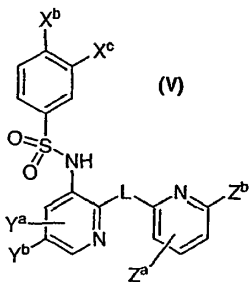
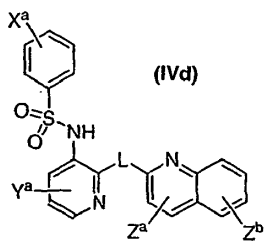
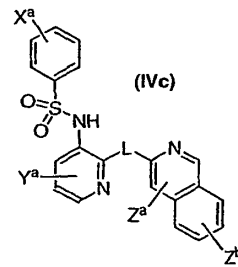
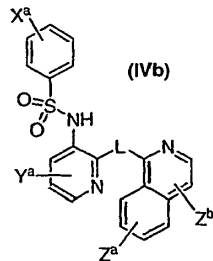
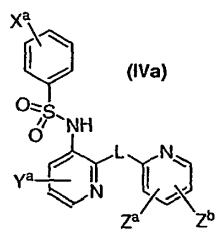
dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes de un anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar
 30 opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NMR''''-, -O-,
 -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del
 anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A'-(CH₂)_r-B'-, donde
 A' y B' son independientemente -CH₂-, -O-, -NR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR''''- o un enlace sencillo, y r es un
 35 número entero de 1 a 3; uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de ese modo se pueden remplazar
 opcionalmente por un enlace doble; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o
 heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son
 independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NMR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR''''-, donde R'''' se
 40 selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₈ no sustituido.

Compuesto Conocido

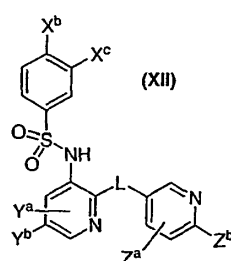
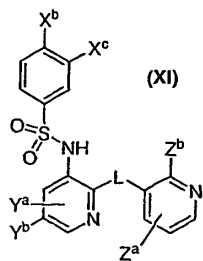
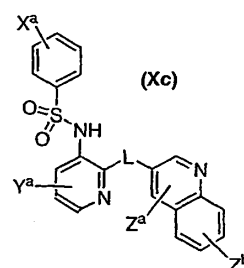
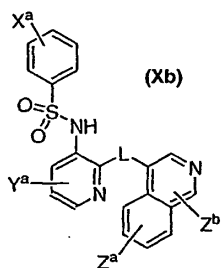
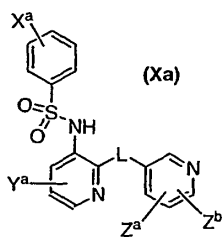
El compuesto de fórmula (I) donde Ar es para-isopropoxi fenilo, R¹ es hidrógeno, Y¹, Y² y Y³ son cada uno -CH-, Y⁴
 45 es N, L es C=O, y Z¹ es fenilo, (N-(2-benzoil-piridin-3-il)-4-isopropoxi-bencenosulfonamida) es conocido, pero no
 como antagonista de CCR2.

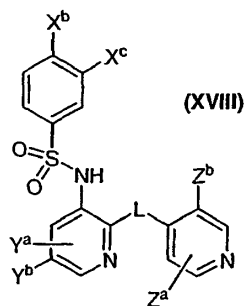
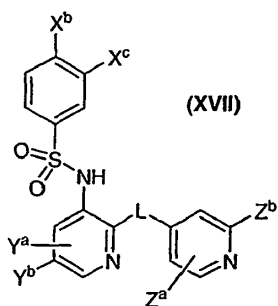
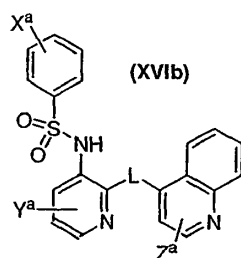
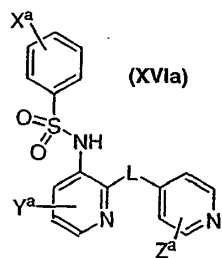
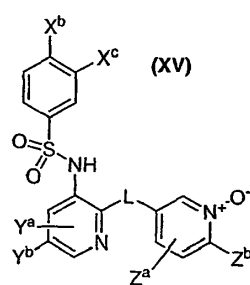
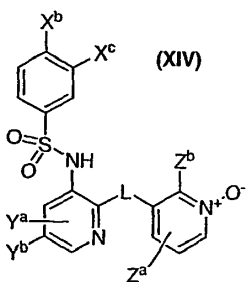
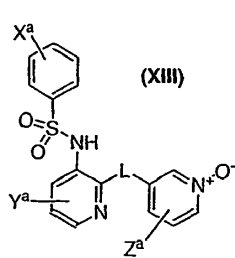
Compuestos Preferidos

En algunas realizaciones preferidas, los compuestos pueden estar representados por las siguientes fórmulas, o sus
 50 sales:

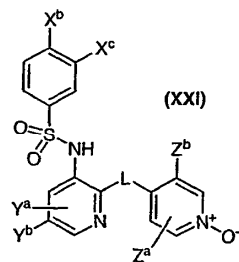
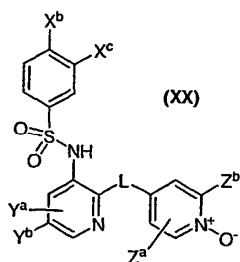
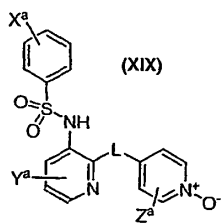


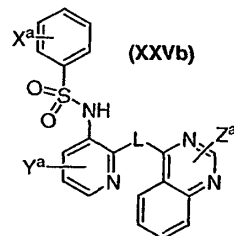
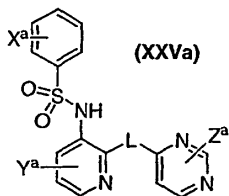
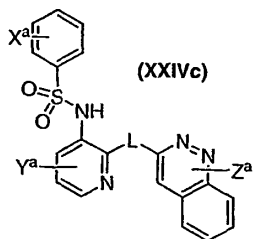
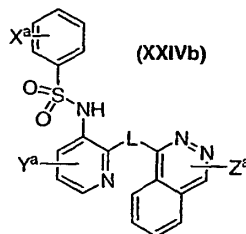
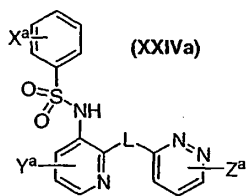
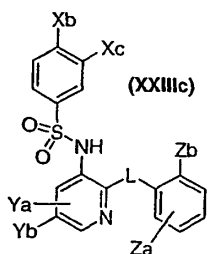
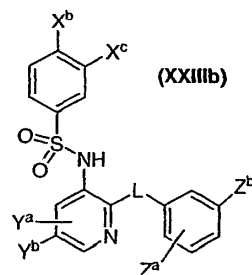
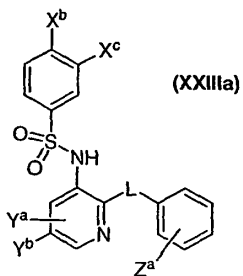
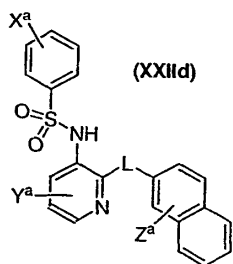
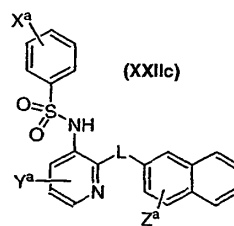
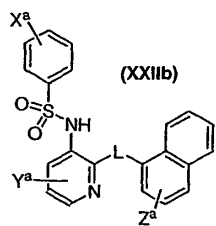
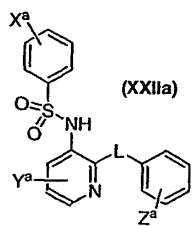
5

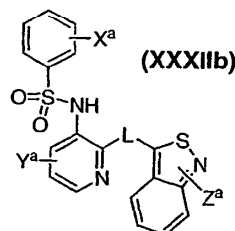
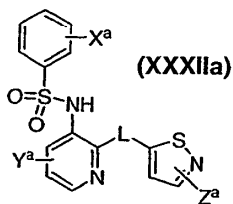
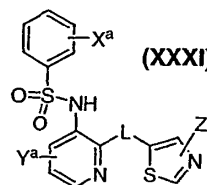
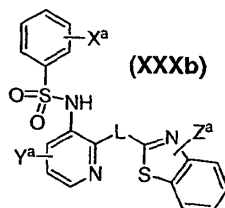
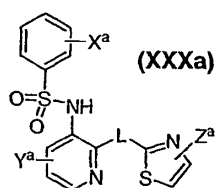
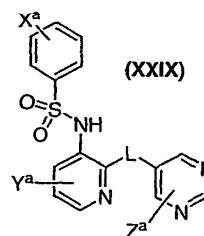
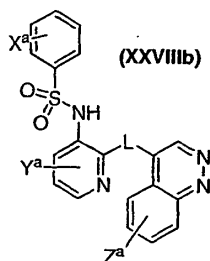
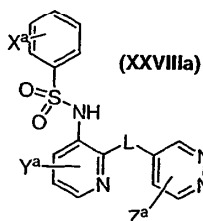
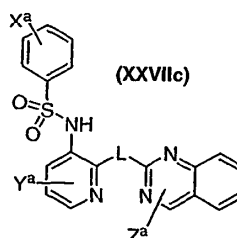
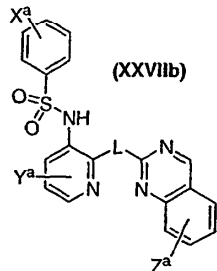
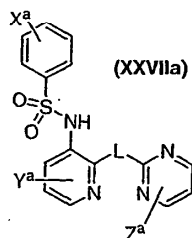
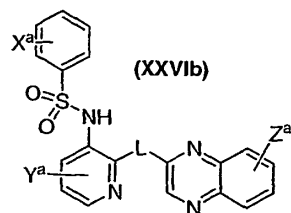
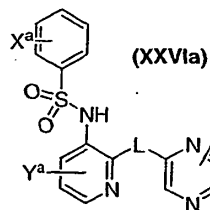


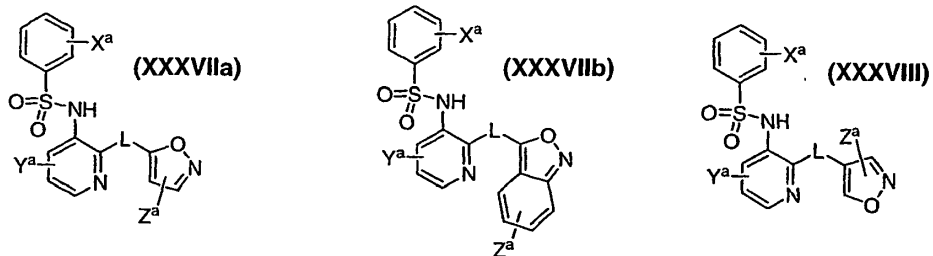
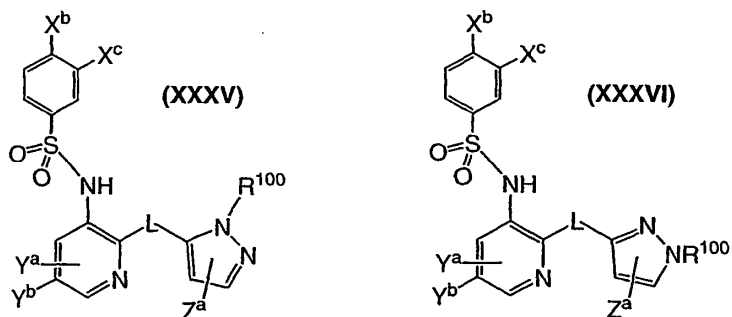
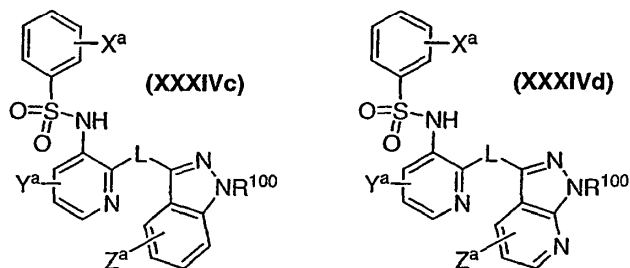
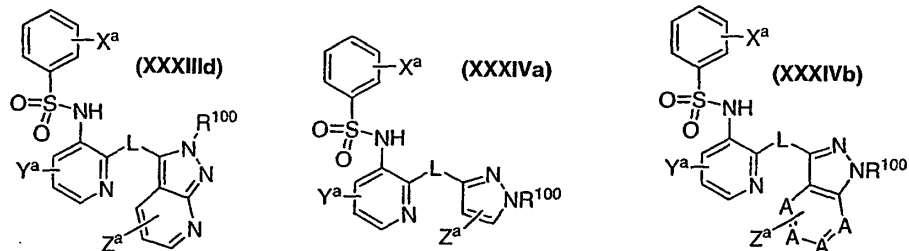
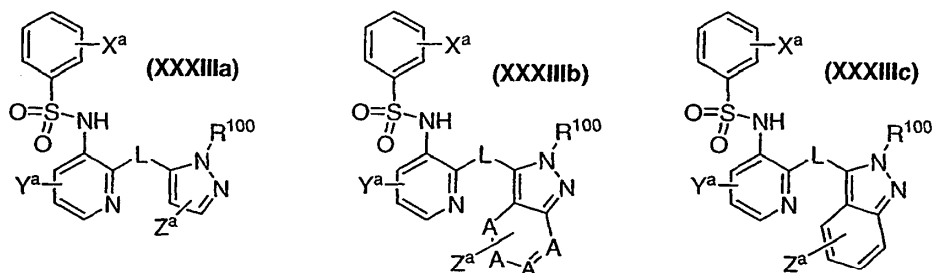


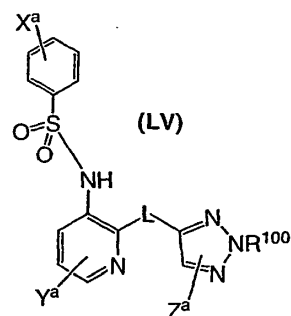
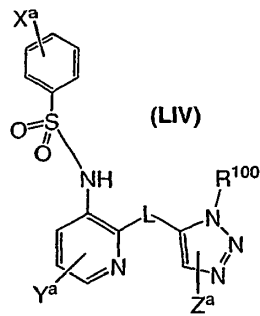
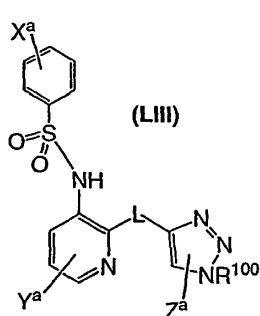
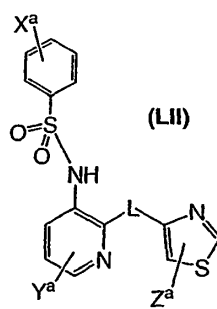
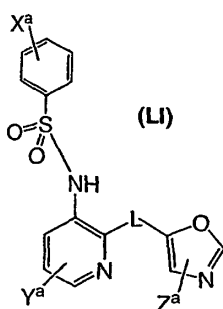
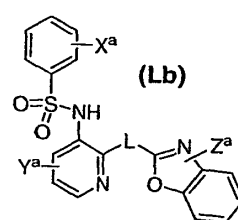
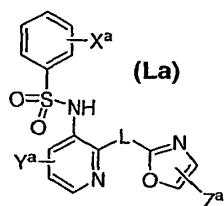
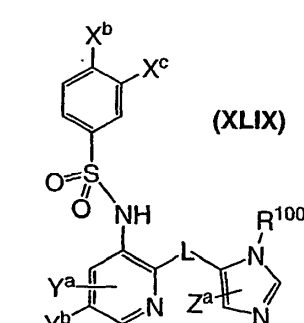
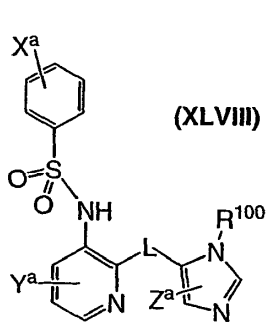
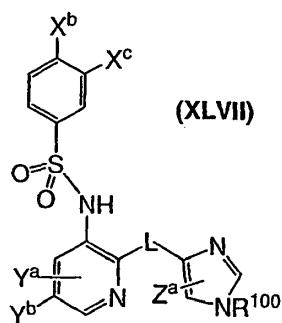
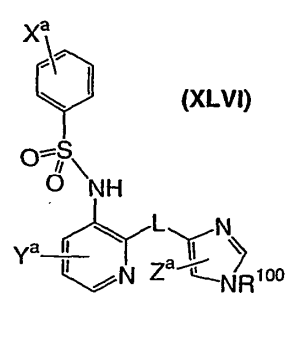
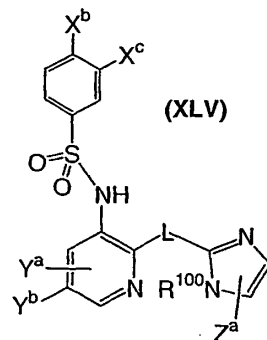
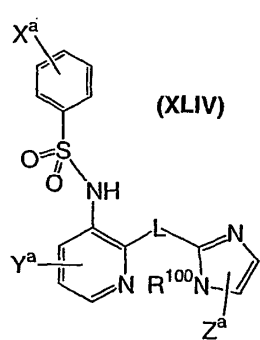
5

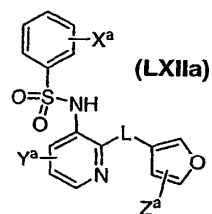
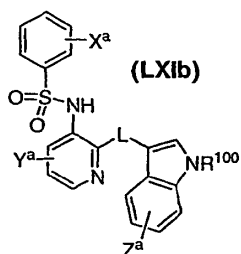
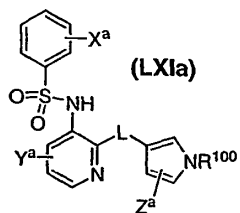
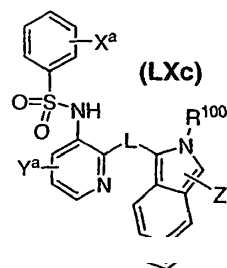
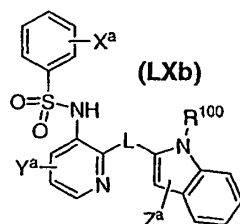
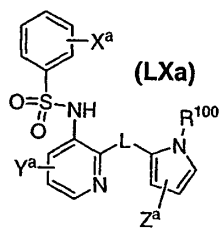
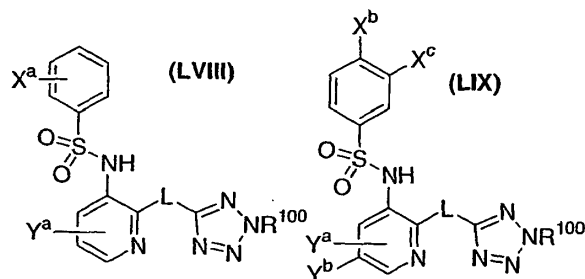
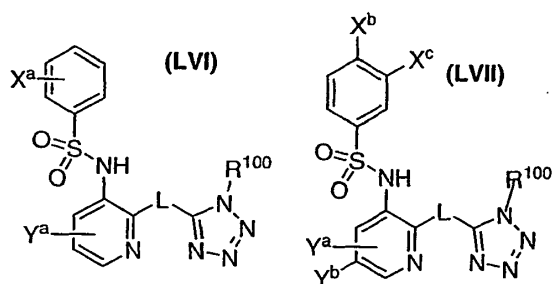


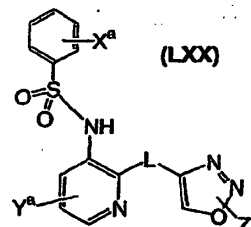
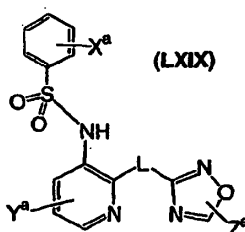
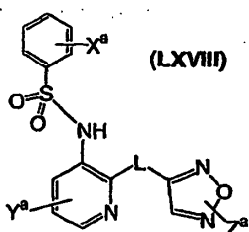
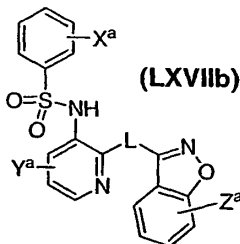
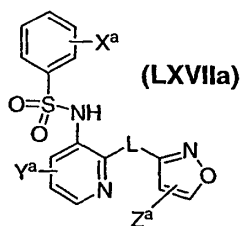
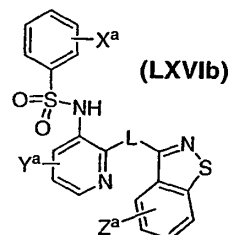
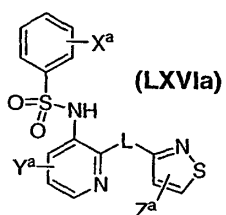
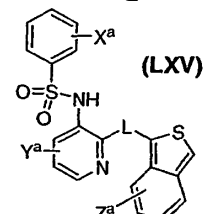
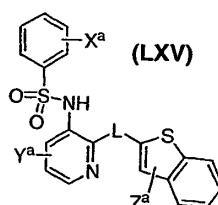
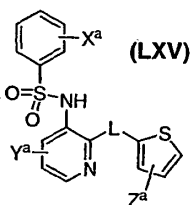
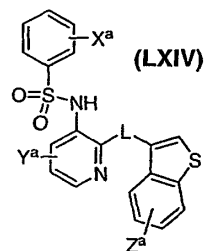
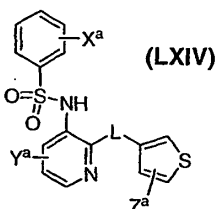
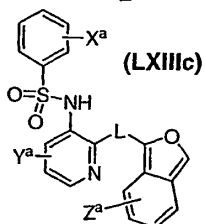
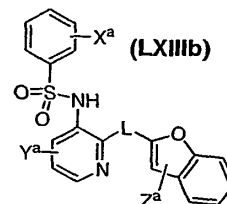
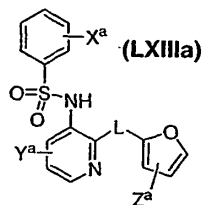
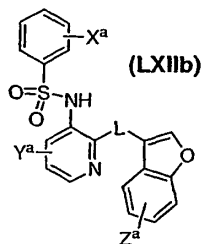


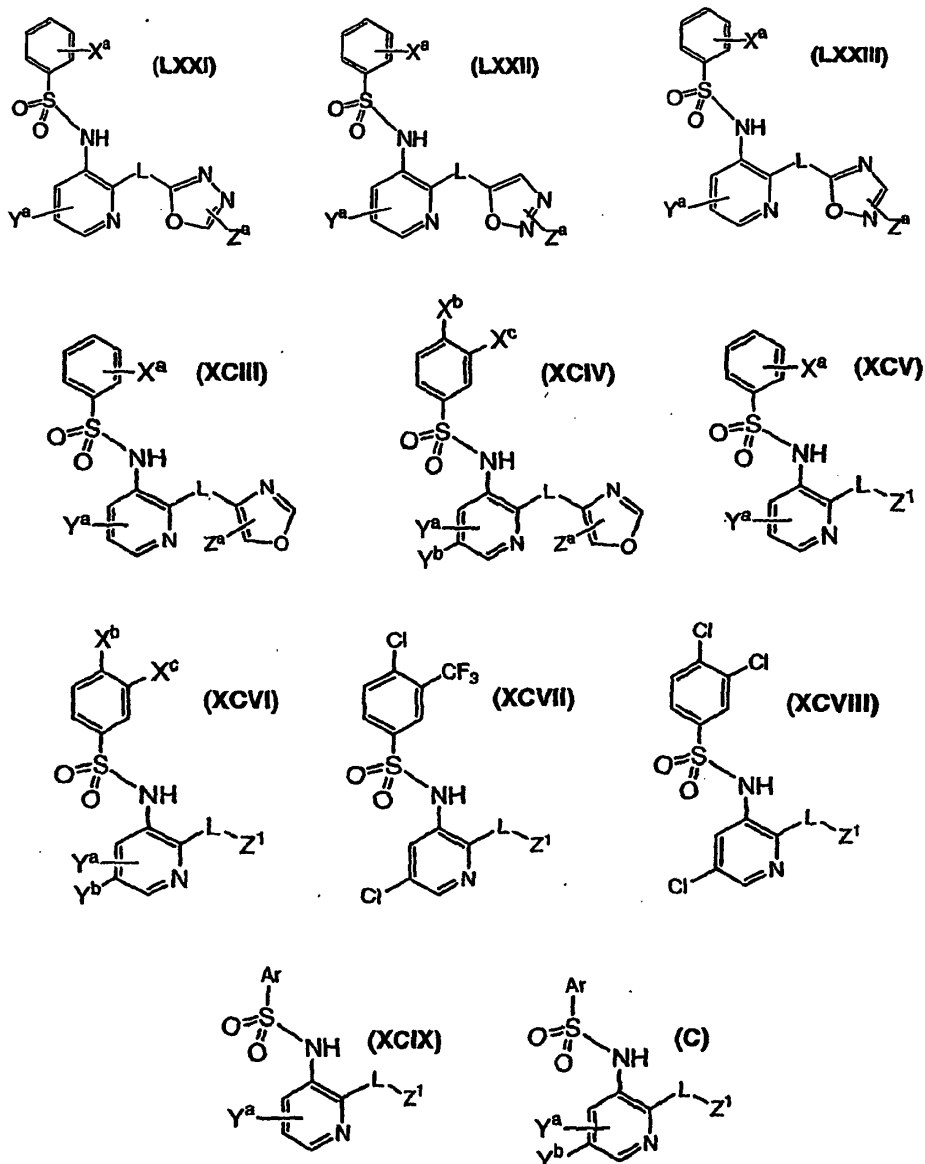












10 En las siguientes descripciones y realizaciones, las referencias a los sustituyentes específicos solo corresponden a los números de fórmula en los que están presentes o aparecen esos sustituyentes específicos.

En cada una de las fórmulas (IV a C), Ar, L y Z¹ se definen como antes.

15 A se selecciona del grupo que consiste en -CH-, -CZ¹⁶-, -N-, y -N⁺(O)⁻;
 cada aparición de Z¹⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, -CN, oxo (=O o -O), -NO₂, -OR⁴², -OC(O)R⁴², -CO₂R⁴², -C(O)R⁴², -C(O)NR⁴²R⁴³, -OC(O)NR⁴²R⁴³, -NR⁴²C(O)R⁴³, -NR⁴²C(O)NR⁴³R⁴⁴, -NR⁴²R⁴³, -NR⁴²CO₂R⁴³, -SR⁴², -S(O)R⁴², -S(O)₂R⁴², -S(O)₂NR⁴²R⁴³, -NR⁴²S(O)₂R⁴³, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquil(C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido, y alquil(C₁-C₄)(heteroarilo de 5 a 10 miembros) sustituido o no sustituido;
 20 R⁴², R⁴³ y R⁴⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

25 X^a representa de 0 a 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(O)R²⁴, -CO₂R²⁴, -C(O)NR²⁴R²⁵, -OR²⁴, -OC(O)R²⁴, -OC(O)NR²⁴R²⁵, -SR²⁴, -S(O)R²⁴, -S(O)₂R²⁴, -

- S(O)₂NR²⁴R²⁵, -NO₂, -NR²⁴R²⁵, -NR²⁴C(O)R²⁵, -NR²⁴C(O)₂R²⁵, -NR²⁴S(O)₂R²⁵, -NR²⁴C(O)NR²-R²⁶, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- 5 R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y
- 10 R²⁴ y R²⁵, R²⁵ y R²⁶ o R²⁴ y R²⁶ pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido.
- X^b y X^c se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R^{24a}, -CO₂R^{24a}, -C(O)NR^{24a}R^{25a}, -OR^{24a}, -OC(O)R^{24a}, -OC(O)NR^{24a}R^{25a}, -SR^{24a}, -S(O)R^{24a}, -S(O)₂R^{24a}, -S(O)₂NR^{24a}R^{25a}, -N₂, -NR^{24a}R^{25a}, -NR^{24a}C(O)R^{25a}, -NR^{24a}C(O)₂R^{25a}, -NR^{24a}S(O)₂R^{25a}, -NR^{24a}C(O)NR^{25a}R^{25a}, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- 15 R^{24a}, R^{25a} y R^{26a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y
- 20 R^{24a} y R^{25a}, R^{25a} y R^{26a} o R^{24a} y R^{26a} pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido.
- Y^a representa 0 a 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(O)R²⁷, -CO₂R²⁷, -C(O)NR²⁷R²⁸, -OR²⁷, -OC(O)R²⁷, -OC(O)NR²⁷R²⁸, -SR²⁷, -S(O)R²⁷, -S(O)₂R²⁷, -S(O)₂NR²⁷R²⁸, -NO₂, -NR²⁷R²⁸, -NR²⁷C(O)R²⁸, -NR²⁷C(O)₂R²⁸, -NR²⁷S(O)₂R²⁸, -NR²⁷C(O)NR²⁸R²⁹, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- 30 R²⁷, R²⁸ y R²⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y
- 35 R²⁷ y R²⁸, R²⁸ y R²⁹ o R²⁷ y R²⁹ pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido.
- Y^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R^{27a}, -CO₂R^{27a}, -C(O)NR^{27a}R^{28a}, -OR^{27a}, -OC(O)R^{27a}, -OC(O)NR^{27a}R^{28a}, -SR^{27a}, -S(O)R^{27a}, -S(O)₂R^{27a}, -S(O)₂NR^{27a}R^{28a}, -NO₂, -NR^{27a}R^{28a}, -NR^{27a}C(O)R^{28a}, -NR^{27a}C(O)₂R^{28a}, -NR^{27a}S(O)R^{28a}, -NR^{27a}C(O)NR^{28a}R^{29a}, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- 40 R^{27a}, R^{28a} y R^{29a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y
- 45 R^{27a} y R^{28a}, R^{28a} y R^{29a} o R^{27a} y R^{29a} pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido.
- Z^a representa 0 a 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(O)R³⁰, -CO₂R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -OC(O)NR³⁰R³¹, -SR³⁰, -S(O)R³⁰, -S(O)₂R³⁰, -S(O)₂NR³⁰R³¹, -NO₂, -NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, -NR³⁰C(O)₂R³¹, -NR³⁰S(O)₂R³¹, -NR³⁰C(O)NR³¹R³², oxo (=O o -O-), alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquil(C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido, y alquil(C₁-C₄)(heteroarilo de 5 a 10 miembros) sustituido o no sustituido;
- 55 R³⁰, R³¹ y R³² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y
- 60 R³⁰ y R³¹, R³¹ y R³² o R³⁰ y R³² pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido.

Z^b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R^{30a}, -CO₂R^{30a}, -C(O)NR^{30a}R^{31a}, -OR^{30a}, -OC(O)R^{30a}, -OC(O)NR^{30a}R^{31a}, -SR^{30a}, -S(O)R^{30a}, -S(O)₂R^{30a}, -S(O)₂NR^{30a}R^{31a}, -NO₂, -NR^{30a}R^{31a}, -NR^{30a}C(O)R^{31a}, -NR^{30a}C(O)₂R^{31a}, -NR^{30a}S(O)₂R^{31a}, -NR^{30a}C(O)NR^{31a}R^{32a}, oxo (=O o -O'), alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquil(C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido, y alquil(C₁-C₄)(heteroarilo de 5 a 10 miembros) sustituido o no sustituido;

R^{30a}, R^{31a} y R^{32a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y R^{30a} y R^{31a}, R^{31a} y R^{32a} o R^{30a} y R^{32a} pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido.

R¹⁰⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, -S(O)R³³, o -S(O)₂R³³, -C(O)R³³, -C(Q)₂R³³;

R³³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

R¹⁰¹ y R¹⁰² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

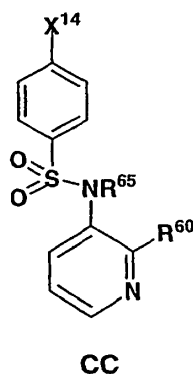
R¹⁰¹ y R¹⁰² puede formar, junto con el nitrógeno, un heterociclilo de 4, 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido .

r es 0, 1, o 2.

Realizaciones Preferidas

En una realización, cualquiera de las fórmulas (I-CIII) es distinta de N-(2-benzoil-piridin-3-il)-4-isopropoxi-bencenosulfonamida.

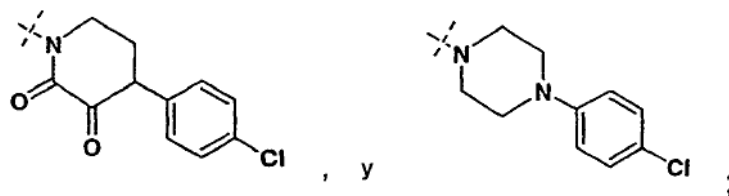
En una realización, cualquiera de las fórmulas (I-CIII), es distinta de la fórmula CC:



donde X¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -NO₂, -OCH₃, -CH₃, -NHC(O)CH₃, y -CH₂CH₂-(fenilo);

R⁶⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, y -SO₂(fenilo) sustituido o no sustituido; y

R⁶⁰ se selecciona del grupo que consiste en -NR⁶¹CH₂CH₂OR⁶², -NR⁶¹CH₂CH₂NR⁶³R⁶⁴, -NR⁶¹CH₂CH₂SR⁶²,



donde R⁶¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y fenilo sustituido o no sustituido;

R^{62} se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido o no sustituido, y alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido; y R^{63} y R^{64} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, $-SO_2$ (fenilo) sustituido o no sustituido, $-C(O)CH_3$, $-C(O)C(O)OH$, y $-C(O)_2C(CH_3)_3$.

Sustituyentes Ar y X Preferidos

En una realización de fórmula (III), al menos uno de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 es distinto de hidrógeno; o al menos dos de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 es distinto de hidrógeno.

En una realización de fórmula (III), X^3 es distinto de hidrógeno.

En una realización de fórmula (III), X^4 es distinto de hidrógeno.

En una realización de fórmula (III), X^4 es distinto de isopropoxi.

En una realización de fórmula (III), X^4 es distinto de metilo.

En una realización de fórmula (III), X^3 y X^4 son distintos de hidrógeno.

En una realización de fórmula (III), cuando X^4 es isopropoxi, al menos uno de X^2 , X^3 , X^5 y X^6 es distinto de hidrógeno.

En una realización de fórmula (III), X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{18}$, $-C(O)R^{18}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{18}R^{19}$, alquilo C_1-C_8 no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido.

En una realización de fórmula (III), X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{18}$, $-C(O)R^{18}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{18}R^{19}$, alquilo C_2-C_8 no sustituido, alquilo C_1-C_8 sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido.

En una realización de fórmula (III), X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{18}$ (pero no isopropoxi), $-C(O)R^{18}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{18}R^{19}$, alquilo C_1-C_8 no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido.

En una realización de fórmula (III), X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{18}$ (pero no isopropoxi), $-C(O)R^{18}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{18}R^{19}$, alquilo C_2-C_8 no sustituido, alquilo C_1-C_8 sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido.

En otra realización de fórmula (III), X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{18}$, $-C(O)R^{18}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{18}R^{19}$, alquilo C_1-C_8 no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido; con la condición de que al menos dos de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 son distintos de hidrógeno; o con la condición de que al menos uno de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 es distinto de hidrógeno.

En otra realización de fórmula (III), X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 are-cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{18}$, $-C(O)R^{18}$, $-SO_2R^{18}$, $-NR^{18}R^{19}$, alquilo C_1-C_8 no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido; con la condición de que al menos dos de X^3 , X^4 y X^5 son distintos de hidrógeno; o con la condición de que al menos uno de X^3 , X^4 y X^5 es distinto de hidrógeno.

En una realización opcional de fórmula (III), X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{18}$, $-C(O)R^{18}$, $-SO_2R^{18}$, y $-NR^{18}R^{19}$; con la condición de que al menos tres de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 son distintos de hidrógeno; o con la condición de que al menos dos de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 es distinto de hidrógeno; o con la condición de que al menos uno de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 es distinto de hidrógeno.

En una realización opcional de fórmula (III), X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido,

heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido; con la condición de que al menos tres de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 son distintos de hidrógeno; o con la condición de que al menos dos de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 es distinto de hidrógeno; o con la condición de que al menos uno de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 es distinto de hidrógeno.

5 En una realización de fórmula (III), X^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_3 - C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2 - C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2 - C_8 sustituido o no sustituido, -CN, -C(O)R¹⁸, -CO₂R¹⁸, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -OC(O)R¹⁹, -OC(O)NR¹⁸R¹⁹, -NO₂, -NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸CO₂R¹⁹, -NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, -SR¹⁸, -S(O)R¹⁸, -S(O)₂R¹⁸, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

En una realización de fórmula (III), X^4 se selecciona del grupo que consiste en halógeno y -CH₃, y X^3 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃.

15 En una realización de fórmula (III), cuando X^2 , X^3 , X^5 y X^6 son hidrógeno, X^4 es distinto de -Cl, -NO₂, -OCH₃, -CH₃, -NHC(O)CH₃, o -CH₂CH₂-(fenil).

20 En una realización de las fórmulas (IV - C), X^a representa de 1 a 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_3 - C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2 - C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2 - C_8 sustituido o no sustituido, -CN, -C(O)R¹⁸, -CO₂R¹⁸, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -OC(O)R¹⁹, -OC(O)NR¹⁸R¹⁹, -NO₂, -NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸CO₂R¹⁹, -NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, -SR¹⁸, -S(O)R¹⁸, -S(O)₂R¹⁸, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

25 En una realización de las fórmulas (IV - C), X^a representa de 1 a 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(O)R²⁴, -CO₂R²⁴, -C(O)NR²⁴R²⁵, -OR²⁴, -OC(O)R²⁴, -OC(O)NR²⁴R²⁵, -SR²⁴, -S(O)R²⁴, -S(O)₂R²⁴, -S(O)₂NR²⁴R²⁵, -NO₂, -NR²⁴R²⁵, alquilo C_1 - C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2 - C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2 - C_8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

35 En una realización de las fórmulas (IV - C), X^a representa de 1 a 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(O)R²⁴, -CO₂R²⁴, -C(O)NR²⁴R²⁵, -OR²⁴, -OC(O)R²⁴, -OC(O)NR²⁴R²⁵, -SR²⁴, -S(O)R²⁴, -S(O)₂R²⁴, -S(O)₂NR²⁴R²⁵, -NO₂, alquilo C_1 - C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2 - C_8 sustituido o no sustituido, alquino Z_{2-3} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

40 En una realización de las fórmulas (IV - C), cuando X^a es para alquilo, L es C(O), y Z^1 es fenilo, al menos está presente un sustituyente distinto de X^a .

En una realización de las fórmulas (IV - C), cuando X^a es para isopropoxi, L es C(O), y Z^1 es fenilo, al menos está presente un sustituyente distinto de X^a .

45 En una realización de las fórmulas (IV - C), X^a representa de 1 a 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -OR²⁴, -C(O)R²⁴, -SO₂R²⁴, -NR²⁴R²⁵, alquilo C_1 - C_8 no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido.

50 En una realización de las fórmulas (IV - C), X^a representa de 1 a 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -OR²⁴ (pero no isopropoxi), -C(O)R²⁴, -SO₂R²⁴, -NR²⁴R²⁵, alquilo C_1 - C_8 no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido.

55 En una realización de las fórmulas (IV - C), X^a representa dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -OR²⁴, -C(O)R²⁴, -SO₂R²⁴, -NR²⁴R²⁵, alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido.

60 En una realización de las fórmulas (IV - C), X^a representa dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, metilo, -OCH₃, -OCF₃, y -CF₃.

En una realización de las fórmulas (IV - C), X^a representa de 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, y -CF₃.

- En una realización de las fórmulas (IV - C), al menos uno de X^b y X^c es distinto de hidrógeno.
- En una realización de las fórmulas (IV - C), X^b y X^c se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24a}$, $-\text{O}_2\text{R}^{24a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{OR}^{24a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{24a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{SR}^{24a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{24a}\text{R}^{25a}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.
- En una realización de las fórmulas (IV - C), al menos uno de X^b y X^c se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido.
- En una realización de las fórmulas (IV - C), al menos uno de X^b y X^c se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{24}$ (pero no isopropoxi), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido.
- En otra realización de las fórmulas (IV - C), X^b y X^c son ambos distintos de hidrógeno.
- En otra realización de las fórmulas (IV - C), cuando X^b es isopropoxi, X^c es distinto de hidrógeno.
- En otra realización de las fórmulas (IV - C), cuando X^b es metilo, X^c es distinto de hidrógeno.
- En otra realización de las fórmulas (IV - C), X^b y X^c se seleccionan ambos del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido.
- En otra realización de las fórmulas (IV - C), X^b y X^c , o dos apariciones cualesquiera de X^a que están localizados de manera adyacente entre sí, se pueden unir para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.
- En una realización de las fórmulas (IV - C), al menos uno de X^b y X^c se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, y $-\text{CF}_3$.
- En una realización de las fórmulas (IV - C), X^b y X^c se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, y $-\text{CF}_3$.
- En una realización adicional de las fórmulas (IV - C), uno de X^b , y X^c es halógeno y uno de X^b y X^c se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, y $-\text{CF}_3$.
- En una realización adicional de las fórmulas (IV - C), uno de X^b , y X^c es halógeno y uno de X^b y X^c se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, y $-\text{CF}_3$.
- En una realización adicional de las fórmulas (IV - C), uno de X^b , y X^c es hidrógeno y uno de X^b y X^c se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, y $-\text{CF}_3$.
- En una realización adicional de las fórmulas (IV - C), uno de X^b , y X^c es hidrógeno y uno de X^b y X^c se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, y $-\text{CF}_3$.
- En una realización adicional de las fórmulas (IV - C), X^b se selecciona del grupo que consiste en halógeno y $-\text{CH}_3$, y X^c se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{CF}_3$.
- En una realización adicional de las fórmulas (IV - C), cuando X^c es hidrógeno, X^b representa de 1 a 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{CO}_2\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido.
- En una realización adicional de las fórmulas (IV - C), cuando X^c es hidrógeno, X^b es distinto de $-\text{Cl}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(fenil).
- En una realización adicional de las fórmulas (IV - C), X^a representa 2 sustituyentes, uno de los cuales es halógeno y el otro de los cuales se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, y $-\text{CF}_3$.

En una realización adicional de las fórmulas (IV - C), X^a representa 2 sustituyentes, donde una aparición de X^a es halógeno y una aparición de X^a está localizada en para con respecto al enlace sulfonamido.

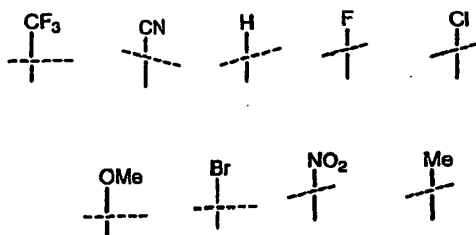
5 En una realización adicional de las fórmulas (IV - C), al menos uno de una aparición de X^a o alternativamente uno de X^b o X^c es -CN.

En otra realización de las fórmulas (IV - C), al menos uno de una aparición de X^a o alternativamente uno de X^b o X^c es halógeno.

10 En una realización adicional de las fórmulas (IV - C), al menos uno de una aparición de X^a o alternativamente uno de X^b o X^c es -CF₃.

En una realización adicional de las fórmulas (IV - C), al menos uno de una aparición de X^a , o uno de X^b y X^c , se selecciona del grupo que consiste en:

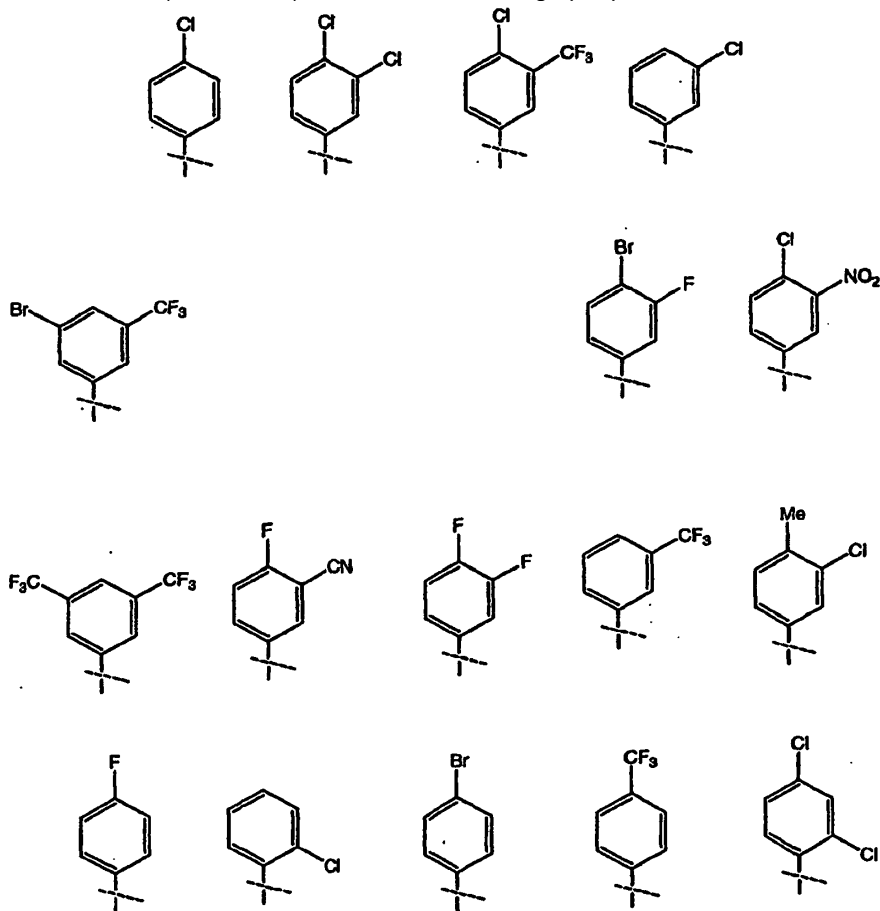
15



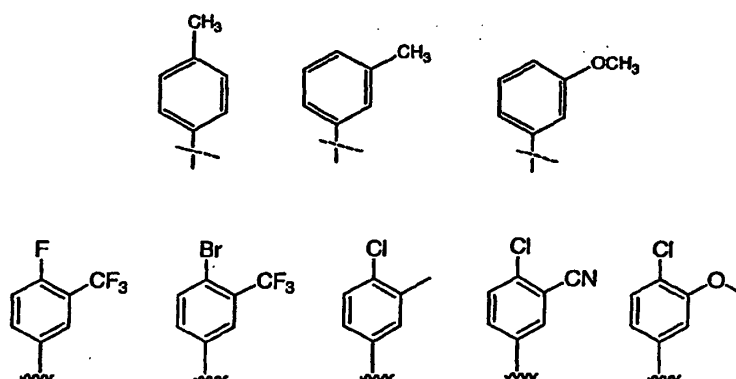
20 En una realización de formulas (I, II, XCV-C), Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido o no sustituido, con la condición de que Ar es distinto de para-isopropoxi fenilo.

En una realización de formulas (I, II, XCV-C), Ar se selecciona del grupo que consiste en:

25



30



Sustituyentes R^1 Preferidos

- 5 En una realización de fórmula (I y II), R^1 es hidrógeno.
- En fórmula (I y II), R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 no sustituido y alquilo C_3 - C_8 no sustituido,
- 10 En una realización de fórmula (I y II), R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 no sustituido y alquilo C_3 - C_8 no sustituido
- En una realización de fórmula (I y II), R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_5 - C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2 - C_6 sustituido o no sustituido, alquino C_2 - C_6 sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- 15 En una realización de fórmula (I y II), R^1 es distinto de hidrógeno, y alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido.

Sustituyentes Y y R^2 Preferidos

- En una realización de fórmula (I), Y^1 , Y^2 y Y^3 son $-CR^{2a}$ -, $-CR^{2b}$ -, y $-CR^{2c}$ - respectivamente, donde R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno hidrógeno.
- 25 En una realización de fórmula (I), Y^1 , Y^2 y Y^3 son $-CR^{2a}$ -, $-CR^{ab}$ -, y $-CR^{2c}$ - respectivamente, donde de 1 a 3 de R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son distintos de hidrógeno.
- En una realización de fórmula (I), Y^1 , Y^2 y Y^3 son $-CR^{2a}$ -, $-CR^{2b}$ -, y $-CR^{2c}$ - respectivamente y R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, y alquilo C_1 - C_8 no sustituido, donde de 1 a 3 de R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son distintos de hidrógeno.
- 30 En una realización de fórmula (I), Y^1 , Y^2 y Y^3 son $-CR^{2a}$ -, $-CR^{2b}$ -, y $-CR^{2c}$ - respectivamente y R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, y bromo, donde de 1 a 2 de R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son distintos de hidrógeno.
- 35 En una realización de fórmula (II), Y^5 , Y^6 , y Y^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo C_1 - C_8 no sustituido, donde de 1 a 2 de Y^5 , Y^6 , y Y^7 son distintos de hidrógeno.
- En una realización de fórmula (II), Y^5 , Y^6 , y Y^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, y bromo, donde de 1 a 2 de Y^5 , Y^6 , y Y^7 son distintos de hidrógeno.
- 40 En otra realización de fórmula (II), al menos uno de Y^5 , Y^6 y Y^7 es distinto de hidrógeno; preferiblemente Y^6 es halógeno.
- 45 En otra realización de fórmula (II), Y^5 y Y^7 son hidrógeno y Y^6 es halógeno.
- En otra realización de fórmula (II), Y^5 y Y^7 son hidrógeno y Y^6 es cloro.
- En una realización de fórmula (III), Y^8 , Y^9 , y Y^{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CO_2R^3$ -, $-OR^3$ -, y alquilo C_1 - C_8 sustituido o no sustituido, donde de 1 a 2 de Y^8 , Y^9 , y Y^{10} son distintos de hidrógeno.
- 50

En una realización de fórmula (III), Y^8 , Y^9 , y Y^{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, y bromo, donde de 1 a 2 de Y^8 , Y^9 , y Y^{10} son distintos de hidrógeno.

5 En una realización de fórmula (III), al menos uno de Y^8 , Y^9 y Y^{10} es distinto de hidrógeno; preferiblemente Y^9 es distinto de hidrógeno.

En otra realización de fórmula (III), al menos dos de Y^8 , Y^9 y Y^{10} son distintos de hidrógeno.

10 En una realización opcional de fórmula (III), Y^8 y Y^{10} son hidrógeno y Y^9 es halógeno.

En una realización opcional de fórmula (III), Y^8 y Y^{10} son hidrógeno y Y^9 es cloro.

En una realización de las fórmulas (IV - C), Y^b o al menos una aparición de Y^a es distinto de hidrógeno.

15 En una realización de las fórmulas (IV - C), Y^a representa cero sustituyentes y Y^b es hidrógeno.

En una realización de las fórmulas (IV - C), Y^a representa cero sustituyentes y Y^b es distinto de hidrógeno.

20 En una realización de las fórmulas (IV - C), Y^b y cada aparición de Y^a se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, $-C(O)R^{27}$, $-OR^{27}$, y alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido.

En una realización de las fórmulas (IV - C), Y^b y cada aparición de Y^a se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, flúor, cloro y bromo.

25 En una realización de las fórmulas (IV - C), Y^b y cada aparición de Y^a se seleccionan del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo.

En una realización de las fórmulas (IV - C), Y^b y cada aparición de Y^a se seleccionan del grupo que consiste en cloro e hidrógeno, donde uno de Y^a e Y^b es hidrógeno y uno de Y^a e Y^b es cloro.

30

Sustituyentes L Preferidos

En fórmula (I-C), L es $-C(O)-$.

Grupos y Sustituyentes Z^1 Preferidos

En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 es fenilo sustituido o no sustituido.

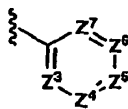
40 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 es fenilo sustituido.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 es heteroarilo sustituido.

45 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 es un heteroarilo sustituido.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 es la siguiente fórmula (CII):



CII

donde:

50 Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 y Z^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $-CZ^{7a}-$, $-N-$, y $-N^+(O)-$; Z^{7a} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-C(O)R^{34a}$, $-CO_2R^{34a}$, $-C(O)NR^{34a}R^{36a}$, $-OR^{34a}$, $-OC(O)R^{34a}$, $-OC(O)NR^{34a}R^{36a}$, $-SR^{34a}$, $-S(O)R^{34a}$, $-S(O)_2R^{34a}$, $-S(O)_2NR^{34a}R^{36a}$, $-NO_2$, $-NR^{34a}R^{35a}$, $-NR^{34a}C(O)R^{35a}$, $-NR^{34a}C(O)_2R^{35a}$, $-NR^{34a}S(O)_2R^{35a}$, $-NR^{34a}C(O)NR^{35a}R^{36a}$, oxo ($=O$ o $-O-$), alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquil(C_1-C_4)-(arilo C_6-C_{10}) sustituido o no sustituido, y alquil(C_1-C_4)(heteroarilo de 5 a 10 miembros) sustituido o no sustituido;

55 R^{34a} , R^{35a} , y R^{36a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_6 sustituido o no

sustituido, alquínilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

En una realización de fórmula (CII), Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son -CH-.

En una realización de fórmula (CII), al menos uno de Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ es -N-, o -N⁺(O)⁻.

En una realización de fórmula (CII), al menos uno de Z³, Z⁴, Z², Z⁶ y Z⁷ es -N⁺(O)⁻.

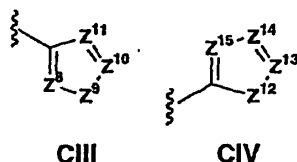
En una realización de fórmula (CII), al menos uno de Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ es -N-.

En una realización de fórmula (CII), Ar es fenilo sustituido o no sustituido y uno de Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ es -N-, o -N⁺(O)⁻.

En una realización de fórmula (CII), Ar es fenilo sustituido o no sustituido, L es -C(O)- y uno de Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ es -N-, o -N⁺(O)⁻.

En una realización de las fórmulas (CI y CII), Ar es fenilo sustituido, L es -C(O)- y uno de Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁸ es -N-, o -N⁺(O)⁻.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ es una de las siguientes fórmulas (CIII y CIV):



donde:

Z⁸, Z¹⁰, Z¹¹, Z¹³, Z¹⁴ y Z¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -CR³⁷-, -N-, y -N⁺(O)⁻;

R³⁷ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(O)R³⁸, -CO₂R^{3a}, -C(O)NR³⁸R³⁹, -OR³⁸, -OC(O)R³⁸, -OC(O)NR³⁸R³⁹, -SR³⁸, -S(O)R³⁹, -S(O)₂R³⁸, -S(O)₂NR³⁸R³⁹, -N^{O2}, -NR³⁸R³⁹, -NR³⁸C(O)R³⁹, -NR³⁸C(O)₂R³⁹, -NR³⁸S(O)₂R³⁹, -NR³⁸C(O)NR³⁹R⁴⁰, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alquénilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquínilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquil(C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido, y alquil(C₁-C₄)(heteroarilo de 5 a 10 miembros) sustituido o no sustituido;

R³⁸, R³⁹, y R⁴⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquénilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquínilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

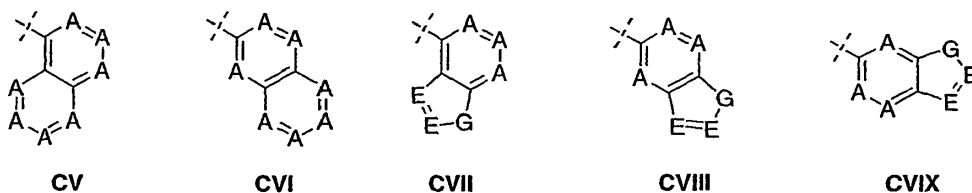
Z⁹ y Z¹² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -NR⁴¹-, y -N⁺(O)⁻;

R⁴¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquénilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquínilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

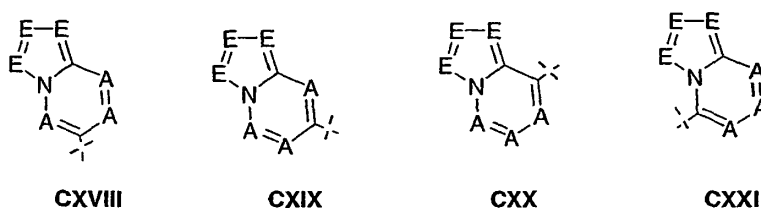
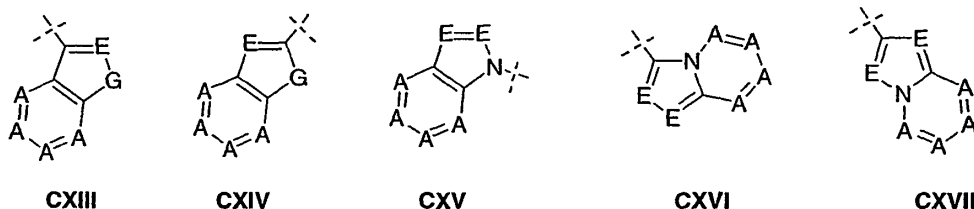
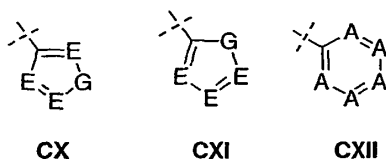
En una realización de las fórmulas (CIII y CIV), uno de Z⁸, Z¹⁰ y Z¹¹ es -N- o -N⁻O⁺ o uno de Z¹³, Z¹⁴ y Z¹⁵ es -N- o -N⁻O⁺.

En una realización de las fórmulas (CIII y CIV), al menos uno de Z⁸, Z¹⁰ y Z¹¹ es -N- o -N⁻O⁺ o uno de Z¹³, Z¹⁴ y Z¹⁵ es -N- o -N⁻O⁺.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ se selecciona entre las fórmulas (CV - CXXI):



50



5

donde,

A se selecciona del grupo que consiste en -CH-, -CZ¹⁶-, -N-, y -N⁺(O)⁻; cada aparición de Z¹⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, -CN, oxo (=O o -O⁻), -NO₂, -OR⁴², -OC(O)R⁴², -CO₂R⁴², -C(O)R⁴², -C(O)NR⁴²R⁴³, -OC(O)NR⁴²R⁴³, -NR⁴²C(O)R⁴³, -NR⁴²C(O)NR⁴³R⁴⁴, -NR⁴²R⁴³, -NR⁴²CO₂R⁴³, -SR⁴², -S(O)R⁴², -S(O)₂R⁴², -S(O)₂NR⁴²R⁴³, -NR⁴²S(O)₂R⁴³, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquil(C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido, y alquil(C₁-C₄)(heteroarilo de 5 a 10 miembros) sustituido o no sustituido;

10

15

R⁴², R⁴³ and R⁴⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

20

E se selecciona del grupo que consiste en -CH-, -CZ¹⁷-, -N-, y -N⁺(O)⁻; cada aparición de Z¹⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, -CN, oxo (=O o -O⁻), -NO₂, -OR⁴⁴, -OC(O)R⁴⁴, -CO₂R⁴⁴, -C(O)R⁴⁴, -C(O)NR⁴⁴R⁴⁵, -OC(O)NR⁴⁴R⁴⁵, -NR⁴⁴C(O)R⁴⁵, -NR⁴⁴C(O)NR⁴⁵R⁴⁶, -NR⁴⁴R⁴⁵, -NR⁴⁴CO₂R⁴⁵, -SR⁴⁴, -S(O)R⁴⁴, -S(O)₂R⁴⁴, -S(O)₂NR⁴⁴R⁴⁵, -NR⁴⁴S(O)₂R⁴⁵, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquil(C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido, y alquil(C₁-C₄)(heteroarilo de 5 a 10 miembros) sustituido o no sustituido;

25

R⁴⁴, R⁴⁵ y R⁴⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

30

G se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, y -NR⁴⁷-;

R⁴⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

35

En una realización de las fórmulas (I- C), Z¹ es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

En una realización de las fórmulas (I- C), Z¹ es heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido.

En una realización de las fórmulas (I- C), Z¹ es heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido.

40

En una realización de las fórmulas (I- C), Z¹ es heteroarilo de 9 o 10 miembros sustituido.

En una realización de las fórmulas (I- C), Z¹ es heteroarilo de 9 o 10 miembros no sustituido.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido, donde un sustituyente está localizado en orto- con respecto a uno de los heteroátomos en el anillo.

5 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno y con 0 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_8 no sustituido o sustituido, oxo ($=O$ o $-O^-$), -CN, $-NO_2$, $-OR^{48}$, $-C(O)R^{48}$, $-C(O)NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(O)R^{49}$, $-NR^{48}R^{49}$, $-SR^{48}$, -S(O) R^{48} , $-S(O)_2R^{48}$, $-SO_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}SO_2R^{49}$, heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros no sustituido o sustituido, alquil(C_1-C_4)-(arilo C_6-C_{10}) sustituido o no sustituido, y alquil(C_1-C_4)(heteroarilo de 5 a 10 miembros) sustituido o no sustituido;
 10 R^{48} y R^{49} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

15 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno y con 0 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, oxo ($=O$ o $-O^-$), $-NO_2$, $-OR^{44}$, $-OC(O)R^{44}$, $-CO_2R^{44}$, $-C(O)R^{44}$, $-C(O)NR^{44}R^{45}$, $-OC(O)NR^{44}R^{45}$, $-NR^{44}C(O)R^{45}$, $-NR^{44}C(O)NR^{45}R^{46}$, $-NR^{44}R^{45}$, $-NR^{44}CO_2R^{45}$, $-SR^{44}$, $-S(O)R^{44}$, $-S(O)_2R^{44}$, $-S(O)_2NR^{44}R^{45}$, $-NR^{44}S(O)_2R^{45}$, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
 20 R^{44} , R^{45} y R^{46} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

25 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno y con 0 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquenilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, $-CO_2R^{44a}$, $-OC(O)NR^{44a}R^{45a}$, $-NR^{44a}C(O)NR^{45a}R^{46a}$, $-NR^{44a}CO_2R^{45a}$ y arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido;
 30 R^{44a} , R^{45a} y R^{46a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

35 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 9 o 10 miembros sustituido o no sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno y con 0 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_8 no sustituido o sustituido, oxo ($=O$ o $-O^-$), -CN, $-NO_2$, $-OR^{48}$, $-C(O)R^{48}$, $-C(O)NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}C(O)R^{49}$, $-NR^{48}R^{49}$, $-SR^{48}$, $-S(O)R^{48}$, $-S(O)_2R^{48}$, $-SO_2NR^{48}R^{49}$, $-NR^{48}SO_2R^{49}$, heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros no sustituido o sustituido, y alquil(C_1-C_4)(heteroarilo de 5 a 10 miembros) sustituido o no sustituido;
 40 R^{48} y R^{49} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

45 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 9 o 10 miembros sustituido o no sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno y con 0 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, -CN, oxo ($=O$ o $-O^-$), $-NO_2$, $-OR^{44}$, $-OC(O)R^{44}$, $-CO_2R^{44}$, $-C(O)R^{44}$, $-C(O)NR^{44}R^{45}$, $-OC(O)NR^{44}R^{45}$, $-NR^{44}C(O)R^{45}$, $-NR^{44}C(O)NR^{45}R^{46}$, $-NR^{44}R^{45}$, $-NR^{44}CO_2R^{45}$, $-SR^{44}$, $-S(O)R^{44}$, $-S(O)_2R^{44}$, $-S(O)_2NR^{44}R^{45}$, $-NR^{44}S(O)_2R^{45}$, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
 50 R^{44} , R^{45} y R^{46} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

55 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 9 o 10 miembros sustituido o no sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno y con 0 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquenilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_8 sustituido o

- no sustituido, $-\text{CO}_2\text{R}^{44a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{44a}\text{R}^{45a}$, $-\text{NR}^{44a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{45a}\text{R}^{46a}$, $-\text{NR}^{44a}\text{CO}_2\text{R}^{45a}$ y arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido;
 R^{44a} , R^{45a} y R^{46a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- 5
- En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 se selecciona del grupo que consiste en piridilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, piridazinilo sustituido o no sustituido, y pirazinilo sustituido o no sustituido, donde los átomos de nitrógeno pueden ser también $-\text{N}^+(\text{O})^-$.
- 10
- En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, donde el grupo heteroarilo contiene solo un nitrógeno.
- 15
- En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, donde el grupo heteroarilo contiene solo un nitrógeno.
- 20
- En una realización de las fórmulas (I-C), Z^1 es heteroarilo de 9 o 10 miembros sustituido o no sustituido, donde el grupo heteroarilo contiene solo un nitrógeno.
- 25
- En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 se selecciona del grupo que consiste en isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, donde cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido.
- 30
- En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 es pirazolilo sustituido con 0 a 3 sustituyentes, imidazolilo sustituido con 0 a 3 sustituyentes, tetrazolilo sustituido con 0 a 3 sustituyentes, u oxazolilo sustituido con 0 a 3 sustituyentes.
- 35
- En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 se selecciona del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo y tienilo, donde cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido.
- 40
- En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 se selecciona del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, isoxazolopiridilo, tiazolopiridilo, isotiazolopiridilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo y tienilo, donde cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido.
- 45
- En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 se selecciona del grupo que consiste en quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, isoxazolopiridilo, tiazolopiridilo, isotiazolopiridilo, piridopiridazinilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, y pteridinilo donde cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido.
- 50
- En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 se selecciona del grupo que consiste en pirazolopiridilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, isoxazolopiridilo, tiazolopiridilo, isotiazolopiridilo, piridopiridazinilo, piridopirimidinilo, y piridopirazinilo donde cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido.
- 55
- En una realización de las fórmulas (I - C), Z^1 se selecciona del grupo que consiste en pirazolopiridilo, isoxazolopiridilo, y isotiazolopiridilo, donde cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido.
- 60
- En una realización de las fórmulas (I - C), cuando Z^1 está sustituido Z^1 puede estar sustituido con cloro, flúor, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ no sustituido o sustituido, oxo ($=\text{O}$ o $-\text{O}^-$), $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OMe}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONMe}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{Me}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{SMe}$, $-\text{S}(\text{O})\text{Me}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$, $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ morfolinilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHMe}$, o $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$.

En una realización de las fórmulas (I-C), cuando Z¹ está sustituido, Z¹ puede estar sustituido con (alquil C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido, alquil(C₁-C₄)(heteroarilo de 5 a 10 miembros) sustituido o no sustituido.

5 En una realización de las fórmulas (I - C), cuando Z¹ está sustituido Z¹ puede estar sustituido con cloro, flúor, metilo, oxo (=O o -O⁻), -CN, -OMe.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ 2-piridilo sustituido o no sustituido.

10 En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ es 2-piridil-N-oxido sustituido o no sustituido.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ es 3-piridilo sustituido o no sustituido.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ es 3-piridil-N-oxido sustituido o no sustituido.

15 En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ es 4-piridilo sustituido o no sustituido.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ es 4-piridil-N-oxido sustituido o no sustituido.

20 En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ es pirazolilo sustituido o no sustituido.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ es imidazolilo sustituido o no sustituido.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ es tetrazolilo sustituido o no sustituido.

25 En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ es oxazolilo sustituido o no sustituido.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ es piridopiridazinilo sustituido o no sustituido.

30 En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ es ftalazinilo sustituido o no sustituido.

En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ es pirazolopiridilo sustituido o no sustituido.

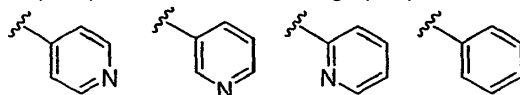
En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ no está sustituido.

35 En una realización de fórmula (I - C), Z¹ está sustituido con -CH₃ o oxo (=O o -O⁻).

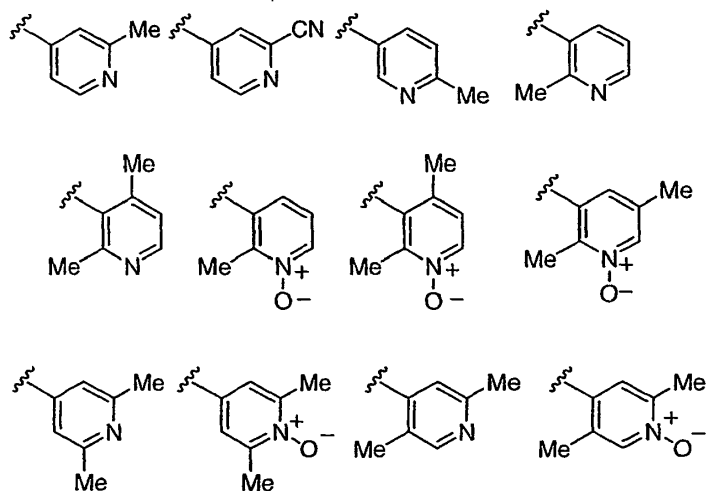
En una realización de fórmula (I - C), Z¹ está sustituido con -CH₃ y oxo (=O o -O⁻).

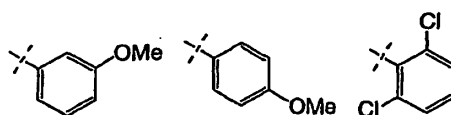
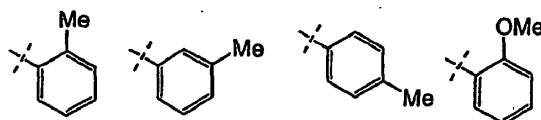
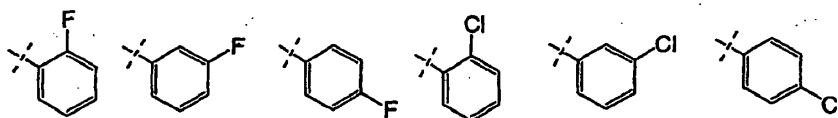
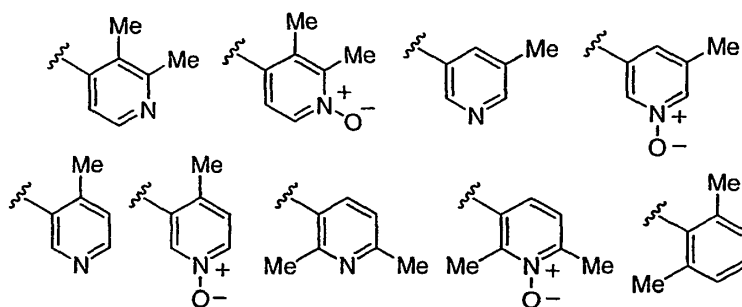
En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ se selecciona del grupo que consiste en:

40



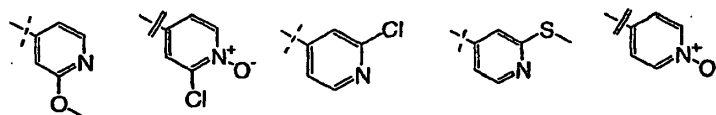
45



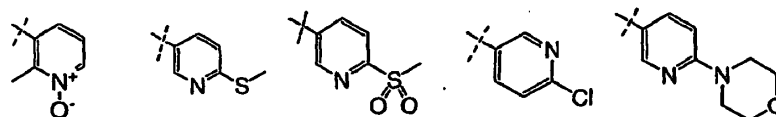
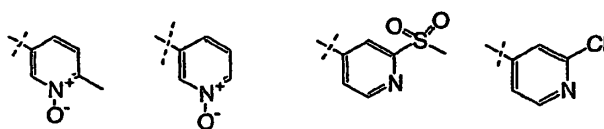


5

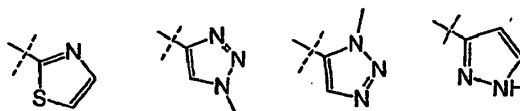
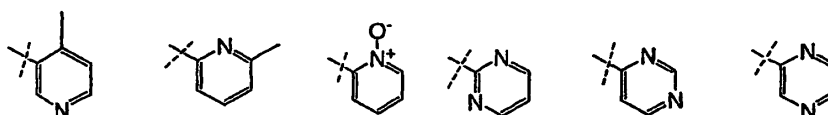
En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ se selecciona del grupo que consiste en:



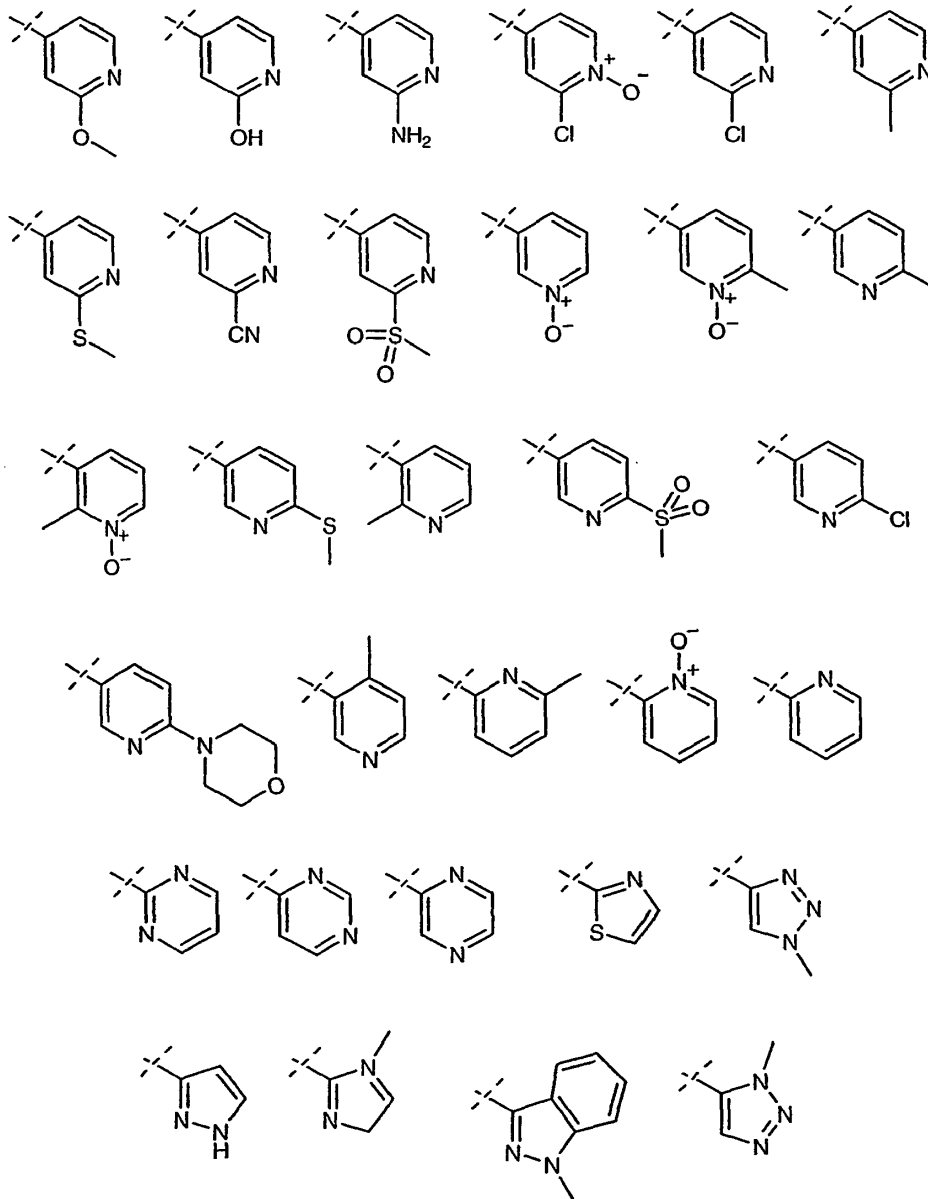
10



15



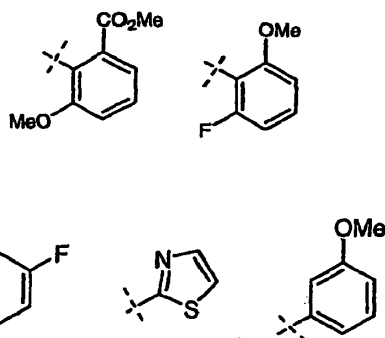
En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ se selecciona del grupo que consiste en:



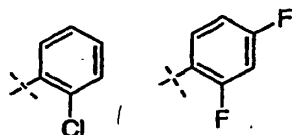
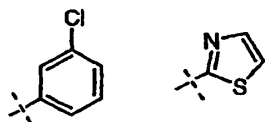
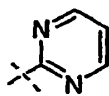
5

10

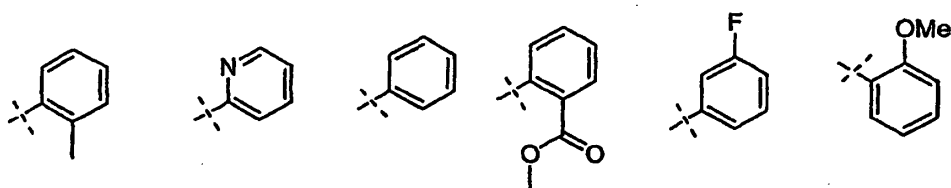
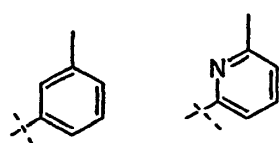
En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ se selecciona del grupo que consiste en:



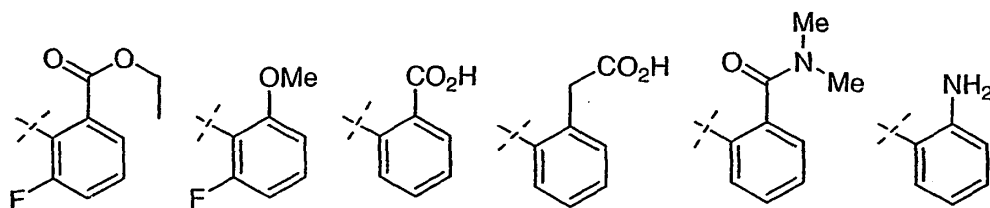
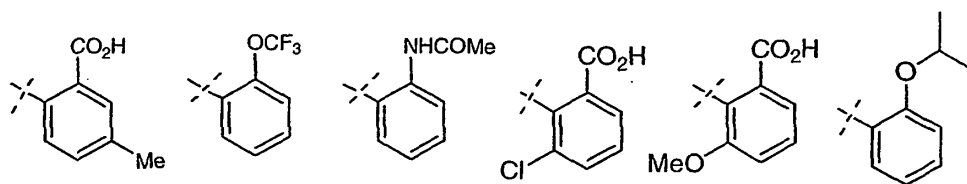
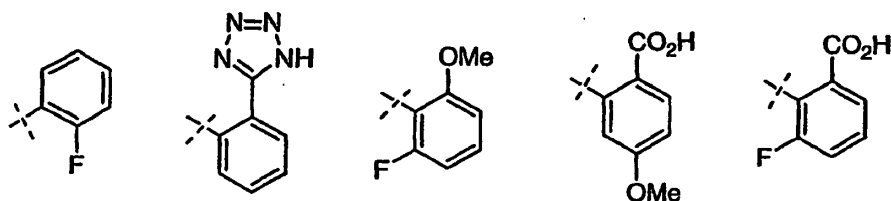
15



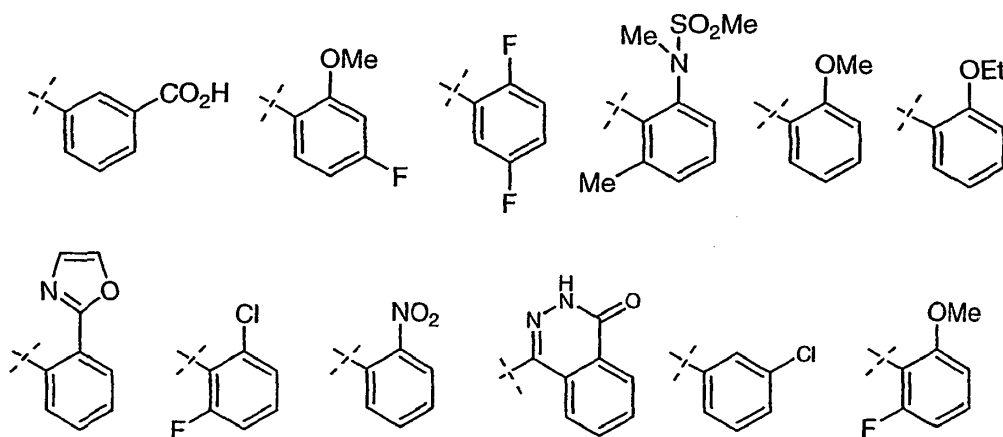
5



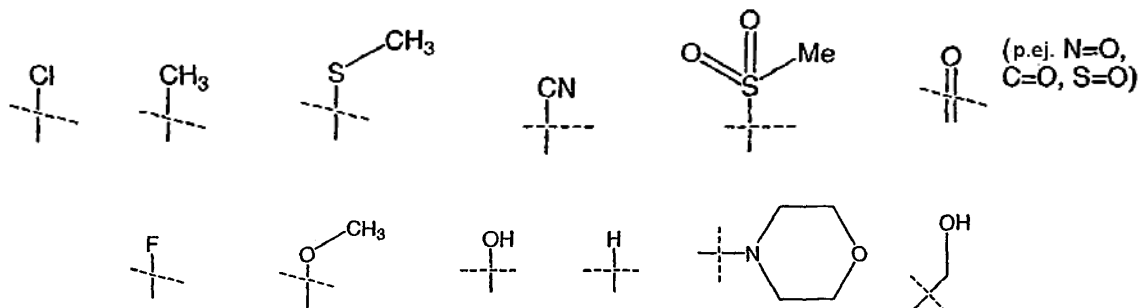
10



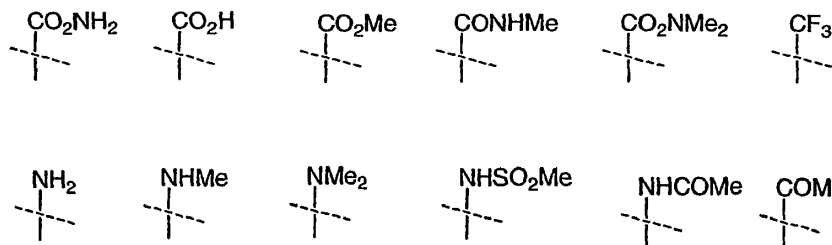
15



5 En una realización de las fórmulas (I - C), Z¹ puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:



10



15 En una realización de fórmula (I - C), Z¹ tiene de 0 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH₃ y oxo (=O o -O-).

20 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^a y / o Z^b está localizado en orto- con respecto a uno de los heteroátomos en el anillo.

25 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^a y Z^b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₈ no sustituido o sustituido, oxo (=O o -O-), -CN, -NO₂, -OR^{50a}, -OC(O)R^{50a}, -C(O)R^{50a}, -C(O)NR^{50a}R^{51a}, -OC(O)NR^{50a}R^{51a}, -NR^{50a}C(O)R^{51a}, -NR^{50a}R⁵¹, -SR⁵⁰, -S(O)R⁵⁰, -S(O)₂R⁵⁰, -SO₂NR⁵⁰R⁵¹, -NR⁵⁰SO₂R⁵¹, heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido, heterocicilo de 4 a 7 miembros no sustituido o sustituido, alquil(C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido, y alquil(C₁-C₄)(heteroarilo de 5 a 10 miembros) sustituido o no sustituido; R⁵⁰ y R⁵¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, heterocicilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

30 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^a y Z^b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, -CN, oxo (=O o -O-), -NO₂, -OR^{50a}, -OC(O)R^{50a}, -CO₂R^{50a}, -C(O)R^{50a}, -C(O)NR^{50a}R^{51a}, -OC(O)NR^{50a}R^{51a}, -NR^{50a}C(O)R^{51a}, -NR^{50a}C(O)NR^{51a}R^{51b}, -NR^{50a}R^{51a}, -NR^{50a}CO₂R^{51a}, -SR^{50a}, -S(O)R^{50a}, -S(O)₂R^{50a}, -S(O)₂NR^{50a}R^{51a}, -NR^{50a}S(O)₂R^{51a}, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o

35

no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquil(C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido, y alquil(C₁-C₄)(heteroarilo de 5 a 10 miembros) sustituido o no sustituido;

5 R^{50a}, R^{51a} y R^{51b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

10 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^a y Z^b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, -CO₂R^{50a}, -OC(O)NR^{50a}R^{51a}, -NR^{50a}C(O)NR^{51a}R^{51b}, -NR^{50a}CO₂R^{51a}, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

15 R^{50a}, R^{51a} y R^{51b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

20 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^a y Z^b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o alquinilo C₂-C₈ sustituido, el alquilo C₁-C₈ sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o alquinilo C₂-C₈ sustituido puede tener de 1 a 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo (=O o -O), -OR⁵², -CO₂R⁵², -C(O)R⁵², -CONR⁵²R⁵³, -NR⁵²C(O)R⁵³, -NR⁵²R⁵³, -SR⁵², -S(O)R⁵², -S(O)₂R⁵², -SO₂NR⁵²R⁵³, -NR⁵²SO₂R⁵³, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido, heterociclilo de 4 a 7 miembros no sustituido o sustituido, alquil(C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido, y alquil(C₁-C₄)(heteroarilo de 5 a 10 miembros) sustituido o no sustituido;

25 R⁵² y R⁵³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

30 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^a y Z^b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en fenilo sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o heterociclilo de 4 a 7 miembros sustituido, el fenilo sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido y heterociclilo de 4 a 7 miembros sustituido pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OR⁵⁶, -CN, -NO₂, oxo (=O o -O), -OC(O)R⁵⁶, -CO₂R⁵⁶, -C(O)R⁵⁶, -CONR⁵⁶R⁵⁷, -NR⁵⁶C(O)R⁵⁷, -NR⁵⁶R⁵⁷, -SR⁵⁶, -S(O)R⁵⁶, -S(O)₂R⁵⁶, -NR⁵⁶SO₂R⁵⁷, heterociclilo de 4 a 7 miembros no sustituido y alquilo C₁-C₈ no sustituido, con la condición de que si el sustituyente sobre el grupo Z¹ es heterocíclico, los sustituyentes sobre este heterociclo no incluyen otro heterociclo;

35 R⁵⁶ y R⁵⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

40 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^a y Z^b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en cloro, flúor, alquilo C₁-C₈ no sustituido o sustituido (particularmente metilo y trifluorometilo), oxo (=O o -O), -CN, -NO₂, -OMe, -C(O)Me, -CONH₂, -CONHMe, -CONMe₂, -NHC(O)Me, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -SMe, -S(O)Me, -S(O)₂Me, -NH₂SO₂Me, morfolinilo, -CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂NH₂, -CH₂NHMe, y -CH₂NMe₂.

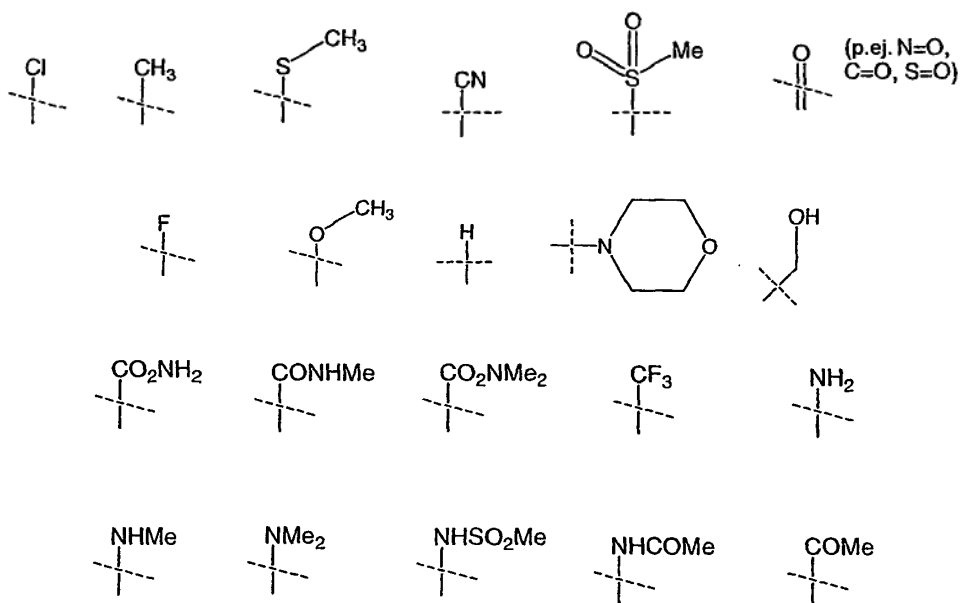
45 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^a y Z^b se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, oxo (=O o -O), -CN, y -OMe.

50 En una realización de las fórmulas (I - C), Z^a y Z^b se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, isopropilo, oxo (=O o -O), -CN, y -OMe.

55 En una realización de las fórmulas (I - C), uno de Z^a y Z^b es hidrógeno y uno de Z^a y Z^b se selecciona del grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, isopropilo, oxo (=O o -O), -CN, y -OMe.

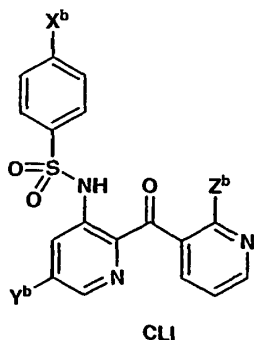
En una realización de las fórmulas (I - C), Z^a y Z^b se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, isopropilo, oxo (=O o -O), -CN, -OMe, -S(O)Me, -SO₂Me, -CO₂H, y -CO₂Me.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I - C) Z^a y Z^b se seleccionan entre el grupo que consiste en:

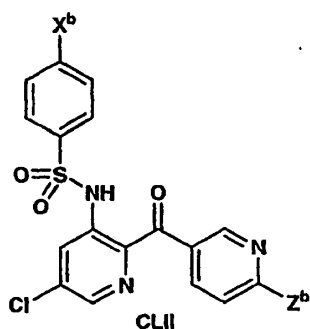


5

En una realización opcional, los compuestos están representados por la fórmula (CLI), o sus sales:



- 10 X^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^{24a}$, y alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido; R^{24a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- 15 Y^b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-C(O)R^{27a}$, $-CO_2R^{27a}$, $-C(O)NR^{27a}R^{28a}$, $-OR^{27a}$, $-OC(O)R^{27a}$, $-OC(O)NR^{27a}R^{28a}$, $-SR^{27a}$, $-S(O)R^{27a}$, $-S(O)_2R^{27a}$, $-S(O)_2NR^{27a}R^{28a}$, $-NO_2$, $-NR^{27a}R^{28a}$, $-NR^{27a}C(O)R^{28a}$, $-NR^{27a}C(O)_2R^{28a}$, $-NR^{27a}S(O)_2R^{28a}$, $-NR^{27a}C(O)NR^{28a}R^{29a}$, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; R^{27a} , R^{28a} y R^{29a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y R^{27a} y R^{28a} , R^{28a} y R^{29a} o R^{27a} y R^{29a} pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido;
- 20 Z^b se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido.
- 25 En una realización de fórmula (CLI), Y^b es halógeno.
En una realización de fórmula (CLI), Y^b es Cl.
- En una realización de fórmula (CLI), X^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^{24a}$, y alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido; y Z^b se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido.
- 30 En una realización opcional, los compuestos están representados por la fórmula (CLII), o sus sales:

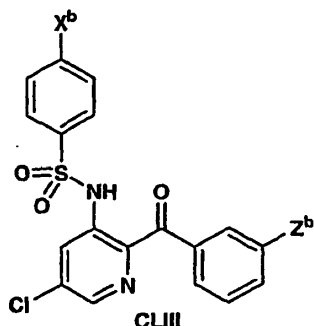


X^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^{24a}$, y alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido; R^{24a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

Z^b es $-OR^{30a}$, R^{30a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido.

En una realización de fórmula (CLII), X^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^{24a}$, y alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido; y Z^b es $-OR^{30a}$, donde R^{30a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido.

En una realización opcional, los compuestos están representados por la fórmula (CLIII), o sus sales:



X^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^{24a}$, y alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido; R^{24a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

Z^b es halógeno.

En una realización de fórmula (CLIII), X^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^{24a}$ y alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido; y Z^b es halógeno. De manera preferible Z^b es flúor.

En una realización de las fórmulas (CLII-CLIII), X^b es $-OR^{24a}$.

En una realización de las fórmulas (CLII-CLIII), X^b es OR^{24a} ; y R^{24a} es alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido.

En una realización de las fórmulas (CLII-CLIII), X^b es $-OR^{29a}$; y R^{29a} es alquilo C_1-C_8 sustituido.

En una realización de las fórmulas (CLII-CLIII), x^b es isopropoxi.

En una realización de las fórmulas (CLII-CLIII), X^b es alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido.

En una realización de las fórmulas (CLII-CLIII), X^b es alquilo C_1-C_8 sustituido o alquilo C_2-C_8 no sustituido.

En una realización de las fórmulas (CLII-CLIII), X^b es alquilo C_1-C_8 sustituido.

En una realización de las fórmulas (CLII-CLIII), X^b es alquilo C_2-C_8 no sustituido.

En una realización de las fórmulas (CLII-CLIII), X^b es terc-butilo.

En una realización de fórmula (CLII), Z^b es alquilo C_1-C_8 no sustituido.

En una realización de fórmula (CLII), Z^b es metilo.

En una realización de fórmula (CLII), Z^b es $-OR^{30a}$, donde R^{30a} es alquilo C_1-C_8 no sustituido.

En una realización de fórmula (CLII), Z^b es $-OR^{30a}$, donde R^{30a} es alquilo C_1-C_8 sustituido.

En una realización de fórmula (CLII), Z^b es hidroxilo.

En una realización de fórmula (CLII), Z^b es metoxi.

En una realización de fórmula (CLIII), Z^b es flúor.

En una realización de fórmula (CLIII), Z^b es cloro.

En una realización de las fórmulas (CLIII), Z^b es bromo.

En una realización de fórmula (CLIII), Z^b es yodo.

5 Composiciones que Modulan CCR2

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones que modulan la actividad de CCR2. Generalmente, las composiciones para la modulación de la actividad de los receptores de quimioquinas en seres humanos y animales comprenderán un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con la invención.

Se pretende que el término "composición" según se utiliza en la presente memoria abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere significar que el portador, diluyente o excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar convenientemente en formas de dosificación unitarias y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando el ingrediente activo uniformemente e íntimamente con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y después, si fuera necesario, formando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de las enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsiones como se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 20020012680, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granuladores y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no revestidos o pueden estar revestidos entéricamente o de otro modo mediante técnicas conocidas para retrasar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de liberación retardada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato glicerilo. También se pueden revestir mediante las técnicas descritas en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para su liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también en forma de cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Adicionalmente, se pueden preparar emulsiones con ingredientes no miscibles con agua tales como aceites y estabilizar con tensioactivos tales como, por ejemplo, mono-diglicéridos o ésteres de PEG.

Las suspensiones acuosas contienen las sustancias activas mezcladas con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes suspensores, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más

agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

5 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los expuestos antes, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

10 Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados se ilustran mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquis, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo haba de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

20 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las soluciones orales se pueden preparar combinándolas, por ejemplo, con ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados que se han mencionado antes. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la disolución de Ringer y la disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados estériles como medio disolvente o suspensor. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales sustancias son manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar a través de liberación ocular por medio de soluciones o pomadas. Aún más, la liberación transdérmica de los compuestos sujeto se puede completar por medio de, por ejemplo, parches iontoforéticos.

35 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones que contienen los compuestos de la presente invención. Según se utiliza en la presente memoria, también se pretende que aplicación tópica incluya el uso de colutorios y gárgaras.

40 Las composiciones farmacéuticas y los métodos pueden comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos como se observa en la presente memoria, tales como los aplicados en el tratamiento de las afecciones patológicas anteriormente mencionadas.

45 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR2.

50 El "sujeto" se define en la presente memoria para que incluya animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

Según se utiliza en la presente memoria, la frase "afección o enfermedad mediada por CCR2" y frases y términos

relacionados hacen referencia a una afección o enfermedad caracterizada por una actividad funcional inapropiada de CCR2, es decir, menor o mayor de la normal. La actividad funcional inapropiada de CCR2 podría originarse como resultado de la expresión de CCR2 en células que normalmente no expresan CCR2, del aumento de expresión de CCR2 (conduciendo, p. ej., a trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunorreguladores) o del descenso de la expresión de CCR2. La actividad funcional inapropiada de CCR2 podría originarse también como resultado de la secreción de MCP-1 por células que normalmente no secretan MCP-1, del aumento de expresión de MCP-1 (conduciendo, p. ej., a trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunorreguladores) o del descenso de la expresión de MCP-1. Una afección o enfermedad mediada por CCR2 puede estar mediada completamente o parcialmente por la actividad funcional inapropiada de CCR2. No obstante, una afección o enfermedad mediada por CCR-2 es aquella en la que la modulación de CCR2 da como resultado algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (p. ej., un antagonista de CCR2 da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). Además, MCP-2, 3 y 4 son también ligandos de CCR2.

Dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar y del estado del sujeto, los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden administrar mediante las rutas de administración oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y se pueden formular, solos o juntos, en formulaciones de dosificación unitaria adecuadas que contienen portadores, coadyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos apropiados convencionales para cada ruta de administración. La presente invención también contempla la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención en una formulación de depósito.

En el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la modulación de los receptores de quimioquinas un nivel de dosificación apropiado será generalmente de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día que se puede administrar en dosis sencillas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de 0,01 a 25 mg/kg por día; más preferiblemente de 0,05 a 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de 0,01 a 25 mg/kg por día, 0,05 a 10 mg/kg por día, o 0,1 a 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, 0,05 a 0,5, 0,5 a 5,0, o 5,0 a 50 mg/kg por día. Para su administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos de ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos de ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se vaya a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una vez o dos veces al día.

Se debe entender, sin embargo, que el nivel de dosificación y frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente concreto puede variar y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, las características hereditarias, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección concreta, y el anfitrión que experimente terapia.

En otras realizaciones adicionales, los métodos están dirigidos al tratamiento de enfermedades alérgicas, donde un compuesto o composición de la invención se administran solos o combinados con un segundo agente terapéutico, donde dicho segundo agente terapéutico es un antihistamínico. Cuando se administran combinados, el facultativo puede administrar una combinación del compuesto o la composición de la presente invención y un segundo agente terapéutico. Asimismo, el compuesto o la composición y el segundo agente terapéutico se pueden administrar sucesivamente, en cualquier orden.

En una realización, la presente invención proporciona una composición que consiste en un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR2.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR2, donde la afección o enfermedad mediada por CCR2 es la aterosclerosis.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR2, donde la afección o enfermedad mediada por CCR2 es la reestenosis.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR2, donde la afección o enfermedad mediada por CCR2 es la esclerosis múltiple.

5 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR2, donde la afección o enfermedad mediada por CCR2 se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad inflamatoria intestinal, la fibrosis renal, la artritis reumatoide, la obesidad y la diabetes no insulino dependiente.

10 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR2, donde la afección o enfermedad mediada por CCR2 se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis pulmonar idiopática y el síndrome de neumonía idiopática.

15 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR2, donde la afección o enfermedad se trata administrando el compuesto mediante la ruta oral, parenteral, rectal, transdérmica, sublingual, nasal o tópica.

20 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR2, donde el compuesto se administra combinado con un agente anti-inflamatorio o analgésico.

25 En una realización, la presente invención proporciona un método in vitro para modular la función de CCR2 en una célula, donde la función de CCR2 en la célula se modula poniendo en contacto la célula con una cantidad que modula CCR2 del compuesto de la presente invención.

30 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR2, donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en la fibrosis pulmonar, el rechazo de trasplantes, la enfermedad de injerto contra anfitrión y el cáncer.

35 En otras realizaciones adicionales, los métodos están dirigidos al tratamiento de la psoriasis donde un compuesto o composición de la invención se utiliza solo o combinado con un segundo agente terapéutico tal como un corticosteroide, un lubricante, un agente queratolítico, un derivado de vitamina D₃, PUVA y antralina.

40 En otras realizaciones, los métodos están dirigidos al tratamiento de la dermatitis atópica utilizando un compuesto o composición de la invención solos o combinados con un segundo agente terapéutico tal como un lubricante y un corticosteroide.

45 En realizaciones adicionales, los métodos están dirigidos al tratamiento del asma utilizando un compuesto o composición de la invención solos o combinados con un segundo agente terapéutico tal como un agonista de β_2 y un corticosteroide.

50 Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tengan utilidades relacionadas para prevenir y tratar la afección o enfermedad de interés, tales como afecciones y enfermedades inflamatorias, incluyendo la enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, y las patologías enumeradas antes. La selección de los agentes apropiados para su uso en las terapias combinadas la puede realizar un experto normal en la técnica. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar sinérgicamente para efectuar el tratamiento o la prevención de los diferentes trastornos. Utilizando este enfoque, se puede ser capaz de lograr la eficacia terapéutica con dosis menores de cada agente, reduciéndose de este modo el potencial de los efectos secundarios adversos.

55 La razón en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis eficaz de cada uno. De este modo, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE, la razón en peso del compuesto de la presente invención con respecto al AINE generalmente oscilará de 1000:1 a 1:1000, preferiblemente de 200:1 a 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos también se encontrarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se debe utilizar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

60 **Preparación de moduladores de CCR 9**

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no limitar, la invención reivindicada.

Adicionalmente, los expertos en la técnica advertirán que las moléculas reivindicadas en esta patente se pueden sintetizar utilizando una diversidad de transformaciones de química orgánica convencionales.

Algunos tipos de reacción generales empleados ampliamente para sintetizar compuestos diana en esta invención se resumen en los ejemplos. Específicamente, se proporcionan los procedimientos genéricos para la formación de sulfonamida, la formación de N-óxido de piridina y la síntesis de 2-aminofenil-arilmetanona a través de enfoques de tipo Friedel-Crafts, pero se describen allí otras varias normalizadas y se emplearon rutinariamente.

Sin pretender ser exhaustivos, las transformaciones orgánicas sintéticas representativas que se pueden utilizar para preparar los compuestos de la invención se incluyen más abajo.

Estas transformaciones representativas incluyen, por ejemplo: manipulaciones de grupos funcionales convencionales; reducciones tales como nitro a amino; oxidaciones de grupos funcionales incluyendo alcoholes y piridinas; sustituciones de arilo vía *IPSO* u otros mecanismos para la introducción de una variedad de grupos incluyendo nitrilo, metilo y halógeno; introducciones y eliminaciones de grupos protectores; formación de Grignard y reacción con un electrófilo; acoplamientos cruzados mediados por metales incluyendo pero no limitados a reacciones de Buckwald, Suzuki y Sonigashira; halogenaciones y otras reacciones de sustitución aromáticas electrófilas; formaciones de sales de diazonio y reacciones de esta especie; eterificaciones; condensaciones ciclativas, deshidrataciones, oxidaciones y reducciones que conducen a grupos heteroarilo; metalaciones y transmetalaciones de arilo y reacción de las especies de arilo-metal resultantes con un electrófilo tal como un cloruro de ácido o una amida de Weinreb; amidaciones; esterificaciones; reacción de sustitución nucleofílica; alquilaciones; acilaciones; formación de sulfonamida; clorosulfonilaciones; e hidrólisis de ésteres e hidrólisis relacionadas.

Algunas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y todas estas variantes de estos compuestos están dentro del alcance de la invención.

En las descripciones de las síntesis que siguen, algunos precursores se obtuvieron de fuentes comerciales. Estas fuentes comerciales incluyen Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals, y GFS Chemicals.

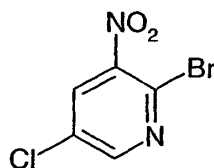
Los compuestos de la invención, incluyendo los enumerados en la tabla de actividades, se pueden elaborar mediante los métodos y enfoques descritos en la sección experimental siguiente, y mediante el uso de transformaciones de química orgánica normalizadas que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

Ejemplos

Los reactivos y disolventes utilizados más abajo se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Los RMN H^1 se registraron en un espectrómetro Varian Mercury a 400 MHz. Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (ancho, ancho; s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de la espectrometría de masas son referidos como la razón de la masa a la carga, seguido de la abundancia relativa de cada ión (entre paréntesis). En las tablas, se hace alusión a un valor m/e sencillo para el ión M+H (o, según se indique, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones isotópicos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI) se realizó en un espectrómetro de masas de electropulverización Hewlett-Packard MSD utilizando la HPLC HP1100 para la liberación de la muestra. Normalmente el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/mL y se infundió 1 microlitro del disolvente de liberación en el espectrómetro de masas, que barrió de 100 a 1500 daltons. Todos los compuestos pudieron ser analizados en el modo ESI positivo, utilizando acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1% como disolvente de liberación. Los compuestos proporcionados más abajo también pudieron ser analizados en el modo ESI negativo, utilizando NH_4OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de liberación.

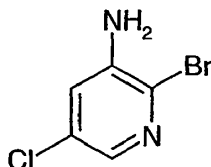
Este compuesto se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento de las publicaciones especializadas: Zhou et al.; *Bioorganic & Med. Chem.*, 9, 2061-2071 (2001).

Ejemplo 1: 2-Bromo-5-cloro-3-nitro-piridina



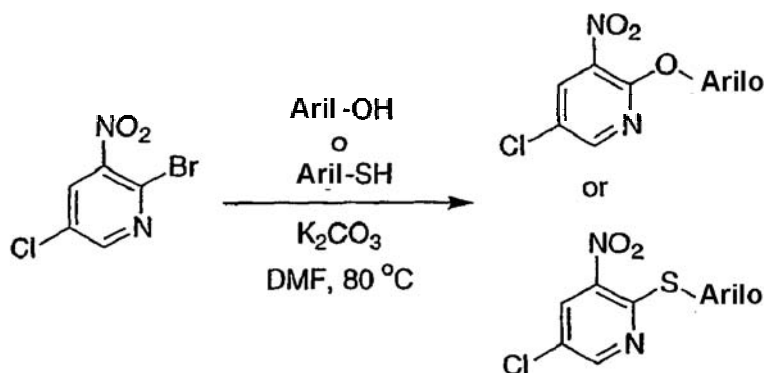
Este compuesto se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento de las publicaciones especializadas: Zhou et al.; Bioorganic & Med. Chem., 9, 2061-2071 (2001).

Ejemplo 2: 2-Bromo-5-cloro-piridin-3-ilamina



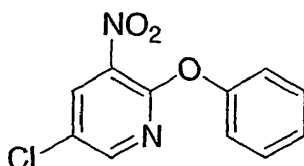
5 La 2-Bromo-5-cloro-3-nitro-piridina (11,87 g, 50 mmoles) se disolvió en 100 mL de éter. Se disolvió dihidrato de cloruro de estaño(II) (56,4 g, 0,5 moles) en 100 mL de ácido clorhídrico concentrado y se añadió gota a gota a lo largo de 15 minutos a la disolución etérica mantenida en agitación del nitrocompuesto. La reacción exotérmica llevó al éter a ebullición y se dejó que se evaporara. Una vez completada la adición la mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite a 50 °C y se agitó durante 30 minutos para hervir el éter. El matraz se enfrió después en un baño de hielo. El precipitado formado se recogió mediante filtración y se disolvió en 100 mL de agua. El pH se ajustó a 9-10 mediante la adición de una disolución concentrada de hidróxido de amonio y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con hidróxido de amonio diluido, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para proporcionar 7,4 g de un sólido cristalino de color tostado. MS m/z : 208,9 (M+H).

Ejemplo 3: Procedimiento general A: Síntesis de 5-cloro-3-nitro-2-ariloxipiridinas y 5-cloro-3-nitro-2-arilsulfanil-piridinas



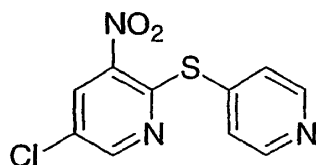
20 Una mezcla del hidroxiarilo o tioarilo apropiado (1,3 equiv), 2-bromo-5-cloro-3-nitro-piridina (1 equiv) y K₂CO₃ (1,5 equiv) en DMF se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con agua y CH₂Cl₂. La mezcla bifásica se separó y la porción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera y se secó (Na₂SO₄). Después se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida y el producto se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 4: 5-Cloro-3-nitro-2-fenoxi-piridina



30 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente mediante el uso de 2-bromo-5-cloro-3-nitro-piridina (500 mg, 2,11 mmoles), fenol (258 mg, 2,75 mmoles), K₂CO₃ (437 mg, 3,16 mmoles) y DMF (2 mL). MS m/z : 250,4 (M+H).

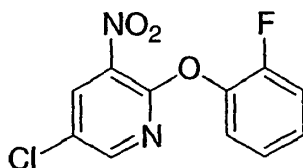
Ejemplo 5: 5-Cloro-3-nitro-2-(piridin-4-ilsulfanil)-piridina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior mediante el uso de 2-bromo-5-cloro-3-nitro-piridina (500 mg, 2,11 mmoles), 4-mercaptopiridina (306 mg, 2,75 mmoles), K_2CO_3 (437 mg, 3,16 mmoles) y DMF (2 mL). MS m/z: 267,5 (M+H).

5

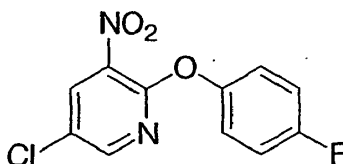
Ejemplo 6: 5-Cloro-2-(2-fluoro-fenoxi)-3-nitro-piridina



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior mediante el uso de 2-bromo-5-cloro-3-nitro-piridina (750 mg, 3,17 mmoles), 2-fluorofenol (463 mmoles, 4,13 mmoles), K_2CO_3 (437 mg, 4,75 mmoles) y DMF (5 mL). MS m/z : 269,0 (M+H).

10

Ejemplo 7: 5-Cloro-2-(4-fluoro-fenoxi)-3-nitro-piridina

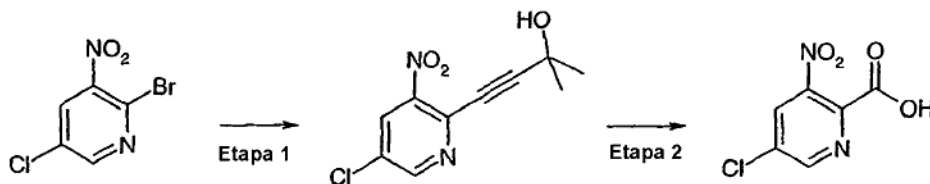


15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior mediante el uso de 2-bromo-5-cloro-3-nitro-piridina (750 mg, 3,17 mmoles), 2-fluorofenol (463 mmoles, 4,13 mmoles), K_2CO_3 (437 mg, 4,75 mmoles) y DMF (5 mL). MS m/z : 269,0 (M+H).

20

Ejemplo 8: Ácido 5-cloro-3-nitro-piridino-2-carboxílico



25

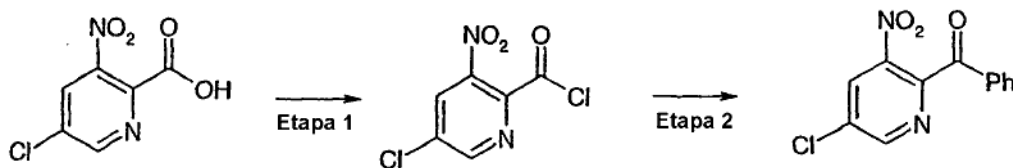
Etapa 1: A una mezcla de 2-bromo-5-cloro-3-nitro-piridina (2,5 g, 10,6 mmoles), CuI (141 mg, 0,74 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (367 mg, 0,32 mmoles) y 2-Metil-3-butin-2-ol (1,5 mL, 15,8 mmoles) se le añadió 1-metil-2-pirrolidona (20 mL) seguido de Et_3N (6 mL, 22 mmoles). Después de agitar a lo largo de 4 h 30 min a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos, 2:98, a continuación 5:95) para proporcionar 4-(5-cloro-3-nitro-piridin-2-il)-2-metil-but-3-in-2-ol. MS m/z : 241,0 (M+H).

30

35

Etapa 2: Una suspensión del alquino de la etapa 1 (1,96 g, 8,2 mmoles) en agua (20 mL) se calentó a 75-80 °C. Se añadió en porciones $KMnO_4$ (4,27 g, 27,1 mmoles) a lo largo de 30 min. Una vez completada la adición, se continuó calentando a lo largo de 45 min. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 9 mediante la adición de NaOH acuoso 1,0 y se filtró a través de papel de filtro. La torta del filtro se lavó cuidadosamente con NaOH acuoso 0,3 M. El producto filtrado se extrajo con EtOAc y se descartó. La porción acuosa se aciduló a pH 3-4 con HCl 1 M y se saturó con NaCl sólido. Esta disolución se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido bruto (500 mg). MS m/z: 200,8 (M-H).

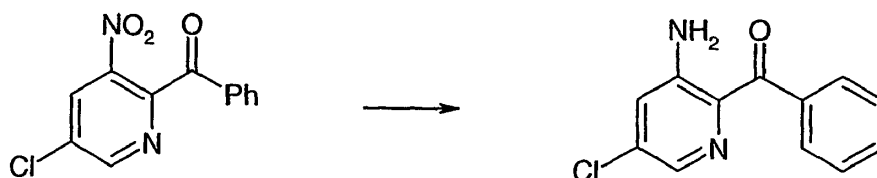
40

Ejemplo 9: (5-Cloro-3-nitro-piridin-2-il)-fenil-metanona

5 Etapa 1: A una disolución agitada del ácido carboxílico (250 mg, 1,3 mmoles) en CH_2Cl_2 , a la temperatura ambiente, se le añadió cloruro de oxalilo (216 μL , 2,5 mmoles) seguido de una gota de DMF. Después de agitar a lo largo de 1-2 h, el disolvente de la mezcla de reacción se eliminó a presión reducida para proporcionar el cloruro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

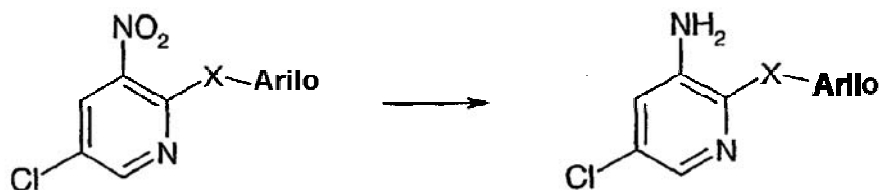
10 Etapa 2: El cloruro de ácido anterior se disolvió en benceno (30 mL) y se añadió AlCl_3 (246 mg, 1,85 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se sofocó con NaHCO_3 acuoso. Las fases orgánicas se separaron a continuación y la porción acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas m/z : 262,5 (M+H).

15

Ejemplo 10: (3-Amino-5-cloro-piridin-2-il)-fenil-metanona

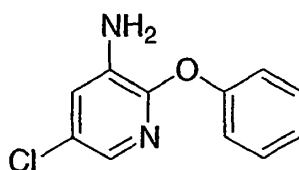
20 Una mezcla de (5-cloro-3-nitro-piridin-2-il)-fenil-metanona (159 mg, 0,61) y SnCl_2 (771 mg, 3,42 mmoles) en EtOH (10 mL) se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante varios días. El progreso de la reacción se siguió mediante LCMS y después de su finalización el disolvente se eliminó y se trató con NaOH acuoso para ajustar el pH a 10-11. Esta mezcla turbia se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea para proporcionar la anilina. Espectro de masas m/z: 232,6 (M+H).

25

Ejemplo 11: Procedimiento General B: Reducción de nitropiridinas

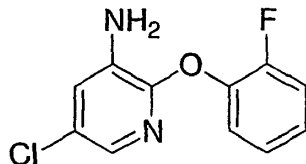
30 Una mezcla de la nitropiridina (1 equiv) y SnCl_2 (3-5 equiv) en EtOH se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante varias horas. El progreso de la reacción se siguió mediante LCMS y después de su finalización el disolvente se eliminó y se trató con NaOH acuoso. Esta mezcla turbia se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea para proporcionar la aminopiridina apropiada.

35

Ejemplo 12: 5-Cloro-2-fenoxipiridin-3-ilamina

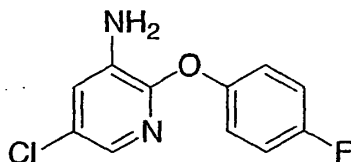
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general B mediante la utilización de la nitropiridina correspondiente (500 mg, 2,11 mmoles), SnCl_2 (1,77 mmoles, 5,4 mmoles), y EtOH (10 mL). MS m/z : 220,5 (M+H).

Ejemplo 13: 5-Cloro-2-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-ilamina



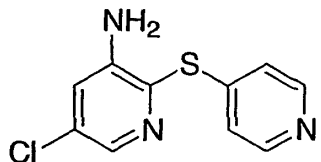
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general B mediante la utilización de la nitropiridina apropiada (450 mg, 1,67 mmoles), SnCl_2 (1,50 mmoles, 6,68 mmoles), y EtOH (10 mL). MS m/z : 239,0 (M+H).

Ejemplo 14: 5-Cloro-2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-ilamina



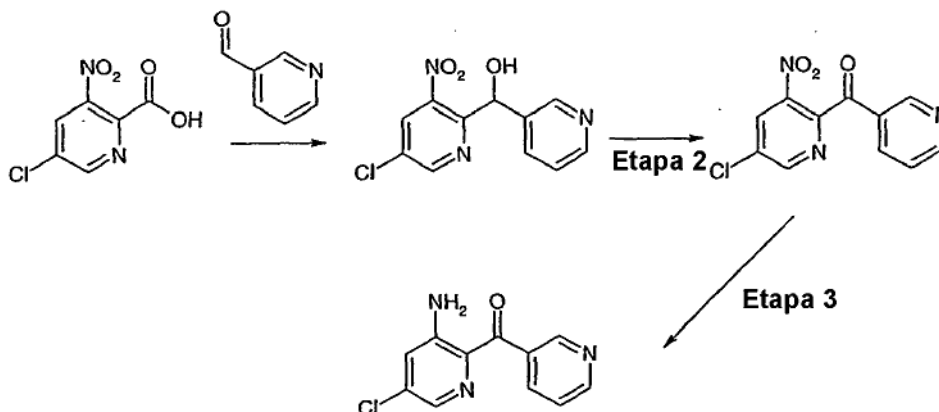
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general B mediante la utilización del nitrocompuesto correspondiente (450 mg, 1,67 mmoles), SnCl_2 (1,50 mmoles, 6,68 mmoles) y EtOH (10 mL). Espectro de masas m/z : 239,0 (M+H).

Ejemplo 15: 5-Cloro-2-(piridin-4-ilsulfanil)-piridin-3-ilamina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general B mediante la utilización del nitrocompuesto correspondiente (296 mg, 1,11 mmoles), SnCl_2 (1,00 gm mmoles, 4,40 mmoles), EtOH (10 mL). La mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de EtOAc y THF (1:1). MS m/z : 237,3 (M+H).

Ejemplo 16: (3-Amino-5-cloro-piridin-2-il)-piridin-3-il-metanona



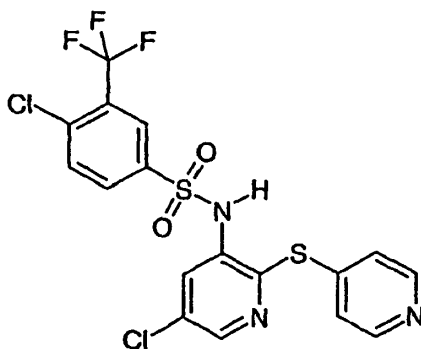
Etapa 1: Una mezcla de piridino-3-carboxaldehído (0,5 mL) y ácido 5-cloro-3-nitro-piridino-2-carboxílico (200 mg) se calentó a 190 °C a lo largo de 4 minutos en un tubo sellado utilizando un aparato de microondas. La mezcla de

reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se concentró a presión reducida. Este residuo se lavó con NaHCO_3 acuoso y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El residuo que contenía el alcohol deseado se utilizó en la siguiente oxidación sin purificación adicional. MS m/z: 266,0 (M+H).

Etapa 2: Una mezcla del alcohol obtenido de la reacción anterior y PCC (426 mg) se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 2 h. Ésta se trató a continuación con una pequeña cantidad de gel de sílice y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar la cetona. MS m/z : 264,0 (M+H).

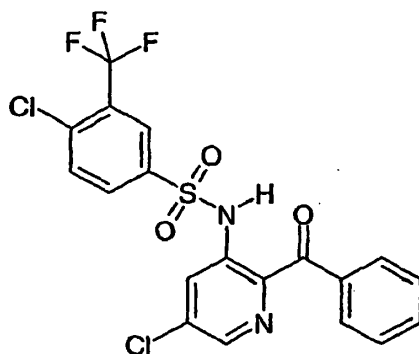
Etapa 3: Una mezcla de la (5-cloro-3-nitro-piridin-2-il)-piridin-3-il-metanona de la Etapa 2 anterior (30 mg, 0,11 mmoles) y SnCl_2 (200 mg, 0,88 mmoles) en EtOH (3 mL) se calentó a 80°C en un baño de aceite durante 3 días. El progreso de la reacción se siguió mediante LCMS y después de su finalización el disolvente se eliminó y se trató con NaOH acuoso para ajustar el pH a 10-11. Esta mezcla turbia se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y el residuo se separó mediante HPLC preparativa (gradiente de 20 \rightarrow 80% de ACN-agua) y las fracciones de producto puras se trataron con NaHCO_3 y se extrajeron con EtOAc para proporcionar (3-amino-5-cloro-piridin-2-il)-piridin-3-il-metanona. MS m/z: 234,1 (M+H).

Ejemplo Comparativo 1: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(piridin-4-ilsulfanil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



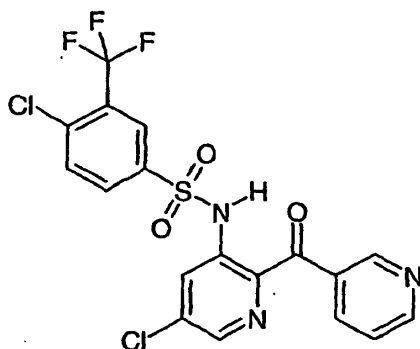
A una disolución de 5-cloro-2-(piridin-4-ilsulfanil)-piridin-3-ilamina (100 mg, 0,42 mmoles) en piridina anhidra (0,5 mL) se le añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilo (117 mg, 0,42 mmoles) en piridina (0,25 mL). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc y salmuera. La porción acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con NaOH acuoso 0,3 M y se lavó con CH_2Cl_2 . La porción acuosa se aciduló con HCl conc. a pH 3 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (gradiente de 20 \rightarrow 80% de ACN-agua) y las fracciones de producto puras se liofilizaron para proporcionar el producto puro en forma de un sólido. Espectro de masas m/z: 480,0 (M+H).

Ejemplo 17: N-(2-Benzoil-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-3-trifluorometilbencenosulfonamida



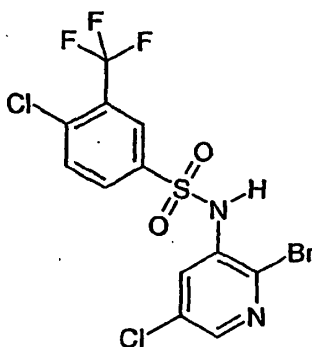
Una disolución de (3-amino-5-cloro-piridin-2-il)-fenil-metanona (40 mg, 0,17 mmoles), cloruro de 4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilo (72 mg, 0,26 mmoles), y DMAP (11 mg, 0,09 mmoles) en piridina anhidra (0,5 mL) se calentó a 60 °C a lo largo de 4 días. El producto se separó por medio de HPLC preparativa y las fracciones de producto puras se liofilizaron para proporcionar el producto puro en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,56 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,61-7,58 (m, 1 H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,45-7,42 (m, 2 H); MS m/z: 475,0 (M+H).

Ejemplo 18: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



Una disolución de (3-amino-5-cloro-piridin-2-il)-piridin-3-il-metanona (26 mg, 0,11 mmoles), cloruro de 4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilo (28 mg, 0,10 mmoles), DMAP (7,3 mg, 0,06 mmoles) en piridina anhidra (0,5 mL) se calentó a 60 °C a lo largo de 2 días. La mezcla de reacción se separó por medio de HPLC preparativa y las fracciones de producto puras se liofilizaron para proporcionar el producto puro en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,03 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 8,81-8,80 (m, 1 H), 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,29-8,26 (m, 1 H), 8,20-8,18 (m, 2 H), 7,98 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,51-7,48 (m, 1 H). Espectro de masas m/z: 476,0 (M+H).

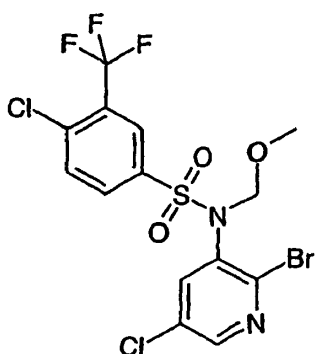
Ejemplo 19: N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilo (1,5 g, 5,3 mmoles) y 2-bromo-5-cloro-piridin-3-ilamina (500 mg, 2,4 mmoles) disuelta en piridina (20 mL) se calentó a 60 °C a lo largo de 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en una mezcla 1:1 de MaOH 2 M y metanol (20 mL) y se calentó a 70 °C a lo largo de 30 min. El metanol se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con 15 mL agua. La disolución se enfrió en un baño de hielo y el pH se ajustó a 3 por medio de la adición gota a gota de HCl concentrado. El sólido formado se recogió mediante filtración y el producto se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre una columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado. MS m/z : 450,8 (M+H).

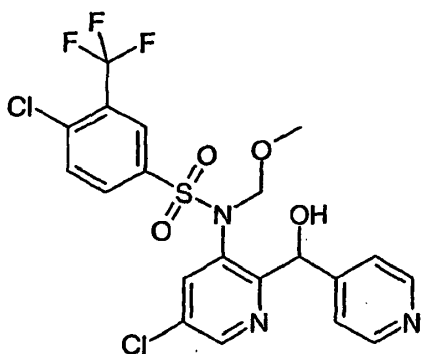
Ejemplo 20: N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

35



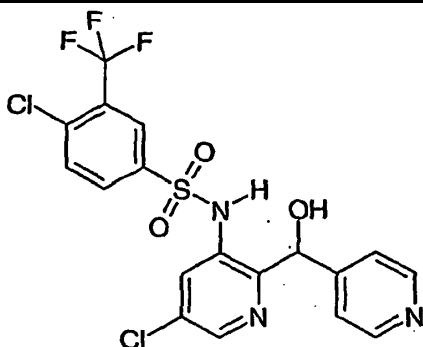
5 A una disolución agitada de N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,22 mmoles) y K_2CO_3 (91 mg, 0,66 mmoles) en THF (5 mL) se le añadió éter clorometil metílico (0,054 mL, 0,66 mmoles) a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a lo largo de 3 h a la temperatura ambiente a continuación se filtró. La torta del filtro se lavó con THF y el producto filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea para proporcionar el producto deseado. Espectro de masas m/z: 494,9 (M+H).

10 **Ejemplo 21: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(hidroxi-piridin-4-il-metil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



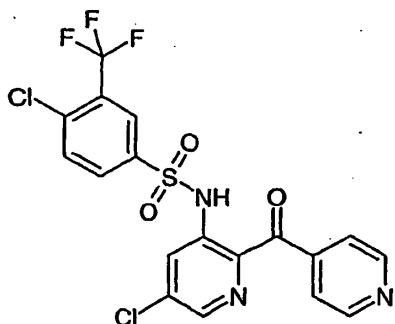
15 A una disolución agitada N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (105 mg, 0,21 mmoles) en THF anhidro (3 mL) se le añadió bromuro de isopropilmagnesio 2 M (0,15 mL, 0,3 mmoles) a $-60\text{ }^\circ\text{C}$. La disolución se templó lentamente a continuación a temperatura ambiente a lo largo de 1 h y se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 20 minutos. En este momento la mezcla de reacción vira a un color parduzco y se añadieron 0,05 mL adicionales de una disolución de bromuro de isopropilmagnesio y se continuó agitando a lo largo de 10 minutos. Se enfrió después a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió piridin-4-carboxaldehído (0,05 mL, 0,52 mmoles). Al cabo de 1,5 h la mezcla de reacción se sofocó con salmuera y se extrajo con Et_2O . El extracto combinado se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el alcohol. Espectro de masas m/z : 522,0 (M+H).

25 **Ejemplo 22: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(hidroxi-piridin-4-il-metil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



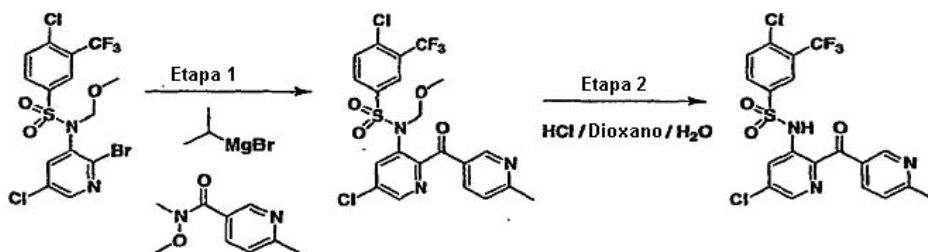
La 4-cloro-N-[5-cloro-2-(hidroxi-piridin-4-il-metil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (30 mg, 0,06 mmoles) en MeOH acuoso al 50% (10 mL) se trató con 5 a 10 gotas de HCl conc. y se calentó a 80 °C a lo largo de 3 días. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso a pH 7. A continuación se extrajo con EtOAc para proporcionar 4-cloro-N-[5-cloro-2-(hidroxi-piridin-4-il-metil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida bruta que se purificó por medio de HPLC preparativa. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (br, 2 H), 8,29 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 5,98 (s, 1 H); MS m/z : 478,0 (M+H).

10 **Ejemplo 23: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(piridino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



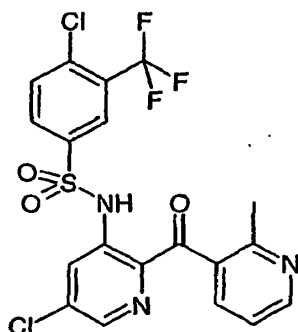
Una mezcla de 4-cloro-N-[5-cloro-2-(hidroxi-piridin-4-il-metil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (15 mg, 0,03 mmoles) y PCC (15 mg) se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 2 h. Ésta se trató a continuación con una pequeña cantidad de gel de sílice y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar la cetona bruta. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,90 (s ancho, 1 H), 8,78 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2 H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,19-8,17 (m, 2 H), 7,98 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,65-7,61 (m, 3 H). MS m/z : 476,0 (M+H).

20 **Ejemplo 24: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(6-metil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



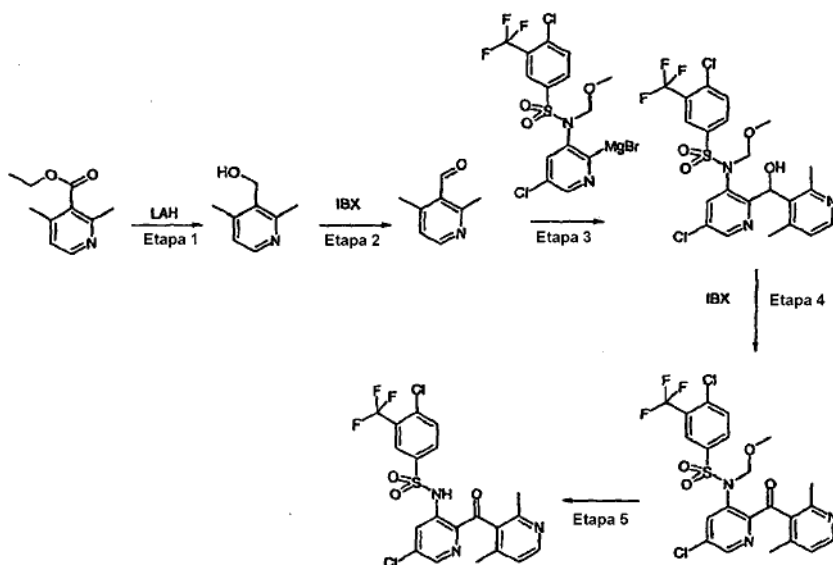
25 Etapa 1: A una disolución de N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (90 mg, 0,2 mmoles) en 2,0 mL de THF en atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota 0,3 mL (1,5 mmoles) de cloruro de isopropilmagnesio. La mezcla se agitó a continuación a lo largo de 10 min a -78 °C seguido de calentamiento a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura a lo largo de 30 min. La mezcla se enfrió a 0 °C (agua helada) y se añadió una disolución de N-metoxi-6,N-dimetil-nicotinamida (72 mg, 0,4 mmoles) en 1 mL de THF. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 3 horas, se sofocó con HCl 1 M y se neutralizó con NaOH 1 M hasta que el pH fue 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo se purificó por medio de una columna instantánea (gel de sílice, acetato de etilo al 50% en hexano) para proporcionar 36 mg de 4-cloro-N-[5-cloro-2-(6-metil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H)/z = 534,0.

35 Etapa 2: Una mezcla de 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(6-metil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (30 mg) en 3 mL de HCl 4 M en dioxano y 1 mL de agua se sometió a reflujo a lo largo de 3 horas. Después de enfriar a rt la mezcla se diluyó con agua y se añadió bicarbonato de sodio hasta que el pH fue 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo se purificó adicionalmente a través de cromatografía en columna (acetato de etilo al 70% en hexano) para proporcionar 9,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN H¹: (400 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 2H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,25-7,23 (1H), 2,63 (s, 3H). MS: (M+H)/z = 490,0.

Ejemplo 25: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó por medio de un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24 mediante la utilización de N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida y N-metoxi-2,N-dimetil-nicotinamida. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 2,41 (s, 3H). MS: (M+H) /z = 490,0.

10 **Ejemplo 26: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2,4-dimetil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



- 15 Etapa 1: Una disolución de hidruro de litio y aluminio en THF (1,0 M, 40 mL, 40 mmoles) colocada en un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con una varilla agitadora magnética se enfrió en un baño de hielo y se trató cuidadosamente con una disolución de éster etílico de ácido 2,4-dimetil-nicotínico (5,4 g, 30 mmoles) en THF anhidro (10 mL) a lo largo de un período de 5 minutos. Una vez completada la adición el baño refrigerante se eliminó y la mezcla se dejó agitando a la temperatura ambiente a lo largo de 2 h. La mezcla de reacción se enfrió después
- 20 en un baño de hielo y el LAH en exceso se sofocó por medio de la adición gota a gota de agua hasta que se detuvo el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se alcalinizó a continuación con NaOH 2 M a pH 9-10. Se añadió éter (100 mL) la mezcla, se lavó con NaOH 1 M, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó para producir (2,4-dimetil-piridin-3-il)-metanol en forma de un sólido de color blanco. MS: (M+H) /z = 138.

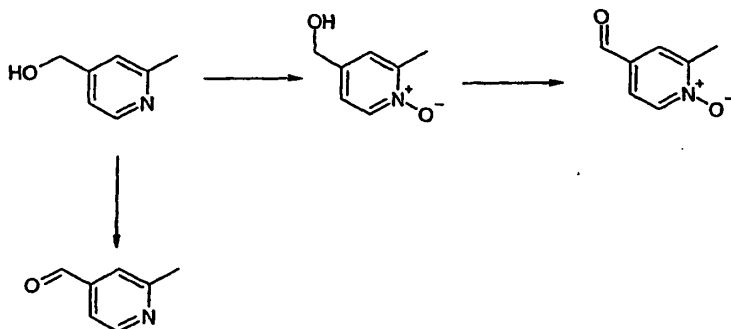
- 25 Etapa 2: Una mezcla agitada magnéticamente de (2,4-dimetil-piridin-3-il)-metanol (0,342 g, 2,5 mmoles) e IBX (1,40 g, 5 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) colocada en un matraz de fondo redondo se calentó a 80 °C en un baño de aceite a lo largo de 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo. El producto filtrado se concentró y se aplicó a una columna corta de gel de sílice y se sometió a cromatografía
- 30 mediante la utilización de una mezcla disolvente de hexano/acetato de etilo (acetato de etilo al 30-60%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,283 g de 2,4-dimetil-piridino-3-carbaldehído en forma de un sólido de color blanco. MS: (M+H) /z = 136.

Etapa 3: La N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (0,494 g, 1 mmoles) placed en un matraz de fondo de 10 mL redondo en atmósfera de nitrógeno, se disolvió en THF anhidro (5 mL). La disolución se enfrió a -20 °C. La disolución sometida a agitación magnética se trató con una disolución de 2,0 M bromuro de isopropil magnesio en THF (1,05 mL, 2,1 mmoles) gota a gota y una vez completada la adición la mezcla de reacción se dejó templando a 0 °C y se mantuvo a esta temperatura a lo largo de 1 h. La disolución de color púrpura oscuro resultante se enfrió a -20 °C y se trató con una disolución de 2,4-dimetil-piridino-3-carbaldehído (0,28 g, 2,1 mmoles) en THF (2 mL). Se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Después de diluir con una disolución saturada de cloruro de amonio (10 mL) el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). El extracto orgánico combinado se concentró y el producto se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10-30% en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,33 g de 4-cloro-N-[5-cloro-2-[(2,4-dimetil-piridin-3-il)-hidroxi-metil]-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H)/z = 550.

Etapa 4: El producto obtenido de la Etapa 3 anterior se oxidó con IBX de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 y el producto se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30-50% en hexanos) para proporcionar 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2,4-dimetil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo claro. MS: (M+H)/z = 548.

Etapa 5: El producto de la Etapa 4 anterior (60 mg, 0,1 mmoles) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (4 mL). Se añadió agua (1 mL) y la mezcla se sometió a reflujo a lo largo de 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetonitrilo acuoso al 20% y la liofilización produjo 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2,4-dimetil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de la sal hidrocioruro. RMN ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (d, $J=6$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 8,05 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). MS: (M+H)/z = 504.

Ejemplo 27: Preparación de 2-metil-piridino-4-carbaldehído



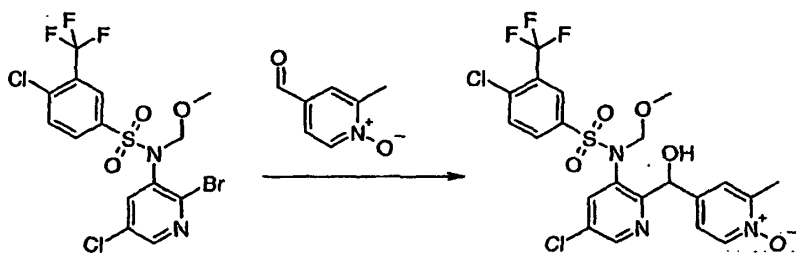
El (2-Metil-piridin-4-il)-metanol (1,3 g, 10,6 mmoles) (preparado de acuerdo con el procedimiento de las publicaciones especializadas, véase Ragan, J.A. *et al. Synthesis*, **2002**, 4, 483-486) y MnO_2 (5,0 g, 57,5 mmoles) en CHCl_3 (50 mL) se sometió a reflujo a lo largo de 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con CHCl_3 (2 x 100 mL). Los productos filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos, 3:7) para proporcionar el aldehído deseado. Espectro de masas m/z : 122,1 (M+H).

Ejemplo 28: Preparación de (2-metil-1-oxi-piridin-4-il)-metanol

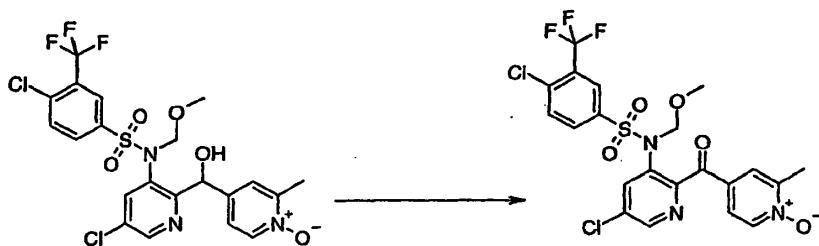
Una mezcla de (2-metil-piridin-4-il)-metanol (1,1 g, 8,9 mmoles) y *m*-CPBA (2,5 g, 10,7 mmoles, puro en 75%) en CH_2Cl_2 (50 mL) se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 18 h. La mezcla de reacción se concentró hasta 10 mL a presión reducida y el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 , 1:99, a continuación 1:19, a continuación, 2:23) para proporcionar el compuesto del título deseado. Espectro de masas m/z : 140,1 (M+H).

Ejemplo 29: Preparación de 2-metil-1-oxi-piridino-4-carbaldehído

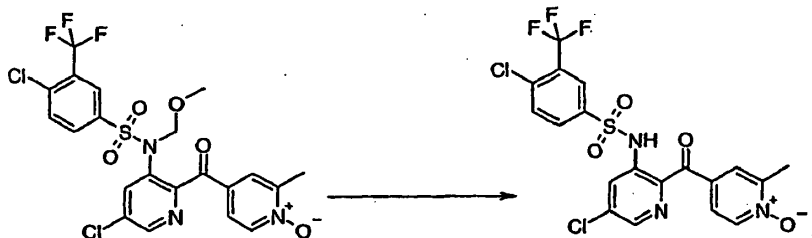
Una mezcla de alcohol (1,3 g, 5,04 mmoles) y MnO_2 (3,0 g, 34,5 mmoles) en CHCl_3 (50 mL) se sometió a reflujo a lo largo de 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con CHCl_3 (2 x 100 mL). Los productos filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar el aldehído deseado. Espectro de masas m/z : 138,0 (M+H).

Ejemplo 30: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-[hidroxi-(2-metil-1-oxi-piridin-4-il)-metil]-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

5 A una disolución agitada de N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (494 mg, 1,0 mmoles) en THF anhidro (10 mL) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (1,20 mL, 2,4 mmoles) a -40 °C. Al cabo de 5 minutos se reemplazó el baño de hielo seco-acetona por un baño de agua helada y se agitó a 0 °C a lo largo de 1 h. Se añadió 2-metil-1-oxi-piridino-4-carbaldehído sólido (382 mg, 2,7 mmoles) en una porción y el progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h y se agitó durante la noche. A continuación se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado (2 mL), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z : 552,0 (M+H).

Ejemplo 31: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridino-4-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

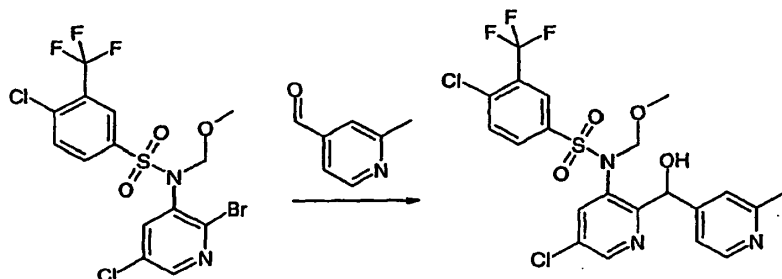
20 A una disolución agitada del alcohol del Ejemplo 35 (~500 mg) en CHCl₃ anhidro (50 mL) se le añadió MnO₂ (2,00 g, 23 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo a lo largo de 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un papel de filtro y la torta del filtro se lavó con EtOAc. El producto filtrado se repartió entre EtOAc y salmuera. La porción orgánica se separó y la parte acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar la cetona deseada (EtOAc/Hexanos, 2:3 a continuación MeOH/CH₂Cl₂, 3:97). Espectro de masas m/z: 550,0 (M+H).

Ejemplo 32: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

35 Una mezcla de sulfonamida protegida con mom (150 mg, 0,27 mmoles) en HCl 4 M en dioxano (10 mL), y agua (4 mL) se calentó a 100 °C a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y se trató con NaHCO₃ acuoso para ajustar el pH a 5-6 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (MeOH: CH₂Cl₂: 1:99, a continuación 2:98) para proporcionar el producto

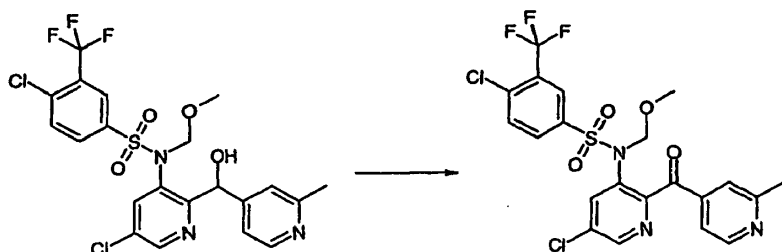
deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,86 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 8,18-8,14 (m, 2 H), 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 2,54 (s, 3 H); MS m/z : 506,0 (M+H).

5 **Ejemplo 33: Preparación de 4-Cloro-N-[5-cloro-2-[hidroxi-(2-metil-piridin-4-il)-metil]-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometilo bencenosulfonamida**



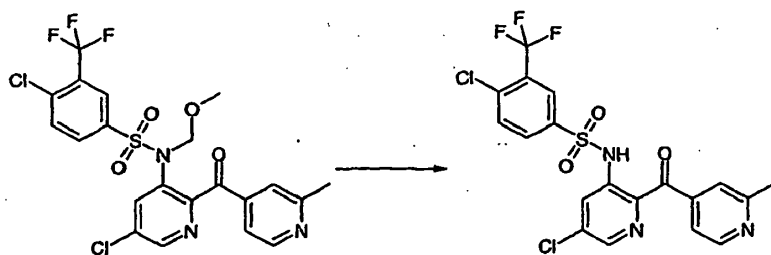
10 A una disolución agitada de N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (494 mg, 1,0 mmoles) en THF anhidro (10 mL) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (1,20 mL, 2,4 mmoles) a -40 °C. Al cabo de 5 minutos el baño de hielo seco-cetona se reemplazó por un baño de agua helada y se agitó a 0 °C a lo largo de 1 h. Se añadió 2-metil-piridino-4-carbaldehído (327 mg, 2,7 mmoles) sólido en una porción y el progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación se sofocó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z : 536,0 (M+H).

20 **Ejemplo 34: Preparación de 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metil-piridino-4-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



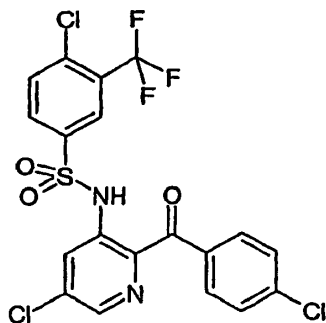
25 A una disolución agitada de 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-metil-piridino-4-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (~500 mg) en CHCl_3 anhidro (50 mL) se le añadió MnO_2 (2,00 g, 23 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo a lo largo de 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un papel de filtro y la torta del filtro se lavó con EtOAc. El producto filtrado se repartió entre EtOAc y salmuera. La porción orgánica se separó y la parte acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar la cetona deseada (EtOAc/Hexanos, 2:3 a continuación 4:1). MS m/z : 534,0 (M+H).

35 **Ejemplo 35: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metil-piridino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



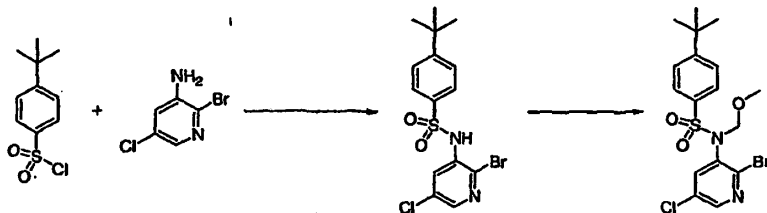
Una mezcla de 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metil-piridino-4-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (150 mg, 0,27 mmoles) del Ejemplo 39 disuelta en HCl 4 M en dioxano (10 mL), y agua (4 mL) se calentó a 100 °C a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y se trató con NaHCO₃ acuoso para ajustar el pH a 5-6 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (MeOH: CH₂Cl₂: 1:99, a continuación 2:98) para proporcionar el producto deseado. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,9 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,18-8,16 (m, 2 H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,41-7,38 (m, 2 H), 2,64 (s, 3 H); MS m/z : 490,0 (M+H).

10 **Ejemplo 35: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(4-cloro-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



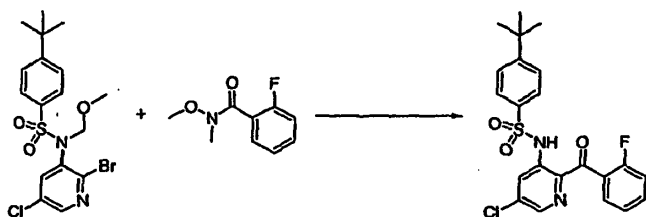
15 El compuesto del título se preparó por medio de un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24 mediante la utilización de N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida y 4-cloro-N-metoxi-N-metil-benzamida. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,61 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,23 (m, 1H). MS: (M+H) / z = 509,0.

20 **Ejemplo 37: N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-terc-butyl-N-metoximetil-bencenosulfonamida**



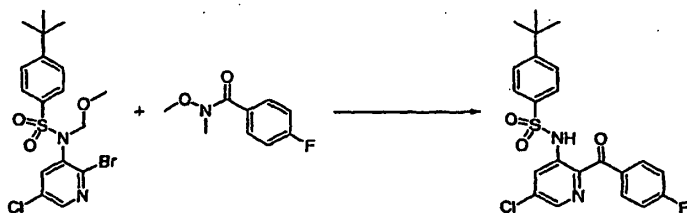
25 Un matraz de fondo redondo de 200 mL redondo se cargó con 2-bromo-5-cloro-piridin-3-ilamina (10,4 g, 50,0 mmoles), cloruro de 4-terc-butyl-bencenosulfonilo (20,0 g, 85,0 mmoles), y piridina (38 mL). La disolución resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante la noche. El día siguiente, la piridina se eliminó a vacío y se añadieron THF (30 mL) y NaOH 4,0 N (100 mL) y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Las sustancias orgánicas se eliminaron con posterioridad a vacío y los residuos se diluyeron con agua (400 mL). La pequeña cantidad de sólido insoluble se eliminó mediante filtración y el pH se ajustó a 6-7 con HCl concentrado. La disolución acuosa resultante se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar la diarilsulfonamida (13,4 g) con un rendimiento de 66 %. A una disolución de la sulfonamida bruta (12,0 g, 35,0 mmoles) y K₂CO₃ (24,0 g, 170 mmoles) en THF anhidro (80 mL) se le añadió éter clorometil metílico (4,0 mL, 52,7 mmoles). La disolución homogénea resultante se agitó a lo largo de 60 min a temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron con posterioridad por medio de filtración. El producto filtrado se eliminó a continuación a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. Las sustancias orgánicas se lavaron con Na₂CO₃ saturado, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron a vacío para generar un aceite de color parduzco. El aceite se trituró con hexanos y el sólido resultante se filtró para producir el producto deseado en forma de un sólido de color amarillento claro (11,5 g, rendimiento 86%).

40 **Ejemplo 38: 4-terc-Butil-N-[5-cloro-2-(2-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida**



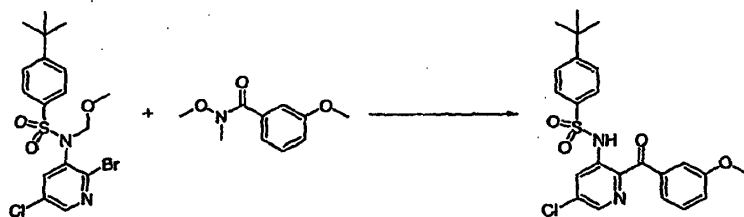
La N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-terc-butil-N-metoximetil-bencenosulfonamida (140 mg, 300 mmoles) se colocó en matraz de fondo redondo de dos cuellos de 10 mL seco. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de THF (1 mL). La mezcla homogénea se bajó a -5 °C y se añadió gota a gota *i*PrMgCl (0,33 mL, 2,0 M). Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 90 minutos, seguido de la adición lenta de 2-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida (140 mg, 750 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, durante lo cual el baño de hielo se templó a temperatura ambiente. El día siguiente, la reacción se sofocó con una pequeña cantidad de MeOH y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se trató con posterioridad con HCl 4,0 M (in dioxano) (1 mL, 4,0 mmoles) y H₂O (0,33 mL), y a continuación se agitó a 80 °C durante dos horas. La disolución resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera; se secó con MgSO₄, y se evaporó empleando presión reducida. la sulfonamida bruta se purificó por último a través de TLC (EtOAc al 20%/hexanos) y recristalización en MeCN/H₂O para proporcionar 98 mg del compuesto del título: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,6 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 1,26 (s, 9H); MS (ES) M+H esperado 447,1, encontrado 447,5.

Ejemplo 39: 4-terc-Butil-N-[5-cloro-2-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida



La N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-terc-butil-N-metoximetil-bencenosulfonamida (140 mg, 300 mmoles) se colocó en a matraz de fondo redondo de dos cuellos de 10 mL seco. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de THF (1 mL). La mezcla homogénea se bajó a -5 °C y se añadió gota a gota *i*PrMgCl (0,33 mL, 2,0 M). Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 90 minutos, seguido de la adición lenta de 4-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida (137 mg, 750 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, durante lo cual el baño de hielo se templó a temperatura ambiente. El día siguiente, la reacción se sofocó con una pequeña cantidad de MeOH y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se trató con posterioridad con HCl 4,0 M en dioxano (1 mL, 4,0 mmoles) y H₂O (0,33 mL), y a continuación se agitó a 80 °C durante dos horas. La disolución resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera; se secó con MgSO₄, y se evaporó empleando presión reducida. El residuo bruto se purificó con posterioridad a través de HPLC de fase inversa (Columna: Varian Dinamax 250 X 21,4 mm Microsorb100-8 C₁₈, TFA al 0,1%/H₂O (Eluyente A): TFA al 0,1%/MeCN (Eluyente B)): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,63 (s ancho, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,09 (t, 2H), 1,25 (s, 9H); MS (ES) M+Na esperado 469,1, encontrado 469,4.

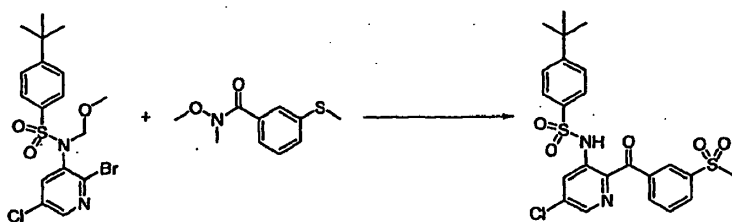
Ejemplo 40: 4-terc-Butil-N-[5-cloro-2-(3-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida



La N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-terc-butil-N-metoximetil-bencenosulfonamida (140 mg, 300 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 10 mL seco. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de THF (1 mL). La mezcla homogénea se bajó a -5 °C y se añadió gota a gota *i*PrMgCl (0,33

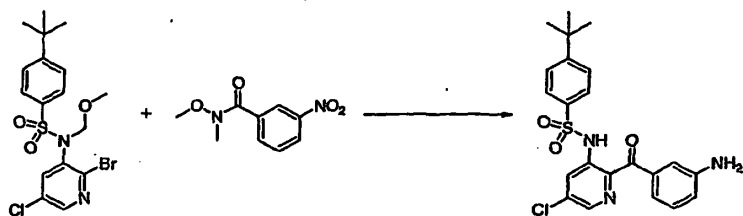
mL, 2,0 M). Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 90 minutos, seguido de la adición lenta de 3,N-dimetoxi-N-metil-benzamida (146 mg, 750 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, durante lo cual el baño de hielo se templó a temperatura ambiente. El día siguiente, la reacción se sofocó con una pequeña cantidad de MeOH y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se trató con posterioridad con HCl 4,0 M en dioxano (1 mL, 4,0 mmoles) y H₂O (0,33 mL), y a continuación se agitó a 80 °C durante dos horas. La disolución resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera; se secó con MgSO₄, y se evaporó empleando presión reducida. El residuo bruto se purificó con posterioridad a través de HPLC de fase inversa (Columna: Varian Dinamax 250 X 21,4 mm Microsorb100-8 C₁₈, TFA al 0,1%/H₂O (Eluyente A): TFA al 0,1%/MeCN (Eluyente B)); RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,61 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); MS (ES) M+H esperado 459,1, encontrado 459,5.

Ejemplo 41: 4-terc-Butil-N-5-cloro-2-(3-metanosulfonil-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida



La N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-terc-butil-N-metoximetil-bencenosulfonamida (500 mg, 1,12 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 50 mL seco. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de THF (5,6 mL). La mezcla homogénea se bajó a -5 °C y se añadió gota a gota *t*PrMgCl (1,28 mL, 2,0 M). Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 90 minutos, seguido de la adición lenta de N-metoxi-N-metil-3-metilsulfanil-benzamida (471 mg, 2,23 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, durante lo cual el baño de hielo se templó a temperatura ambiente. El día siguiente, la reacción se sofocó con una pequeña cantidad de MeOH y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se trató con posterioridad con HCl 4,0 M en dioxano (4,76 mL, 19,0 mmoles) y H₂O (1,59 mL), y a continuación se agitó a 80 °C durante la noche. El día siguiente, las sustancias orgánicas se eliminaron a vacío y el residuo se diluyó con EtOAc. las sustancias orgánicas resultantes se lavaron con agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera; se secaron con MgSO₄, y se evaporaron empleando presión reducida. El residuo bruto se purificó con posterioridad a través de cromatografía instantánea automática para proporcionar el ariltioéter deseado. A una disolución en agitación del tioéter (100 mg, 0,211 mmoles) en cloruro de metileno (0,8 mL) se le añadió *m*CPBA (máximo 77%) (141 mg, 0,632 mmoles), durante lo cual la reacción exotérmica ocasionó una ligera ebullición del cloruro de metileno. Después de agitar a lo largo de 30 min, la reacción se sofocó con metabisulfito de sodio acuoso y a continuación se agitó durante 15 min adicionales. La disolución se diluyó con EtOAc y las sustancias orgánicas combinadas se lavaron con metabisulfito de sodio y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó a continuación con MgSO₄ y se concentró a vacío para generar la arilmetsulfona deseada: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) 810,86 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,11 (dd, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,48 (d, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); MS (ES) M+H esperado 507,1, encontrado 507,5.

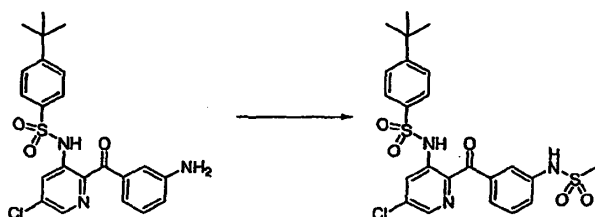
Ejemplo 42: N-[2-(3-Amino-benzoil)-5-cloro-piridin-3-il]-4-terc-butil-bencenosulfonamida



La N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-terc-butil-N-metoximetil-bencenosulfonamida (3,84 g, 8,57 mmoles) se colocó en a un matraz de fondo redondo de 2 cuellos de 250 mL seco. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de THF (43 mL). La mezcla homogénea se bajó a -5 °C y se añadió gota a gota *t*PrMgCl (9,86 mL, 2,0 M). Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 90 minutos, seguido de la adición lenta de N-metoxi-N-metil-3-nitro-benzamida (4,50 g, 21,43 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, durante lo cual el baño de hielo se templó a temperatura ambiente. El día siguiente, la reacción se sofocó con una pequeña cantidad de MeOH y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se trató con posterioridad con HCl 4,0 M en dioxano (36 mL, 146

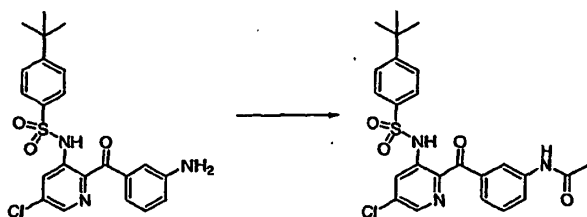
mmoles) y H₂O (12 mL), y a continuación se agitó a 80 °C durante la noche. El día siguiente, las sustancias orgánicas se eliminaron a vacío y el residuo se diluyó con EtOAc. las sustancias orgánicas resultantes se lavaron con agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera; se secaron con MgSO₄, y se evaporaron empleando presión reducida. El residuo bruto se purificó con posterioridad a través de cromatografía instantánea automática para proporcionar el nitroareno deseado. A una disolución agitada rápidamente de hierro (274 mg, 5,07 mmoles) en ácido acético (5 mL) a 80 °C se le añadió gota a gota una disolución homogénea del nitroareno (685 mg, 1,45 mmoles) en AcOH/CH₂Cl₂ (8 mL/2mL). La reacción se agitó 60 min, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (12 mL), y se filtró a través de celite. El producto filtrado se lavó cuidadosamente con EtOAc y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces con NaHCO₃ saturado, se secó con sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para proporcionar la anilina bruta: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,54 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,08 (ddd, 1H), 7,04 (ddd, 1H), 6,85 (ddd, 1H), 3,78 (s ancho, 2H), 1,25 (s, 9H); MS (ES) M+H esperado 444,1, encontrado 444,1.

Ejemplo 43: 4-terc-Butil-N-[5-cloro-2-(3-metanosulfonilamino-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida



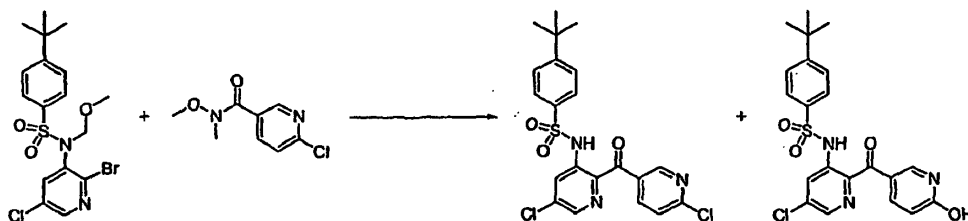
A una disolución en agitación de N-[2-(3-amino-benzoil)-5-cloro-piridin-3-il]-4-terc-butil-bencenosulfonamida (60 mg, 0,135 mmoles) en piridina (0,2 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,012 mL, 0,163 mmoles). La reacción homogénea se agitó durante la noche para generar una mezcla de mono- y bis-sulfonamida. La disolución resultante se repartió con EtOAc/HCl al 10%, y las sustancias orgánicas se lavaron con HCl al 10% y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó a continuación con sulfato de sodio y se concentró a vacío para producir la mezcla de sulfonamida bruta que se hizo eluir simultáneamente a través de cromatografía de fase inversa y fase normal. Un matraz de 5 mL se cargó con la mezcla de sulfonamida resultante, fluoruro de tetrabutilamonio (0,405 mL, 1,0 M), y THF (1,3 mL). La reacción se agitó durante 90 min y a continuación se repartió con EtOAc/HCl al 10%. Las sustancias orgánicas se lavaron con HCl al 10% y bicarbonato de sodio saturado, se secaron con sulfato de sodio, y se concentraron a vacío para producir la mono-sulfonamida deseada que se purificó adicionalmente a través de cromatografía en fase normal automática: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,71 (s ancho, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 4H), 6,48 (s ancho, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); MS (ES) M+H esperado 522,1, encontrado 522,1.

Ejemplo 44: N-[3-[3-(4-terc-Butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-piridino-2-carbonil]-fenil]-acetamida



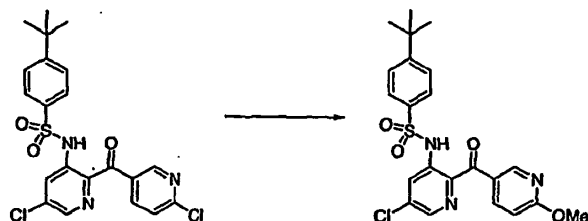
A una disolución en agitación de N-[2-(3-amino-benzoil)-5-cloro-piridin-3-il]-4-terc-butil-bencenosulfonamida (60 mg, 0,135 mmoles), piridina (0,022 mL, 0,271 mmoles), y cloruro de metileno (0,68 mL) a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (0,011 mL, 0,149 mmoles). La reacción homogénea se agitó durante 90 min, se diluyó con EtOAc, y a continuación se sofocó con HCl al 10%. Las sustancias orgánicas se lavaron con HCl al 10% y bicarbonato de sodio saturado, se secaron con sulfato de sodio, y se concentraron a vacío para producir la arilacetamida objetivo: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,71 (s ancho, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,22 (s ancho, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); MS (ES) M+H esperado 486,1, encontrado 486,5.

Ejemplo 45: 4-terc-Butil-N-[5-cloro-2-(6-hidroxi-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida



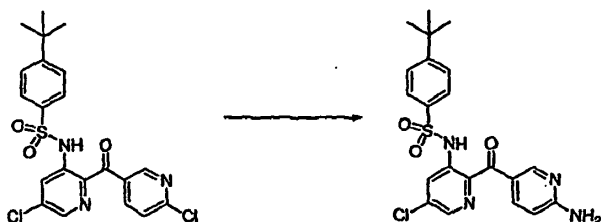
La N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-terc-butil-N-metoximetil-bencenosulfonamida (2,00 g, 4,46 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 50 mL seco. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de THF (15 mL). La mezcla homogénea se bajó a -5 °C y se añadió gota a gota *i*PrMgCl (5,13 mL, 2,0 M). Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 90 minutos, seguido de la adición lenta de 6-cloro-N-metoxi-N-metil-nicotinamida (1,44 g, 7,14 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, durante lo cual el baño de hielo se templó a temperatura ambiente. La disolución resultante se sofocó con HCl al 10% y se diluyó con EtOAc. Las sustancias orgánicas se lavaron con HCl al 10% y bicarbonato de sodio saturado, se secó con sulfato de sodio, se concentró a vacío, y se purificó a través de cromatografía de gel de sílice automática para proporcionar la diarilcetona (1,049 g) con un rendimiento de 46%. Un matraz para microondas se cargó con la diarilcetona (40 mg, 0,078 mmoles), HCl en dioxano (0,335 mL, 4,0 M), y agua (0,12 mL). El recipiente de reacción se sometió a una reacción de microondas a 90 °C a lo largo de 10 min. La reacción fue incompleta, de este modo el recipiente se hizo reaccionar durante 10 min adicionales a 120 °C, durante lo cual se consumieron las sustancias de partida. La mezcla bruta se diluyó con EtOAc y se neutralizó a pH 7-8 con bicarbonato de sodio saturado. Las sustancias orgánicas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron con sulfato de sodio, se concentraron a vacío, y se purificaron a través de cromatografía en columna automática para generar una mezcla de la 4-terc-butil-N-[5-cloro-2-(6-hidroxi-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida y la 4-terc-butil-N-[5-cloro-2-(6-cloro-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida deseadas: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,98 (s ancho, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,16-8,20 (m, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 1,27 (s, 9H); MS (ES) M+H esperado 446,1, encontrado 446,3.

Ejemplo 46: 4-terc-Butil-N-[5-cloro-2-(6-metoxi-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida



A una disolución en agitación de 4-terc-butil-N-[5-cloro-2-(6-cloropiridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida (30 mg, 0,065 mmoles) en MeOH (0,65 mL) se le añadió NaOMe (18 mg, 0,324 mmoles). La disolución resultante se calentó a 80 °C y se agitó 4h. La reacción se sofocó con HCl al 10% (a pH 6-7), se diluyó con EtOAc, y el pH se ajustó a 7-8 con bicarbonato de sodio saturado. Las sustancias orgánicas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron con sulfato de sodio, se concentraron a vacío, y se purificaron a través de cromatografía instantánea automática para producir la metoxipiridina objetivo: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,71 (s ancho, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,08-8,20 (m, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,23 (s, 9H); MS (ES) M+H esperado 460,1, encontrado 460,2.

Ejemplo 47: N-2-6-Amino-piridino-3-carbonil-5-cloro-piridin-3-il]-4-terc-butil-bencenosulfonamida

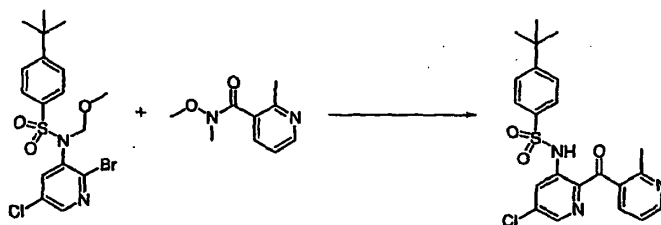


Un tubo sellado se cargó con 4-terc-butil-N-[5-cloro-2-(6-cloropiridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida (320 mg, 0,631 mmoles), hidróxido de amonio concentrado (3,2 mL), y THF (3,2 mL). El tubo se selló y se agitó

durante 3 días a 100 °C. Los disolventes se eliminaron con posterioridad a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea automática para proporcionar la aminopiridina deseada: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,72 (s ancho, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 6,46 (d, 1H), 5,00 (s ancho, 2H), 1,24 (s, 9H); MS (ES) M+H esperado 445,1, encontrado 445,1.

5

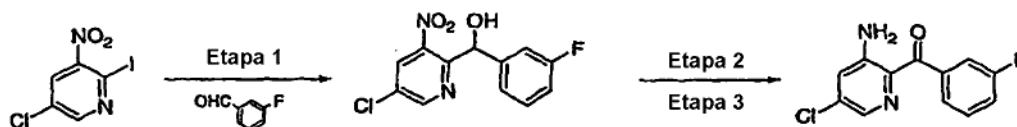
Ejemplo 48: 4-terc-Butil-N-5-cloro-2-(2-metil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida



10 N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-terc-butil-N-metoximetil-bencenosulfonamida (140 mg, 300 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 10 mL seco. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de THF (1 mL). La mezcla homogénea se bajó a -5 °C y se añadió gota a gota *i*PrMgCl (0,33 mL, 2,0 M). Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 90 minutos, seguido de la adición lenta de N-metoxi-
15 2,N-dimetil-nicotinamida (135 mg, 750 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, durante lo cual el baño de hielo se templó a temperatura ambiente. El día siguiente, la reacción se sofocó con una pequeña cantidad de MeOH y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se trató con posterioridad con HCl 4,0 M en dioxano (1 mL, 4,0 mmoles) y H_2O (0,33 mL), y a continuación se agitó a 80 °C durante dos horas. La disolución resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera; se secó con $MgSO_4$, y se evaporó empleando presión reducida. El residuo bruto se purificó con posterioridad a través de cromatografía instantánea automática para proporcionar la sulfonamida deseada: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,9 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,31 (s, 9H); MS (ES) M+H esperado 444,1, encontrado 444,5.

25 **Ejemplo 49: (3-Amino-5-cloropiridin-2-il)(3-fluorofenil)metanona**

25



Etapa 1: Un matraz de fondo redondo de 250 mL recién secado al horno se cargó con 2-yodo-3-nitro-5-cloro-piridina (1,41 g, 5,0 mmoles). La disolución resultante se enfrió a -78 °C en N_2 y se añadió $PhMgCl$ (2 M, 3 mL, 6,0 mmoles) y a continuación se agitó a la misma temperatura a lo largo de 30 min. Se añadió 3-fluorobenzaldehído (1,24 g, 10 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante dos horas y a continuación a la temperatura ambiente a lo largo de 24 h. La reacción se sofocó con NH_4Cl (sat), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó adicionalmente a través de cromatografía en fase normal automática para proporcionar 5-cloro-3-nitropiridin-2-il)(3-fluorofenil)metanol (560 mg, 40%) que se utilizó directamente para la siguiente etapa: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,43 (d, 2H), 4,99 (d, 1H); MS (ES) (M^+ -OH) esperado 265,0, encontrado 265,1.

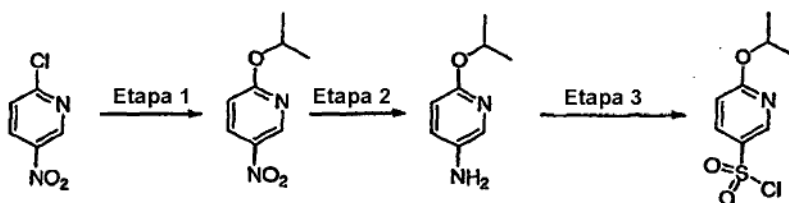
Etapa 2: Un matraz de fondo redondo de 50 mL se cargó con el alcohol anterior (500 mg, 1,78 mmoles) y diclorometano (10 mL). A la disolución resultante se le añadió peryodinano de Dess-Martin (900 mg, 2,13 mmoles) y se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 30 min. La reacción se sofocó con NaS_2O_3 , se filtró a través de celite, y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida para proporcionar la nitroacetona bruta (500 mg, cuantitativo) que se utilizó directamente para la siguiente etapa: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 1H); MS (ES) (M^+ +H) esperado 281,0, encontrado 281,1.

Etapa 3: Un matraz de fondo redondo de 50 mL se cargó con el polvo de hierro (336 mg, 6,0 mmoles) en ácido acético (10 mL) y se calentó a 80 °C (baño de aceite) en N_2 . A esta mezcla se le añadió lentamente la nitroacetona (500 mg, 1,78 mmoles) en ácido acético (5 mL) a través de un embudo de goteo y se agitó a 80 °C durante otros 30 min después de la adición. Después de enfriar la mezcla de reacción, esta se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en fase

50

normal automática para proporcionar 3-amino-5-cloropiridin-2-il)(3-fluorofenil)metanona (430 mg, 97%) que se utilizó directamente para la siguiente etapa: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,26 (s ancho, 2H); MS (ES) ($M^+ + H$) esperado 251,0, encontrado 251,0.

5 **Ejemplo 50: Cloruro de 6-isopropoxipiridin-3-sultonilo**

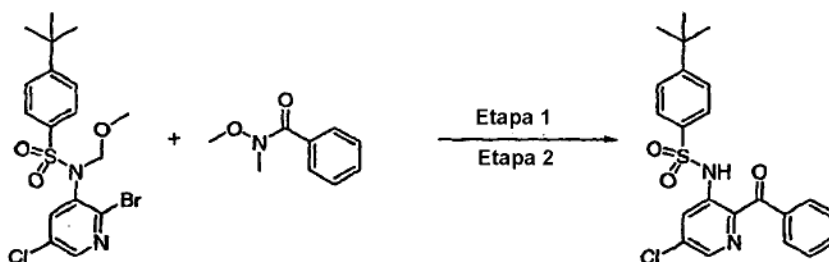


Etapa 1: Un matraz de fondo redondo de 500 mL recién secado al horno se cargó con 2-cloro-5-nitropiridina (5,0 g, 31,6 mmoles) e iPrOH anhidro (50 mL). La disolución resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente iPrONa (50 mmoles) en iPrOH (250 mL), seguido de agitación a la misma temperatura a lo largo de 30 min y a continuación a la temperatura ambiente a lo largo de 14 h. La reacción se sofocó con H_2O (5 mL), se filtró a través de celite, y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en fase normal automática para proporcionar 2-isopropoxil-5-nitropiridina (4,6 g, 79%) que se utilizó directamente para la siguiente etapa: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (d, 1H), 8,30 (dt, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,40 (sep, 1H), 1,38 (d, 6H); MS (ES) ($M^+ + H$) esperado 183,1, encontrado 183,1.

Etapa 2: Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con el polvo de hierro (5,6 g, 10 mmoles) en ácido acético (30 mL) y se calentó a $80^\circ C$ (baño de aceite) en N_2 . A esta mezcla se le añadió lentamente la 2-isopropoxil-5-nitropiridina anterior (4,6 g, 25,2 mmoles) en ácido acético (30 mL) a través de un embudo de goteo y la reacción se agitó a $80^\circ C$ durante otros 30 min después de la adición. Después de enfriar la mezcla de reacción, esta se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ (sat.), salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en fase normal automática para proporcionar 2-isopropoxil-5-aminopiridina (3,8 g, 99%) que se utilizó directamente para la siguiente etapa: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (d, 1H), 7,00 (dt, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,10 (sep, 1H), 1,30 (d, 6H); MS (ES) ($M^+ + H$) esperado 153,1, encontrado 153,1.

Etapa 3: Un matraz de fondo redondo de 50 mL se cargó con 2-isopropoxil-5-aminopiridina (1,6 g, 10,5 mmoles), ácido clorhídrico (*conc.*) (10 mL) y glacial ácido acético (8 mL) y se enfrió a $-10^\circ C$. A esta mezcla se le añadió lentamente una disolución de $NaNO_2$ (828 mg, 12 mmoles) en H_2O (2 mL) y la reacción se agitó a $-10^\circ C$ durante otros 30 min después de la adición. En un segundo matraz, se hizo burbujear dióxido de azufre en ácido acético (16 mL) agitado magnéticamente hasta saturación. Se añadió cloruro cuproso (250 mg) y la introducción de dióxido de azufre continuó hasta que la suspensión de color amarillo-verde viró a color azul-verde. La mezcla se enfrió después a $-10^\circ C$. Se añadió en porciones la mezcla de la sal de diazonio (desprendimiento de gas) y la temperatura se mantuvo por debajo de $-5^\circ C$. La mezcla de color oscuro se mantuvo a $-10^\circ C$ a lo largo de 30 min y a continuación a $-5^\circ C$ a lo largo de 1 h. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con éter, se lavó con $NaHCO_3$ (sat.) hasta que los lavados fueron neutros, a continuación con agua fría, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 6-isopropoxipiridin-3-sultonilo (1,5 g, 64%) que se utilizó directamente para la siguiente etapa: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (d, 1H), 8,06 (dt, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,42 (sep, 1H), 1,38 (d, 6H); MS (ES) ($M^+ + H$) esperado 235,0, encontrado 235,1.

Etapa 51: N-(2-Benzoil)-5-cloro-piridin-3-il)-4-terc-butil-bencenosulfonamida

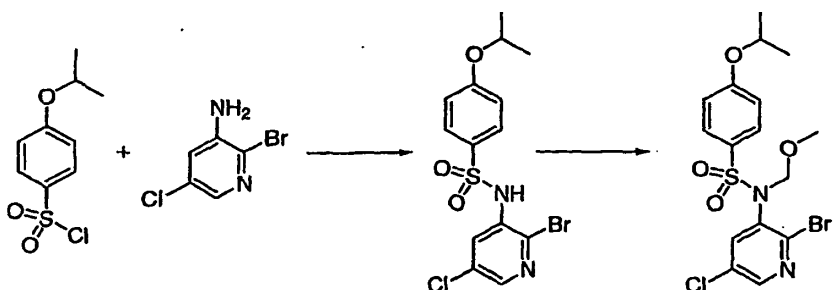


Etapa 1: La N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-terc-butil-N-metoximetil-bencenosulfonamida (450 mg, 1,0 mmoles) se colocó en matraz de fondo redondo de 100 mL seco sellado con septos. El matraz se evacuó y se purgó con

5 nitrógeno, seguido de la adición de THF seco (30 mL). La disolución homogénea se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota *i*PrMgCl (1,5 mL, 2,0 M). Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 0 °C a lo largo de 90 min, seguido de la adición lenta de N-metoxi-N-metil-benzamida (660 mg, 4,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C a lo largo de 2 h y a continuación a la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se sofocó con NH₄Cl (sat.) y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en fase normal automática para proporcionar la sulfonamida protegida con MOM (360 mg, 76%) que se utilizó directamente para la siguiente etapa: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,37 (t, 2H), 7,24 (d, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,19 (s, 9H); MS (ES) (M⁺+Na) esperado 495,1, encontrado 495,1.

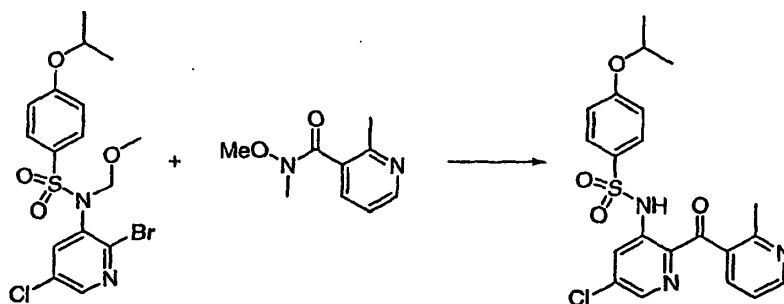
10 Etapa 2: El sulfonamida protegida con MOM anterior (340 mg, 0,72 mmoles) se trató con HCl 4,0 M en dioxano (4 mL, 16 mmoles) y H₂O (2 mL), y a continuación se agitó a 80 °C a lo largo de 1,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc. Las sustancias orgánicas resultantes se lavaron con NaHCO₃ (sat.), y salmuera; se secaron (MgSO₄), se concentraron a presión reducida, y se purificaron a través de cromatografía en fase normal automática para proporcionar N-(2-benzoil)-5-cloro-piridin-3-il)-4-*tert*-butil-bencenosulfonamida: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,64 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,73 (t, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,40 (t, 3H), 7,25 (d, 1H), 1,24 (s, 9H); MS (ES) (M⁺+H) esperado 429,1, encontrado 429,1.

20 **Ejemplo 52: N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-isopropoxi-N-metoximetil-bencenosulfonamida**



25 Un matraz de fondo redondo de 200 mL redondo se cargó con 2-bromo-5-cloro-piridin-3-ilamina (2,06 g, 9,94 mmoles), cloruro de 4-isopropoxisulfonylo (3,5 g, 14,91 mmoles), y piridina (10 mL). La disolución resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante la noche. El día siguiente, la piridina se eliminó a vacío y se añadieron THF (20 mL) y 4,0 N NaOH (30 mL) y la reacción se agitó a 60 °C a lo largo de 72 horas. Las sustancias orgánicas se eliminaron con posterioridad a vacío y los residuos se diluyeron con agua (100 mL). La pequeña cantidad de sólido insoluble se eliminó mediante filtración y el pH se ajustó a 6-7 con HCl concentrado. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar la diarilsulfonamida (3,44 g) con un rendimiento de 85 %. A una disolución de la sulfonamida bruta (3,41 g, 8,41 mmoles) y K₂CO₃ (4,65 g, 33,64 mmoles) en THF anhidro (21 mL) se le añadió éter clorometil metílico (1,3 mL, 16,81 mmoles). La disolución heterogénea resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron con posterioridad por medio de filtración. El producto filtrado se eliminó a continuación a vacío para producir el producto deseado en forma de un sólido de color amarillento claro (3,54 g, rendimiento 94%).

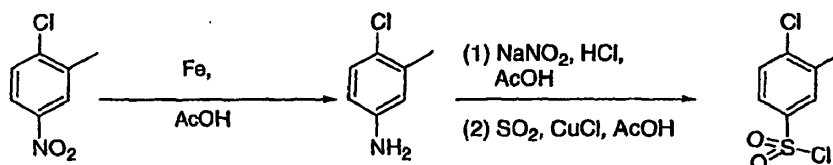
35 **Ejemplo 53: N-[5-cloro-2-(2-metil-piridino-3-carbon)-piridin-3-il]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida**



40 La N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-isopropoxi-N-metoximetil-bencenosulfonamida (592 mg, 1,32 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de 25 mL seco. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de THF (5 mL). La mezcla homogénea se bajó a -5 °C y se añadió gota a gota *i*PrMgCl (1,72 mL, 2,0 M). Una vez completada la adición, la reacción se agitó 60 minutos, seguido de la adición de N-metoxi-2,N-dimetil-nicotinamida (379 mg, 2,11 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, durante lo cual el baño de hielo se templó a

temperatura ambiente. El día siguiente, la reacción se sofocó con una pequeña cantidad de MeOH y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se trató con posterioridad con HCl 4,0 M en dioxano (6 mL, 24,0 mmoles) y H₂O (6,0 mL), y a continuación se agitó a 80 °C durante dos horas. La disolución resultante se concentró a vacío y se añadió bicarbonato de sodio saturado para ajustar a pH neutro. La disolución se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La sulfonamida bruta se purificó por último a través de cromatografía instantánea automática para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,90 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,89 (d, 2H), 4,57 (sep, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,33 (d, 6H); MS (ES) M+H esperado 445,9, encontrado 446,1.

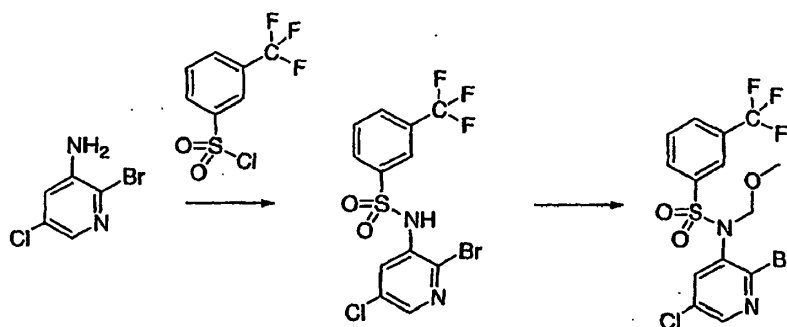
10 **Ejemplo 54: Cloruro de 4-cloro-3-metilsulfonilo**



15 Se cargaron polvo de hierro (150 g, 2,68 moles) y AcOH (600 mL) en un matraz de fondo redondo de 2 L equipado con un agitador mecánico y un termómetro. La mezcla se calentó a 80 °C. Se añadió lentamente al matraz 4-cloro-3-metilnitrobenzoceno (150 g, 0,87 moles) en AcOH (200 mL) a lo largo de 4 h, manteniendo la temperatura ambiente por debajo 90 °C. Una vez consumidos los reaccionantes, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y la torta del filtro se lavó con metanol (200 mL). El producto filtrado se concentró y el residuo se vertió en 1,5 L de agua helada (1:1) y el precipitado resultante se filtró. El producto bruto se disolvió en 300 mL de HCl 6 N en agua/dioxano (1:1) y se agitó a 100 °C a lo largo de 3 h. Se enfrió después a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se secó para proporcionar 130 g de hidrocloreto de 4-cloro-3-metil-fenilamina en forma de un polvo incoloro.

25 El hidrocloreto de 4-cloro-3-metil-anilina (75 g, 0,54 moles) se disolvió en 200 mL ácido clorhídrico concentrado (200 mL) y ácido acético (60 mL). La mezcla se enfrió a -5 °C y se añadió NaNO₂ (40,9 g, 0,59 mmoles). La mezcla se agitó entre -10 °C t -5 °C a lo largo de 1 h. Mientras progresaba la diazotación, se colocó AcOH glacial (600 mL) en un vaso de precipitados de 4000 mL y se agitó magnéticamente. Se introdujo dióxido de azufre mediante un tubo burbujeador con un extremo fritado sumergido por debajo de la superficie del AcOH hasta que resultó evidente la saturación. Se añadió cloruro cuproso (15 g) a la solución. La introducción de dióxido de azufre continuó hasta que suspensión de color amarillo verde viró a color azul-verde. La mezcla se colocó a continuación en un baño de hielo y se enfrió a 10°C. La mezcla de reacción de diazotación se añadió con posterioridad en porciones a lo largo de un período de 30 min a la disolución de dióxido de azufre, asegurándose de que la temperatura de la disolución no sobrepasara los 30 °C. Después de añadir la mezcla de la sal de diazonio, la mezcla se vertió en agua helada (2 L). El precipitado resultante se filtró y se volvió a disolver en hexano (500 mL). La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice (100 g) y el lecho de filtro se lavó con hexano (300 mL). El producto filtrado combinado se concentró para producir 50 g de cloruro de 4-cloro-3-metil-bencenosulfonilo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo.

35 **Ejemplo 55: N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**

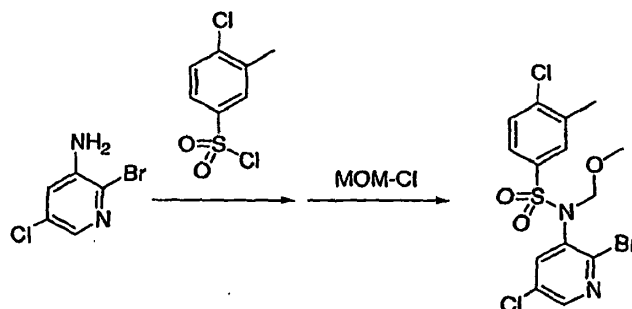


40 A una disolución agitada de 2-bromo-5-cloro-piridin-3-ilamina (2,07 g, 10,0 mmoles) en piridina anhidra (20 mL) se le añadió cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonilo (4,90 g, 20,0 mmoles) y el progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (18 h), a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en THF (20 mL) y se agitó 18 h con TBAF 1 M (20 mL) en THF para escindir la bis-sulfonamida. El THF se evaporó con posterioridad y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó a continuación con agua (2 x 100 mL), salmuera, y a continuación se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de acetato

de etilo-hexano para proporcionar *N*-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de un sólido cristalino de color blanco. MS *m/z* 417,1 (M + H).

Se añadió gota a gota cloruro de metoximetilo (720 mg, 8,94 mmoles) a una mezcla de *N*-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (2,51 g, 6,04 mmoles) y carbonato de potasio (5,1 g) en THF (60 mL) a la temperatura ambiente. Al cabo de 5 h, las sales de potasio se eliminaron a vacío mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El sólido de color amarillo claro residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de acetato de etilo-hexano para proporcionar *N*-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de cristales de color blanco. MS *m/z* 461,2 (M + H).

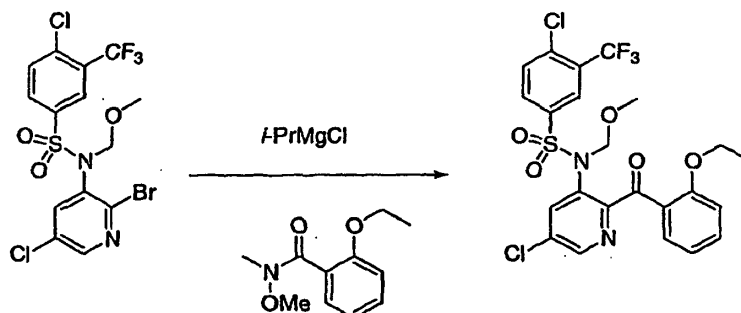
Ejemplo 56: *N*-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-*N*-metoximetil-3-metil-bencenosulfonamida



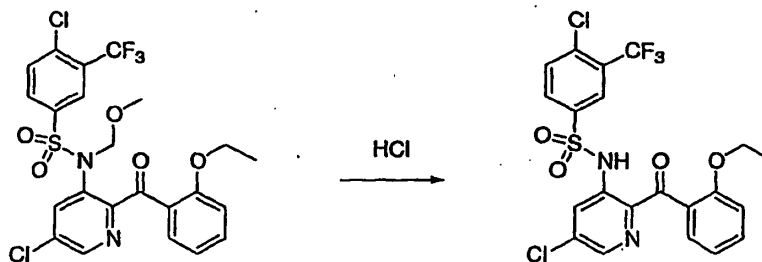
A una disolución agitada de 2-bromo-5-cloro-piridin-3-ilamina (4,12 g, 20 mmoles) en piridina anhidra (100 mL) se le añadió cloruro de 3-metil-4-clorobencenosulfonylo (6,35 g, 26 mmoles) y el progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (18 h), a continuación se concentró para eliminar tanta piridina como fuera posible. El residuo se disolvió en THF y se agitó 18h con hidróxido de sodio acuoso (20 mL) en THF para escindir la bis-sulfonamida. La mezcla de reacción se neutralizó con posterioridad con HCl acuoso y se extrajo con EtOAc; la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 mL), salmuera, y a continuación se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de EtOAc-hexano para proporcionar *N*-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-3-metil-bencenosulfonamida en forma de un sólido cristalino de color blanco. MS *m/z* 397,1 (M + H).

Se añadió gota a gota cloruro de metoximetilo (1,2 g, 14,3 mmoles) a una mezcla de *N*-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-3-metil-bencenosulfonamida (5,0 g, 12,7 mmoles) y carbonato de potasio (3,2 g, 23,2 mmoles) en THF (30 mL) a la temperatura ambiente. Al cabo de 5 h, las sales de potasio se eliminaron mediante filtración a vacío y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El sólido de color amarillo claro residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de acetato de etilo-hexano para proporcionar la *N*-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-*N*-metoximetil-3-metil-bencenosulfonamida en forma de cristales de color blanco. MS *m/z* 441,2 (M + H).

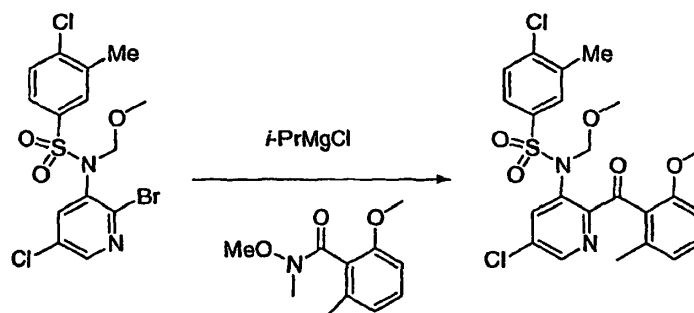
Ejemplo 57: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-etoxi-benzoil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



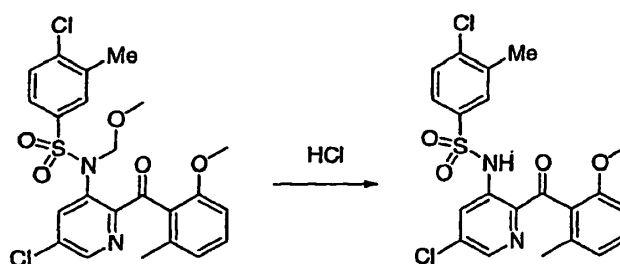
La 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-etoxi-benzoil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida se preparó a partir de 2-etoxi-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida y *N*-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito previamente en el ejemplo 24. El producto se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice mediante la utilización de acetato de etilo-hexano. MS *m/z*: 562,4 (M+H).

Ejemplo 58: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-etoxi-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

5 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-etoxi-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida se hidrolizó mediante la utilización de HCl 4 M en dioxano (12 mL) y agua (4 mL) a 100 °C para proporcionar 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-etoxi-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. El producto se purificó mediante HPLC. MS m/z 519,1 (M+H).

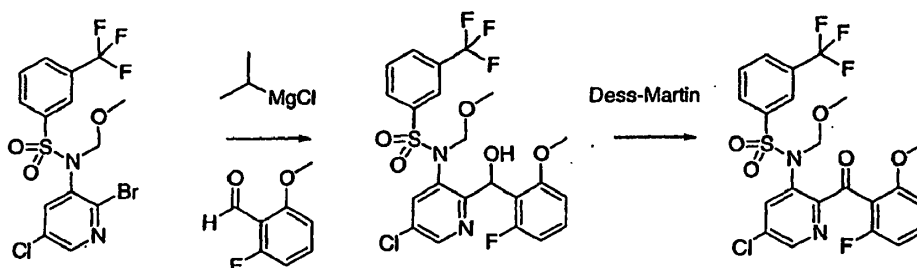
Ejemplo 59: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metoxi-6-metil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-metil-bencenosulfonamida

15 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metoxi-6-metil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-metil-bencenosulfonamida se preparó a partir de N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-metil-bencenosulfonamida y 2,N-Dimetoxi-6,N-dimetil-benzamida de acuerdo con el procedimiento descrito previamente en el *ejemplo* 24. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de acetato de etilo-hexano. MS m/z : 509,4 (M+H).

Ejemplo 60: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metoxi-6-metil-benzoil)-piridin-3-il]-3-metil-bencenosulfonamida

25 La 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-metoxi-6-metil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-metil-bencenosulfonamida se hidrolizó mediante la utilización de HCl 4 M en dioxano (12 mL), y agua (4 mL) a 100 °C para proporcionar 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-metoxi-6-metil-benzoil)-piridin-3-il]-3-metil-bencenosulfonamida. El producto se purificó mediante HPLC. MS m/z : 465,4 (M+H).

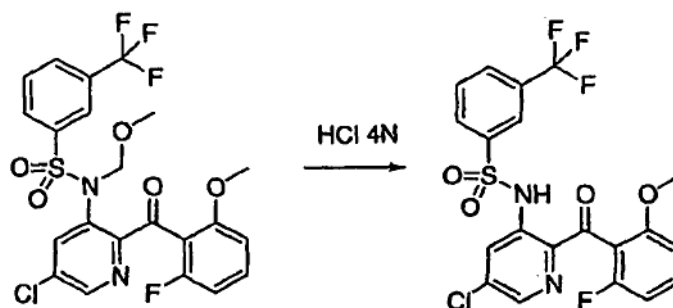
Ejemplo 61: N-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



5 A una disolución agitada de *N*-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (459 mg, 1,00 mmoles) en THF anhidro (5 mL) a -10 °C se le añadió cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (1,1 mL, 2,2 mmoles) y se agitó a la misma temperatura a lo largo de 30 min. Con posterioridad se añadió 2-fluoro-6-metoxi-benzaldehído (308 mg, 2,00 mmoles) en una porción, y la mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). A continuación se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado (10 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de acetato de etilo-hexano para proporcionar *N*-[5-cloro-2-[(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-hidroximetil]-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. MS *m/z* 535,4 (M + H).

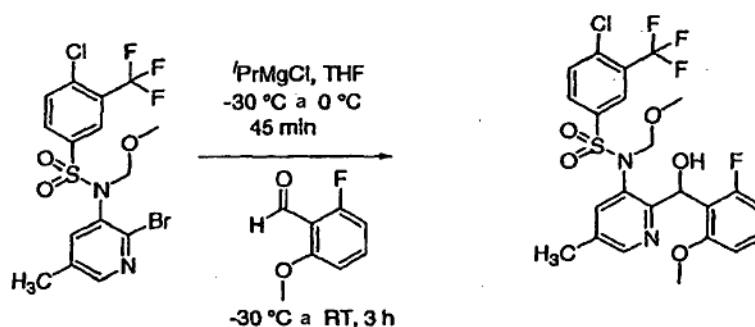
15 Una mezcla de *N*-[5-cloro-2-[(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-hidroximetil]-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (0,38 g) y reactivo de Dess-Martin (0,90 g, 2,1 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 mL) a la temperatura ambiente se agitó durante 5 h. A continuación se añadió una mezcla de Na₂S₂O₃ acuoso al 10% (10 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 min. La fase orgánica se separó a continuación y la porción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de acetato de etilo-hexano para proporcionar *N*-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. MS *m/z* 555,1 (M + Na).

Ejemplo 62: *N*-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



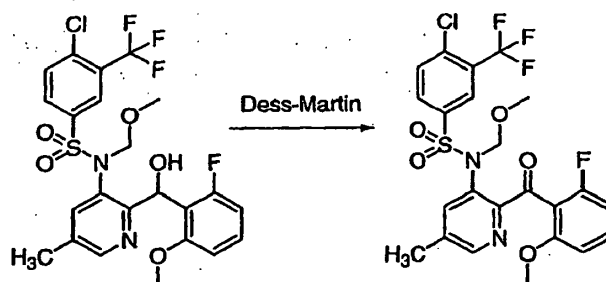
25 La *N*-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (180 mg, 0,313 mmoles) se sometió a agitación magnética en agua (1,0 mL) y HCl 4N en dioxano (2,5 mL) y se calentó a 85 °C a lo largo de 7 h. La reacción se concentró con posterioridad y el residuo se neutralizó (pH 7) con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Los extractos se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de EtOAc-hexano (gradiente, de 0:100 a 50:50) para proporcionar *N*-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida: MS *m/z* 489,1 (M + H); 511,0 (M + Na).

35 **Ejemplo 63: 4-Cloro-*N*-[2-[(2-fluoro-6-metoxifenil)-hidroximetil]-5-metil-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-benceno sulfonamida.**



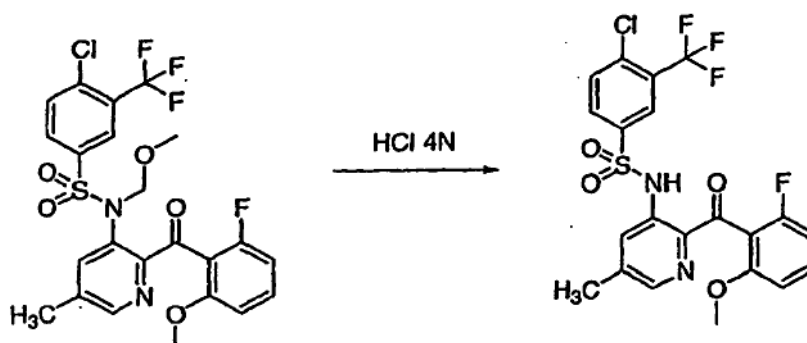
5 A una disolución de *N*-(2-bromo-5-metil-piridin-3-il)-4-cloro-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (158 mg, 0,33 mmoles) en THF (3 mL) en atmósfera de nitrógeno a -30°C se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (solución 2 M en THF, 0,4 mL, 0,8 mmoles) a través de adición gota a gota. La mezcla se agitó a continuación a lo largo de 30 min a 0 °C seguido de la adición de una disolución de 2-fluoro-6-metoxi-benzaldehído (96,6 mg, 0,63 mmoles) a -30 °C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 3 h, se sofocó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (EtOAc al 30%-hexanos) para obtener 4-cloro-*N*-{2-[(2-fluoro-6-metoxifenil)-hidroxi-metil]-5-metil-piridin-3-il}-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (110 mg) en forma de un jarabe de color amarillo con un rendimiento de 60%. ESMS *m/z*: 549 (M+H).

15 **Ejemplo 64: 4-Cloro-*N*-[2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-5-metil-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida.**



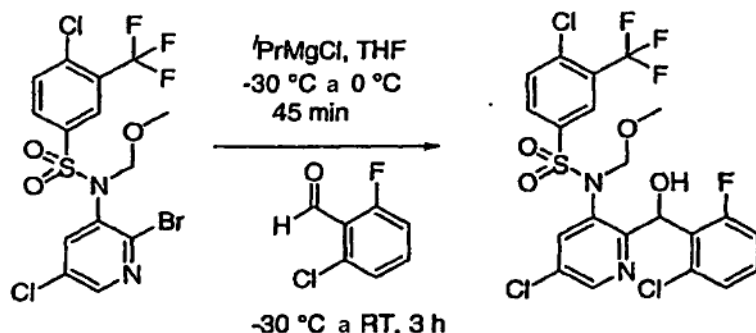
20 A una disolución de 4-cloro-*N*-{2-[(2-fluoro-6-metoxifenil)-hidroximetil]-5-metil-piridin-3-il}-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (110 mg, 0,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (170 mg, 0,4 mmoles) y se agitó durante 3 h a la temperatura ambiente. Se añadieron Na₂S₂O₃ acuoso al 10% (5 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y se agitó durante 30 min. La capa acuosa se extrajo a continuación con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con posterioridad con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron (Na₂SO₄), se concentraron para obtener 4-cloro-*N*-[2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-5-metil-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluoro-metil-bencenosulfonamida (85,4 mg) con un rendimiento de 78% que se utilizó sin purificación adicional. MS *m/z*: 515 (M+H-MeOH), 569 (M+Na).

30 **Ejemplo 65: 4-Cloro-*N*-[2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-5-metil-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida.**



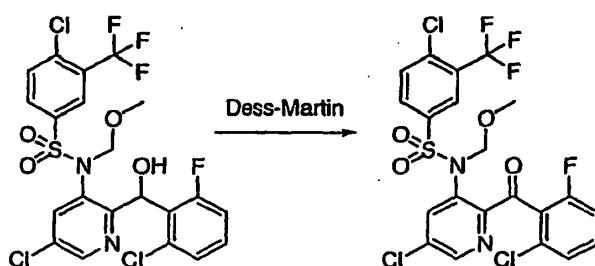
Una mezcla de 4-cloro-*N*-[2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-5-metil-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (85 mg, 0,15 mmoles) en HCl 4 M en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se sometió a reflujo a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó hasta sequedad, y se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ a pH 7-8. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (70% EtOAc-hexanos) para proporcionar 4-cloro-*N*-[2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-5-metil-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (55 mg) en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento de 70%. MS *m/z* 503 (M+H).

10 **Ejemplo 66: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida.**



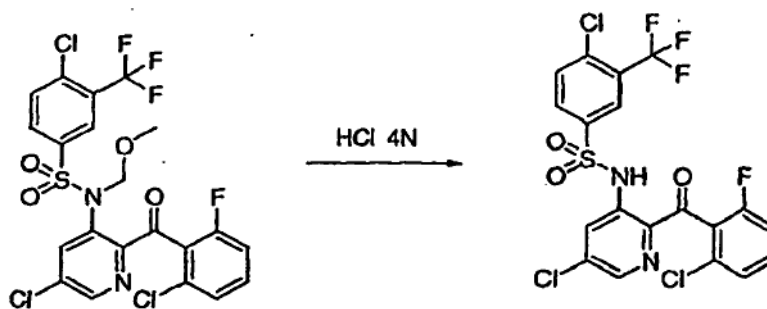
15 A una disolución de *N*-(2-bromo-5-metil-piridin-3-il)-4-cloro-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (246 mg, 0,5 mmoles) en THF (3 mL) en atmósfera de nitrógeno a -30 °C se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M disolución en THF, 0,6 mL, 1,2 mmoles) a través de adición gota a gota. La mezcla se agitó a continuación a lo largo de 30 min a 0 °C seguido de la adición de una disolución de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído (150,6 mg, 0,95 mmoles) a -30 °C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 3 h, se sofocó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (EtOAc al 30%-hexanos) para obtener 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (144 mg) en forma de un jarabe de color amarillo con un rendimiento de 51%. MS *m/z* 573 (M+H).

25 **Ejemplo 67: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-cloro-6-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida.**



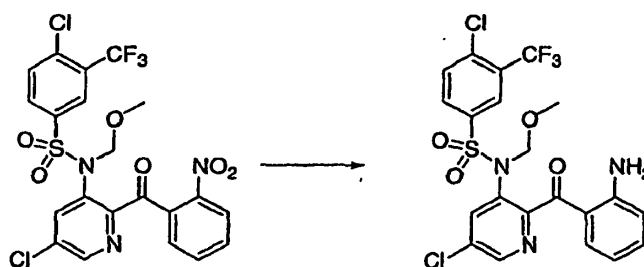
30 A una disolución de 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (144 mg, 0,252 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (213,5 mg, 0,5 mmoles) y se agitó durante 3 h a la temperatura ambiente. Se añadieron Na₂S₂O₃ acuoso al 10% (5 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min. La capa acuosa se extrajo a continuación con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con posterioridad con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para obtener 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-cloro-6-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (107 mg) con un rendimiento de 75% que se utilizó sin purificación adicional. MS *m/z*: 539 (M-MeOH+H), 593 (M+Na).

40 **Ejemplo 68: 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-cloro-6-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida.**



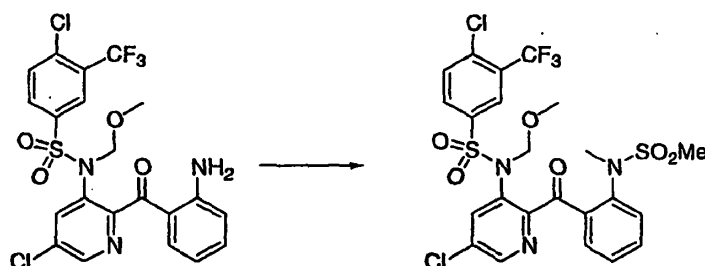
Una mezcla de 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-cloro-6-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,17 mmoles) en HCl 4 M en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se calentó a reflujo a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó hasta sequedad, y se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ a pH 7-8. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El sólido residual se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea (EtOAc al 70%-hexanos) sobre gel de sílice para proporcionar 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-cloro-6-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (62 mg) en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento de 67%. MS *m/z*: 527 (M+H), 549 (M+Na).

Ejemplo 69: *N*-[2-(2-Amino-benzoil)-5-cloro-piridin-3-il]-cloro-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



A una suspensión agitada de Fe (376 mg, 6,73 mmoles) en AcOH glacial (10 mL) a 80°C se le añadió una disolución 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-nitro-benzoil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (700 mg, 1,34 mmoles) en AcOH (5 mL) a lo largo de 15 min. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a lo largo de 2 h y el progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. Después de que se consumieran los reaccionantes, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de un lecho de Celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió con NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La porción orgánica se separó y la porción acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar *N*-[2-(2-amino-benzoil)-5-cloro-piridin-3-il]-4-cloro-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. MS *m/z*: 556,0 (M+Na).

Ejemplo 70: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-[2-(metanosulfonyl-metil-amino)-benzoil]-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida.

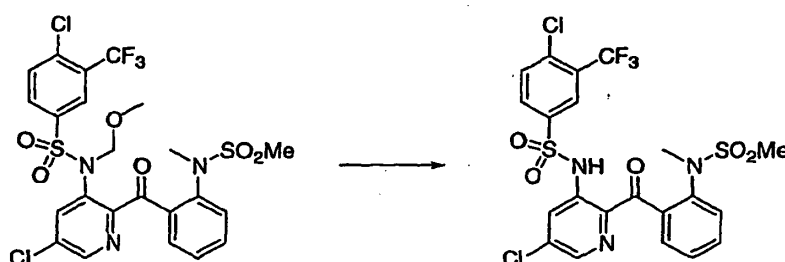


A una suspensión agitada de *N*-[2-(2-amino-benzoil)-5-cloro-piridin-3-il]-4-cloro-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonyl (26 mg, 0,226 mmoles). Al cabo de 2

h la mezcla de reacción se vertió en HCl 1 M y las porciones acuosas se extrajeron con posterioridad con EtOAc. Los extractos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (5 mL), se trató con TBAF (1 M en THF, 200 μ L, 0,200 mmoles), y a continuación se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 3-4 h. La mezcla de reacción se vertió con posterioridad en HCl 1 M y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-benzoil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. MS *m/z*: 634,0 (M+Na).

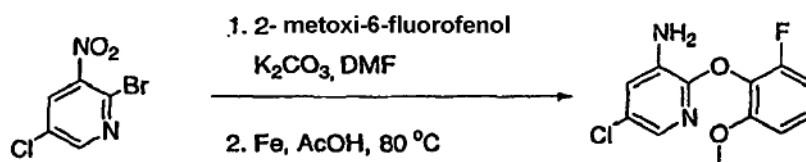
Una mezcla de este producto bruto, K_2CO_3 (31 mg, 0,226 mmoles), y yodometano (15 μ L, 0,226 mmoles) en DMF anhidra (1 mL) se agitaron a 50 °C durante la noche. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-[2-(metanosulfonil-metil-amino)-benzoil]-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. MS *m/z*: 648,3 (M+Na).

Ejemplo 71: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-[2-(metanosulfonil-metil-amino)-benzoil]-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida.



Una mezcla 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-[2-(metanosulfonil-metilamino)-benzoil]-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (30 mg bruto) en HCl 4 M en dioxano (12 mL) y agua (4 mL) se calentaron a 100 °C a lo largo de 18 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y con posterioridad se neutralizó con NaHCO_3 acuoso a pH a 5-6. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente de 20 \rightarrow 80% de MeCN-agua) para proporcionar 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-[2-(metanosulfonil-metil-amino)-benzoil]-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de un sólido. MS *m/z*: 582,0 (M+H).

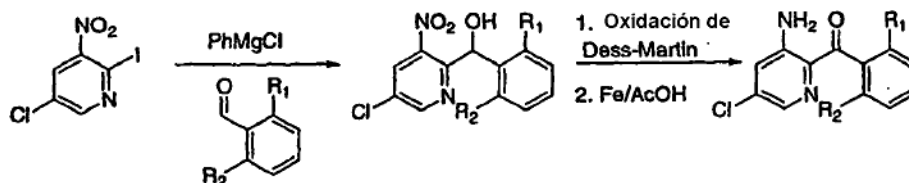
Ejemplo 72: 5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-piridin-3-ilamina



A una disolución agitada de 2-bromo-5-cloro-3-nitropiridina (2,37 g, 10 mmoles) disuelta en 40 mL de DMF se le añadió 2-metoxil-6-fluorofenol (1,7 g 11,9 mmoles) seguido de carbonato de potasio (2,76, 20 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h, a continuación se vertió en agua helada (200 mL). El producto precipitado se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar 5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-3-nitropiridina.

Se cargaron AcOH (30 mL) y polvo de hierro (5 g) en un matraz de fondo redondo equipado con una varilla agitadora magnética y se calentó a 80 °C. Se añadió lentamente una disolución de 5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-3-nitropiridina bruta en AcOH a la mezcla, manteniendo la temperatura por debajo de 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de un lecho de Celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre NaHCO_3 y EtOAc. La porción orgánica se separó y la porción acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar 5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)-piridin-3-ilamina (3,56 g) en forma de un polvo incoloro.

Procedimiento General C: Síntesis de 3-Amino-5-cloro-piridin-2-il-aril-cetonas

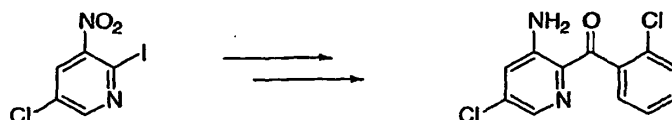


5 Etapa 1: A una disolución agitada de 5-cloro-2-yodo-3-nitro-piridina (2,85 g, 10,01 mmoles) en THF anhidro (20 mL) a -78°C se le añadió cloruro de fenilmagnesio 2 M en THF (5,22 mL, 10,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura a lo largo de 30 min y se añadió el aldehído apropiado (15 mmoles) en una porción (a través de una jeringa si fuera líquido o en forma de sólido), y el progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante varias horas (5-18 h). A continuación se sofocó con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el alcohol bencílico deseado que se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 Etapa 2: Una mezcla del alcohol secundario bruto y peryodinano de Dess-Martin (6,4 g, 15 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 mL) a la temperatura ambiente se agitó durante 5-10 h. A continuación se añadió una mezcla de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10% (20 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 min. Las fases se separaron a continuación y la porción acuosa extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar la nitro cetona correspondiente.

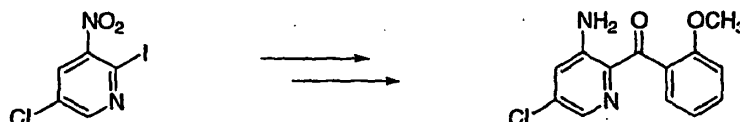
20 Etapa 3: A una suspensión agitada de Fe (4-5 equiv.) en AcOH glacial a 80°C se le añadió una disolución de nitropiridil cetona (1 equiv.) en AcOH (5 mL) a lo largo de 15 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura a lo largo de 1-2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre NaHCO_3 y EtOAc. La capa orgánica se separó y la porción acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar la anilina correspondiente.

Ejemplo 73: (3-Amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2-cloro-fenil)-metanona



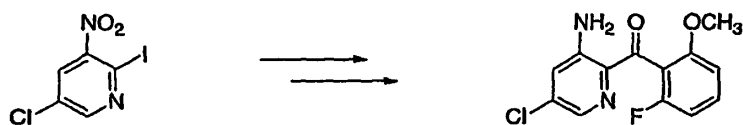
30 La (3-amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2-cloro-fenil)-metanona se preparó a partir de 2-clorobenzaldehído y 5-cloro-2-yodo-3-nitro-piridina en tres etapas de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 3-amino-5-cloro-piridin-2-il aril cetonas. MS m/z : 267,0 (M+H).

Ejemplo 74: (3-Amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2-metoxi-fenil)-metanona



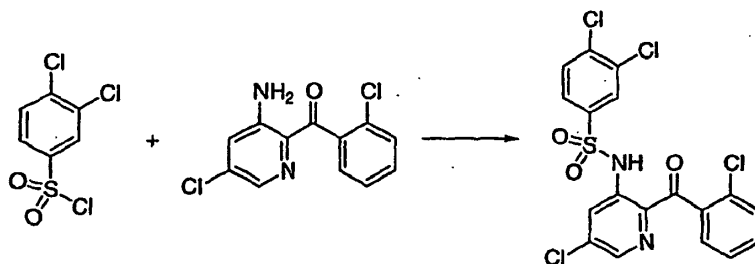
40 La (3-amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2-metoxi-fenil)-metanona se preparó a partir de 2-metoxibenzaldehído y 5-cloro-2-yodo-3-nitro-piridina en tres etapas de acuerdo con el Procedimiento General C. MS m/z : 263,1 (M+H).

Ejemplo 75: (3-Amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-metanona



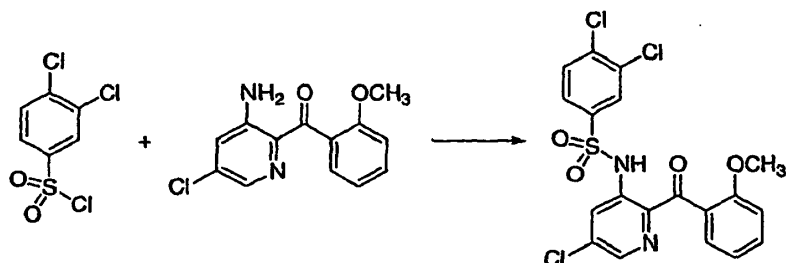
5 La (3-Amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-metanona se preparó a partir de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído y 5-cloro-2-yodo-3-nitro-piridina en tres etapas de acuerdo con el Procedimiento General C. MS m/z : 281,0 (M+Na).

Ejemplo 76: 3,4-Dicloro-N-[5-cloro-2-(2-cloro-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida



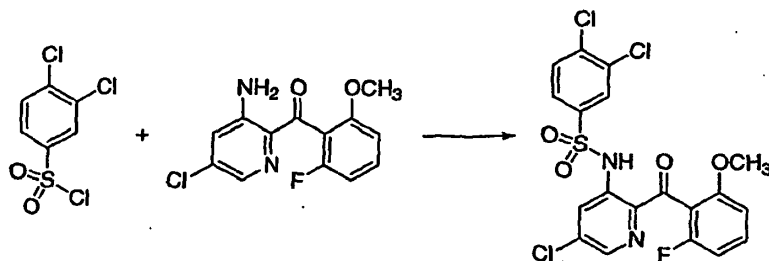
10 Una mezcla de (3-amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2-cloro-fenil)-metanona (26,8 mg, 0,10 mmoles) y cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo (24,5 mg, 0,10 mmoles) en piridina anhidra (1 mL) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con NaOH 1 M (5 mL) y THF(5 mL) para hidrolizar la bis-sulfonamida. La disolución resultante se neutralizó a pH 6 y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos
15 combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se purificaron por medio de HPLC preparativa (gradiente de MeCN de 20 → 90% - agua) y las fracciones de producto puras se liofilizaron para proporcionar 3,4-dicloro-N-[5-cloro-2-(2-cloro-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida en forma de un sólido. MS m/z : 498,0 (M+Na).

20 **Ejemplo 77: 3,4-Dicloro-N-[5-cloro-2-(2-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida**



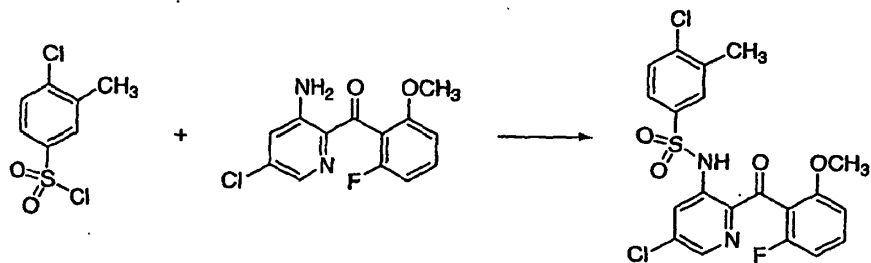
25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 76, la 3,4-dicloro-N-[5-cloro-2-(2-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida se sintetizó a partir de (3-amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2-metoxi-fenil)-metanona (54 mg, 0,206 mmoles) y cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo (101 mg, 0,412 mmoles). MS m/z : 471,0 (M+H).

30 **Ejemplo 78: 3,4-Dicloro-N-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)piridin-3-il]-bencenosulfonamida**



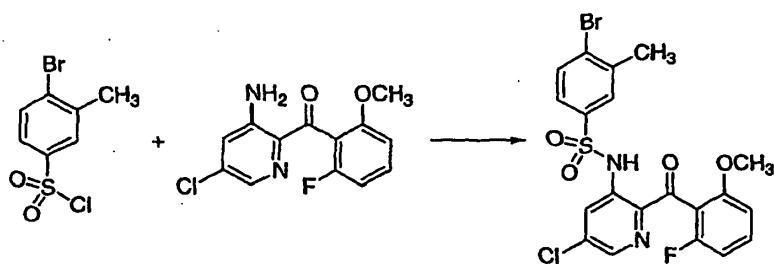
Seguendo el procedimiento del ejemplo 76, la 3,4-dicloro-*N*-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-3-bencenosulfonamida se sintetizó a partir de (3-amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-metanona (54 mg, 0,192 mmoles) y cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo (87 mg, 0,368 mmoles). MS *m/z*: 510,9 (M+Na).

5 **Ejemplo 79: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-3-metil-bencenosulfonamida**



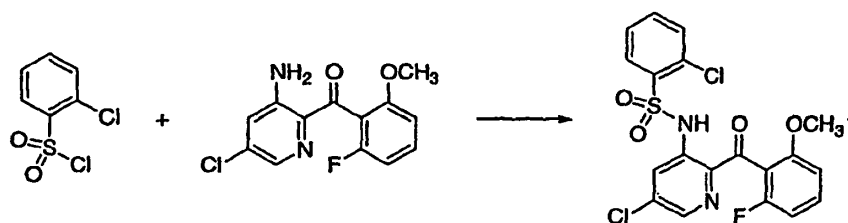
10 Seguendo el procedimiento del ejemplo 76, la 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-3-metil-bencenosulfonamida se sintetizó a partir de (3-amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-metanona (56 mg, 0,20 mmoles) y cloruro de 4-cloro-3-metil-bencenosulfonilo (87 mg, 0,368 mmoles). MS *m/z*: 491,0 (M+Na).

Ejemplo 80: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-3-metil-bencenosulfonamida



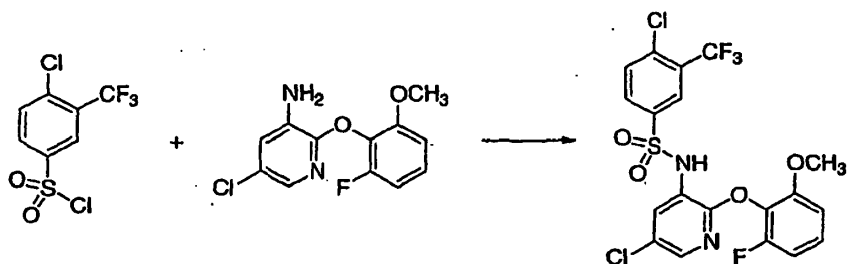
15 Seguendo el procedimiento del ejemplo 76, la 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-3-metil-bencenosulfonamida se sintetizó a partir de (3-amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-metanona (66 mg, 0,20 mmoles) y cloruro de 4-bromo-3-metil-bencenosulfonilo (120 mg, 0,448 mmoles). MS *m/z*: 491,0 (M+Na).

20 **Ejemplo 81: 2-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida**



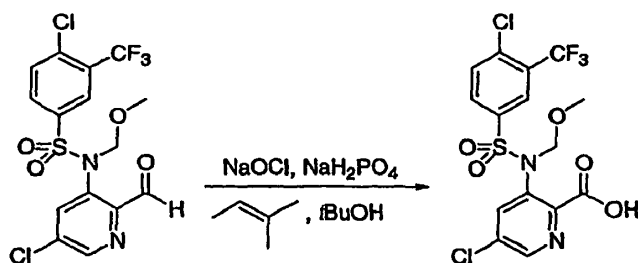
25 Seguendo el procedimiento del ejemplo 76, 2-cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida se sintetizó a partir de (3-amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-metanona (50 mg, 0,178 mmoles) y cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo (83 mg, 0,392 mmoles). MS *m/z*: 455,0 (M+H).

30 **Ejemplo 82: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



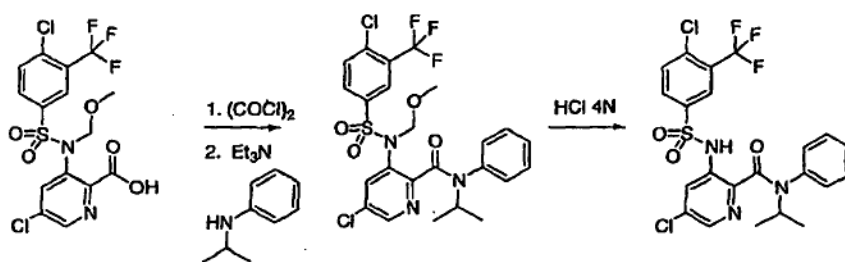
5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 76, la 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida se sintetizó a partir de 5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-piridin-3-ilamina (100 mg), cloruro de 4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilo (100 mg). MS *m/z*: 511,1 (M+H).

Ejemplo 83: Ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico



10 A una disolución de 4-cloro-*N*-(5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-piridin-3-il)-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (590 mg, 1,33 mmoles) en *tert*-butanol (26 mL) se le añadió isobutileno (5 mL), clorita de sodio (751 mg, 6,66 mmoles) dihidrogenofosfato de sodio (919 mg, 6,66 mmoles) y agua (26 mL). Después de agitar la disolución a la temperatura ambiente a lo largo de 3 h, se añadió EtOAc (10 mL) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 10 mL) y salmuera (1 x 10 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a vacío para producir ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

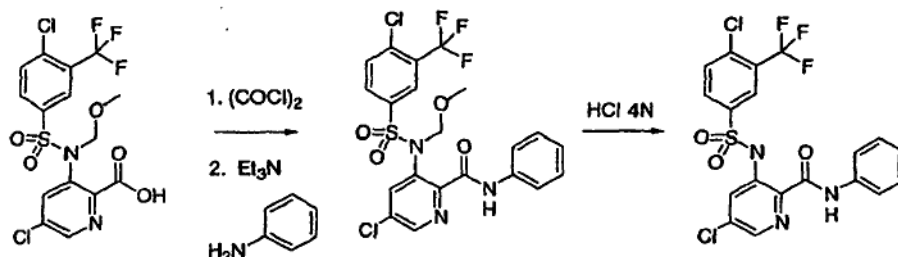
20 **Ejemplo 84: Isopropil-fenil-amiduro de ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-piridino-2-carboxílico**



25 A una disolución agitada magnéticamente de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico (229 mg, 0,50 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (5 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (1,0 mL) a la temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo a lo largo de 2 h, a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (4 mL) y esta disolución se añadió gota a gota a una disolución agitada magnéticamente de trietilamina (1,0 mL) y *N*-isopropilanilina (135 mg, 1,00 mmoles) en cloruro de metileno (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h (la reacción se verificó mediante LCMS), a continuación se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado (50 mL), y la capa acuosa extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los extractos combinados se lavaron con HCl 0,5 M (50 mL), se lavaron con agua (50 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de un gradiente de acetato de etilo-hexano (0:100 a 100:0) para proporcionar *N*-isopropil-*N*-fenilamiduro de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico puro. MS *m/z* 576,0 (M + H); 544,0 (M+H - MeOH).

El derivado de MOM intermedio (180 mg, 0,313 mmoles) se agitó magnéticamente en agua (1,0 mL) y HCl 4 N en dioxano (2,5 mL) a 85 °C (baño de aceite) a lo largo de 7 h. Después de que se consumió el reaccionante, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se neutralizó (pH 7) con bicarbonato de sodio acuoso, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró, y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de un gradiente de acetato de etilo-hexano (0:100 a 50:50) para proporcionar isopropil-fenil-amiduro de ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-piridino-2-carboxílico. MS *m/z* 532,0 (M + H).

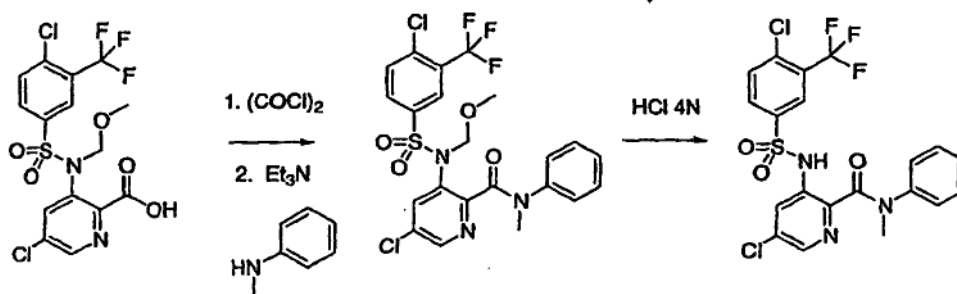
Ejemplo 85: Fenilamiduro de ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-piridino-2-carboxílico



A una disolución agitada magnéticamente de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico (229 mg, 0,50 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (5 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (0,5 mL) a la temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo a lo largo de 1 h, a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (4 mL) y esta disolución se añadió gota a gota a una disolución agitada magnéticamente de trietilamina (1,0 mL) y anilina (93 mg, 1,00 mmoles) en cloruro de metileno (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h (la reacción se verificó mediante LCMS), se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado (50 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los extractos combinados se lavaron con HCl 0,5 M (50 mL) y agua (50 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de un gradiente de acetato de etilo-hexano (0:100 a 100:0) para proporcionar fenilamiduro de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico puro. MS *m/z* 556,1 (M + Na); 502,1 (M+H-MeOH).

El fenilamiduro de ácido 5-Cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico (120 mg, 0,224 mmoles) se agitó magnéticamente en agua (1,0 mL) y HCl 4 N en dioxano (2,5 mL) a 85 °C (baño de aceite) a lo largo de 4 h. Después de que se consumió el reaccionante, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se neutralizó (pH 7) con bicarbonato de sodio acuoso, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de un gradiente de acetato de etilo-hexano (0:100 a 50:50) para proporcionar el producto final puro. MS *m/z* 490,0 (M + H).

Ejemplo 86: N-Metil-N-fenilamiduro de ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-piridino-2-carboxílico

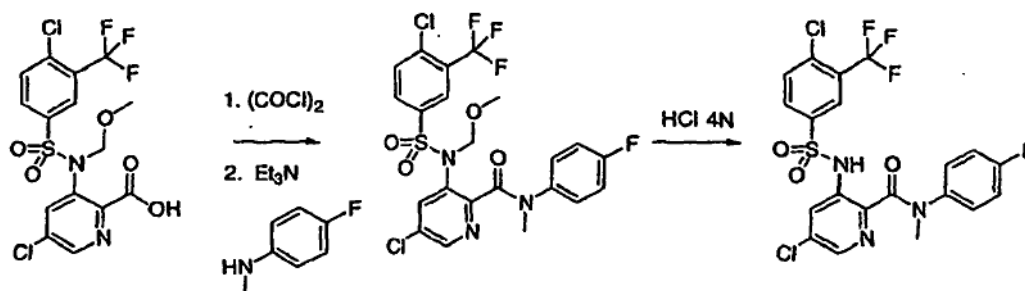


A una disolución agitada magnéticamente de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico (458 mg, 1,00 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (5 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (1,0 mL) a la temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo a lo largo de 2 h, a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (4 mL) y esta disolución se le añadió gota a gota a una disolución agitada magnéticamente de trietilamina (1,0 mL) y N-metilanilina (108 mg, 1,00 mmoles) en cloruro de metileno (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h (la reacción se verificó mediante LCMS), se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado (50 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los extractos

combinados se lavaron con HCl 0,5 M (50 mL), se lavó con agua (50 mL), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de un gradiente de acetato de etilo-hexano (0:100 a 100:0) para proporcionar *N*-metil-*N*-fenilamiduro de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico puro. MS m/z : 548,2 (M + H), 526,0 (M+H-MeOH).

El *N*-metil-*N*-fenilamiduro de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico (132 mg, 0,24 mmoles) se agitó magnéticamente en agua (1,0 mL) y HCl 4 N en dioxano (2,5 mL) y se calentó a 85 °C (baño de aceite) a lo largo de 7 h. La LCMS indicó que se había completado la reacción; la reacción se concentró y el residuo se neutralizó (pH 7) con bicarbonato de sodio acuoso y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Los extractos se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de un gradiente de acetato de etilo-hexano (0:100 a 50:50) para proporcionar *N*-metil-*N*-fenilamiduro de ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil-amino)-piridino-2-carboxílico. MS m/z : 504,1 (M + H).

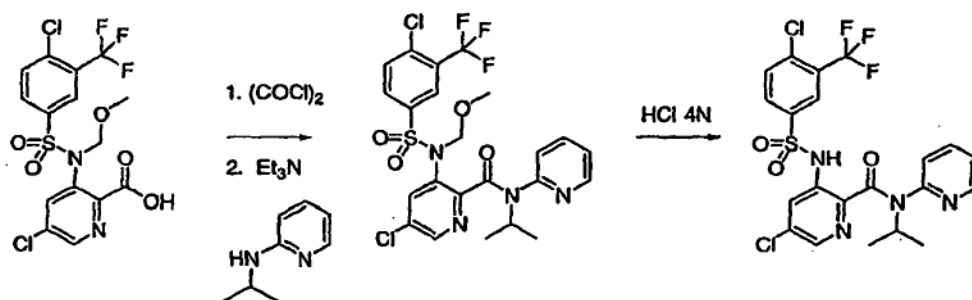
Ejemplo 87: *N*-metil-*N*-(4-fluorofenil)amiduro de ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-tifluorometil-bencenosulfonil-amino)-piridino-2-carboxílico



A una disolución agitada magnéticamente de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico (458 mg, 1,00 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (5 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (1,0 mL) a la temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo a lo largo de 1 h a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (4 mL) y esta disolución se añadió gota a gota a una disolución agitada magnéticamente de trietilamina (1,0 mL) y *N*-metil-*N*-(4-fluorofenil)anilina (0,50 mL, 3,5 mmoles) en cloruro de metileno (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h (la reacción se verificó mediante LCMS) a continuación se sofocó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los extractos combinados se lavaron con HCl 0,5 M (50 mL), se lavaron con agua (50 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de un gradiente de acetato de etilo-hexano (0:100 a 100:0) para proporcionar *N*-metil-*N*-(4-fluorofenil)amiduro de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico puro. MS m/z 570,1(M + Na); 526,0 (M+H-MeOH).

El *N*-metil-*N*-(4-fluorofenil)amiduro de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico (141 mg, 0,258 mmoles) se agitó magnéticamente en agua (1,0 mL) y HCl 4 N en dioxano (2,5 mL) y se calentó a 85 °C (baño de aceite) a lo largo de 7 h. La LCMS indicó que se había completado la reacción; la reacción se concentró y el residuo se neutralizó (pH 7) con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Los extractos se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de un gradiente de acetato de etilo-hexano (0:100 a 50:50) para proporcionar *N*-metil-*N*-(4-fluorofenil)amiduro de ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil-amino)-piridino-2-carboxílico. MS m/z 522,1 (M + H).

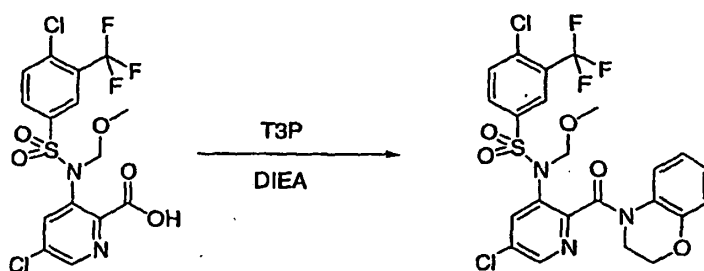
Ejemplo 88: 2-Isopropilaminopiridin-2-ilamiduro de ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil-amino)-piridino-2-carboxílico



A una disolución agitada magnéticamente de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonyl)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico (229 mg, 0,50 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (5 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (0,5 mL) a la temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo a lo largo de 1 h a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (4 mL) y esta disolución se le añadió gota a gota a una disolución agitada magnéticamente de trietilamina (1,0 mL) y 2-(isopropilamino)piridina (136 mg, 1,00 mmoles) en cloruro de metileno (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h (la reacción se verificó mediante LCMS) a continuación se sofocó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los extractos combinados se lavaron con HCl 0,5 M (50 mL), se lavaron con agua (50 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de un gradiente de acetato de etilo-hexano (0:100 a 100:0) para proporcionar 2-(isopropilamino)piridilamiduro de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonyl)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico puro. MS m/z 577,1 (M + H).

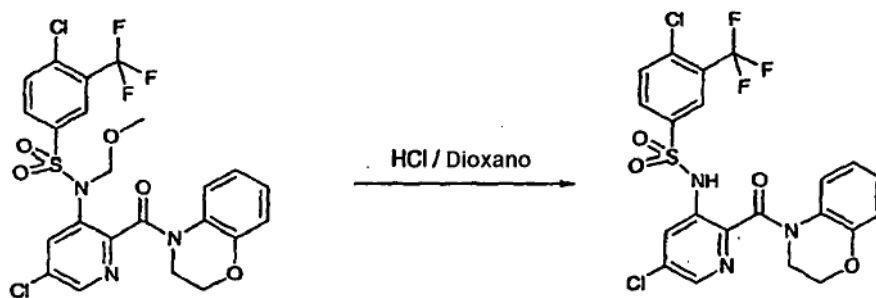
El 2-(isopropilamino)piridilamiduro de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonyl)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico (120 mg, 0,208 mmoles) se agitó magnéticamente en agua (1,0 mL) y HCl 4 N en dioxano (2,5 mL) y se calentó a 85 °C (baño de aceite) a lo largo de 9 h. La LCMS indicó que se había completado la reacción; la reacción se concentró y el residuo se neutralizó (pH 7) con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Los extractos se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de un gradiente de acetato de etilo-hexano (0:100 a 50:50) para proporcionar 2-isopropilaminopiridin-2-ilamiduro de ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonylamino)-piridino-2-carboxílico. MS m/z : 533,1 (M + H).

Ejemplo 89: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



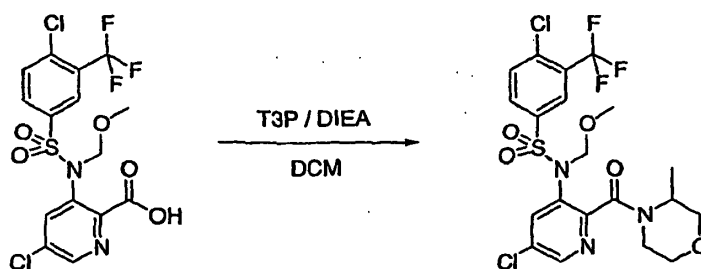
A una mezcla de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonyl)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico (112 mg, 0,244 mmoles), 100 mg (0,70 mmoles) de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, y 0,174 mL (1,0 mmoles) de DIEA en CH_2Cl_2 (2,5 mL) se le añadió 0,19 mL anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (50% en acetato de etilo). Al cabo de 3 h la mezcla de reacción se purificó directamente a través de cromatografía en columna (EtOAc al 50% en hexano) para proporcionar 79 mg de 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de polvo de color blanco. MS m/z : 576,38 (M + H).

Ejemplo 90: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



Una disolución de 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (50 mg) en 3 mL de HCl (4 M en dioxano) y agua (1 mL) se sometió a reflujo a lo largo de 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se purificó a través de TLC preparativa (EtOAc al 50% en hexano) para proporcionar 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (27,0 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. MS m/z : 532,2 (M + H).

10 **Ejemplo 91: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(3-metil-morfolino-4-carbonil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



15 A una mezcla de 112 mg (0,244 mmoles) de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonyl)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico, 70 mg (0,70 mmoles) de 2-metilmorfolina y 0,174 mL (1,0 mmoles) de DIEA en CH₂Cl₂ (2,5 mL) se le añadieron 0,19 mL de anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosónico (50% en acetato de etilo). Al cabo de 3 h la mezcla de reacción se purificó directamente a través de cromatografía en columna (EtOAc al 50% en hexano) para proporcionar 67 mg de 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(3-metil-morfolino-4-carbonil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de polvo de color blanco. MS m/z : 542,36 (M + H).

20 **Ejemplo 92: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(3-metil-morfolino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**

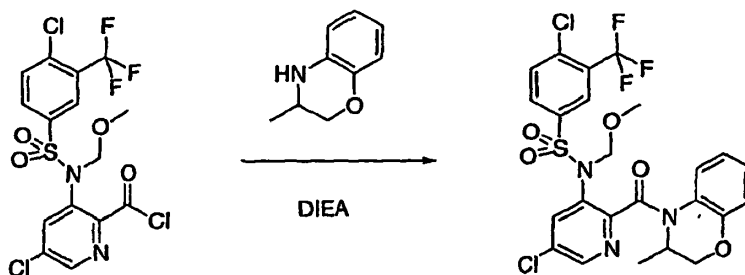


25 Una disolución de 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(3-metil-morfolino-4-carbonil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (40mg) en 3 mL de HCl (4M en dioxano) y agua (1 mL) se sometió a reflujo a lo largo de 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se purificó a través de TLC preparativa (EtOAc al 50% en hexano) para proporcionar 21 mg de 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(3-metil-morfolino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino. MS m/z : 498,0 (M + H).

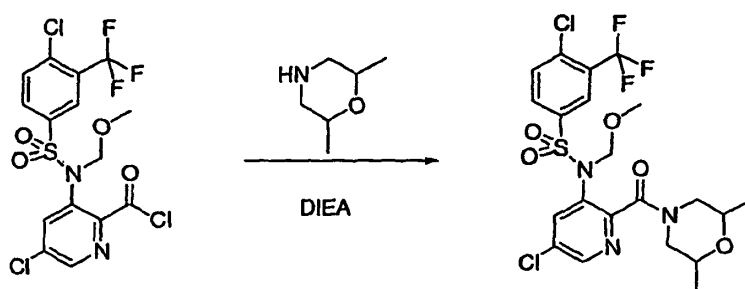
30

Ejemplo 93: Cloruro de 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carbonilo

5 A una disolución de ácido 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carboxílico (450 mg, 1,0 mmoles) en 3,0 mL CH₂Cl₂ y DMF (0,02 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (0,110 mL). La mezcla se agitó a lo largo de 2 h y se concentró hasta sequedad para proporcionar cloruro de 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carbonilo.

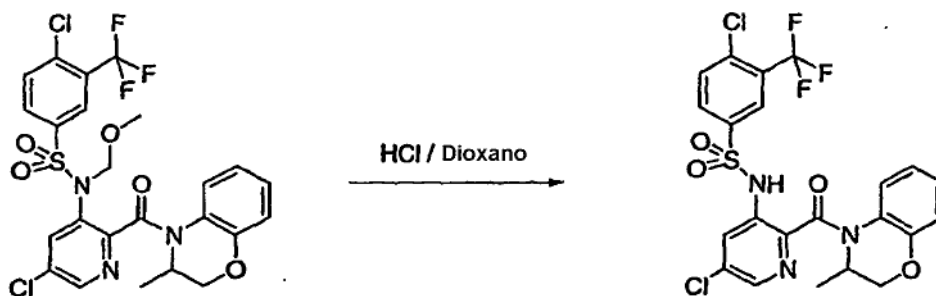
Ejemplo 94: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(3-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

15 Una mezcla de cloruro de 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carbonilo (50 mg, 0,11 mmoles), 3-setil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (60 mg, 0,40 mmoles) y di-isopropiletilamina (DIEA, 0,07 mL, 0,40 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,5 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para proporcionar 4-cloro-N-[5-cloro-2-(3-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna.

Ejemplo 95: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2,6-dimetil-morfolino-4-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

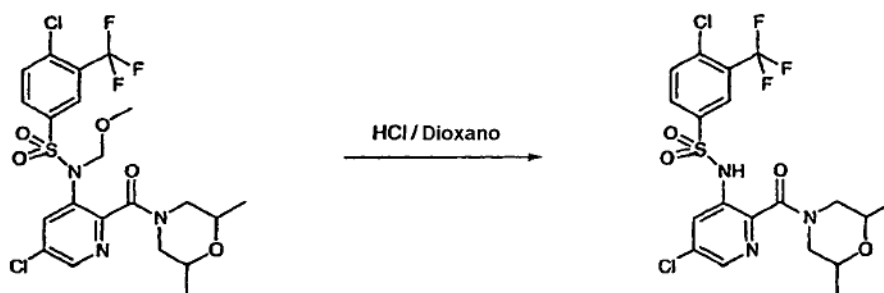
25 Una mezcla de cloruro de 5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carbonilo (50 mg, 0,11 mmoles), *cis*-2,6-dimetilmorfolina (50 mg, 0,40 mmoles) y di-isopropiletilamina (DIEA, 0,07 mL, 0,40 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,5 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para proporcionar 4-cloro-N-[5-cloro-2-(*cis*-2,6-dimetil-morfolino-4-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna.

Ejemplo 96: Cloro-N-[5-cloro-2-(3-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



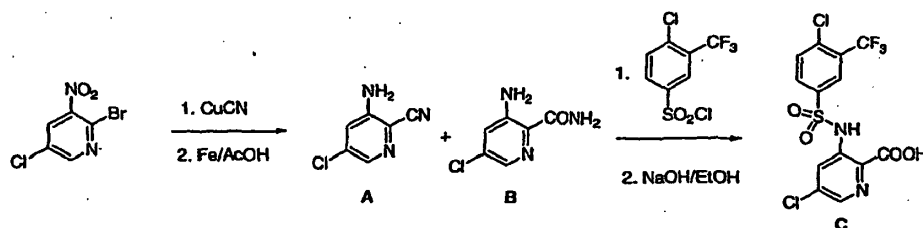
Una disolución de la 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(3-metil-2,3-dihidrobenczo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida bruta en 3 mL de HCl (4M en dioxano) y agua (1 mL) se sometió a reflujo a lo largo de 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se purificó a través de TLC preparativa (EtOAc al 50% en hexano) para proporcionar 11 mg de 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(3-metil-2,3-dihidrobenczo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino. MS *m/z*: 546,1 (M + H).

Ejemplo 97: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(2,6-dimetil-morfolino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



Una disolución de 4-cloro-*N*-[5-chloro-2-(2,6-dimetil-morfolino-4-carbonil)-piridin-3-il]-*N*-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida bruta en 3 mL de HCl (4M en dioxano) y agua (1 mL) se sometió a reflujo a lo largo de 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se purificó a través de TLC preparativa (EtOAc al 50% en hexano) para proporcionar 28 mg de 4-cloro-*N*-[5-chloro-2-(2,6-dimetil-morfolino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino. MS *m/z*: 512,0 (M + H).

Ejemplo 98: Ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínico



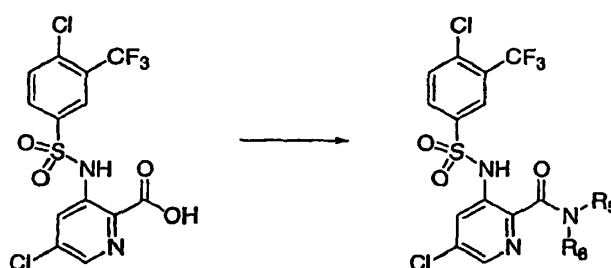
Etapa 1: Un matraz de 250 mL seco se cargó con 2-bromo-5-cloro-3-nitropiridina (24 g, 10 mmoles), CuCN (19 g, 20 mmoles) y DMF (100 mL). La mezcla resultante se agitó a 110 °C a lo largo de 2 h y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió agua (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 mL X 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó a vacío para proporcionar un sólido de color amarillo claro (15 g) que se utilizó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 2: Un matraz de fondo redondo de 250 mL se cargó con el polvo de hierro (15,6 g, 0,3 moles), AcOH (80 mL) y se calentó a 80 °C (baño de aceite) en N₂. A esta mezcla, se le añadió una disolución de nitrocianopiridina (10 g, 0,055 mmoles) en AcOH (80 mL) a través de un embudo de adición y se agitó a 80 °C durante 30 minutos adicionales después de la adición. La reacción se enfrió con posterioridad a temperatura ambiente, se diluyó con

EtOAc, se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 3 N y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida y para proporcionar la 3-amino-2-ciano-5-cloropiridina bruta con la 2-amida (7,7 g) que se utilizó directamente para la siguiente etapa: MS 154,0 (M+H).

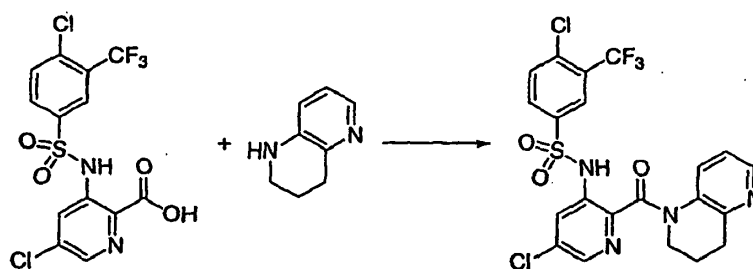
Etapa 3: A 500 mL matraz de fondo redondo se cargó con la 3-amino-2-ciano-5-cloropiridina anterior (7,7 g, 50 mmoles), cloruro de 4-Cl-3-trifluorometil-bencenosulfonilo (28 g, 100 mmoles), y piridina (50 mL). La disolución resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante 5 h. La piridina se eliminó a vacío y se añadió EtOH (80%, 260 mL), seguido de NaOH (30 g, 0,75 moles). La mezcla se calentó a reflujo a lo largo de 12 h. El disolvente se eliminó con posterioridad a vacío y se añadió hielo (100 g) y el pH se ajustó a 2-3 con HCl *conc.* La disolución acuosa resultante se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El sólido de color amarillo claro resultante se cristalizó adicionalmente en EtOAc/hexano (1:1) para proporcionar ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínico en forma de agujas de color blanco (10 g, total 44%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,80 (s, 1H), 8,23 (m, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,63 (d, 1H); MS (ES) 415,0 (M+H).

Procedimiento General D: Síntesis de amidas 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínicas



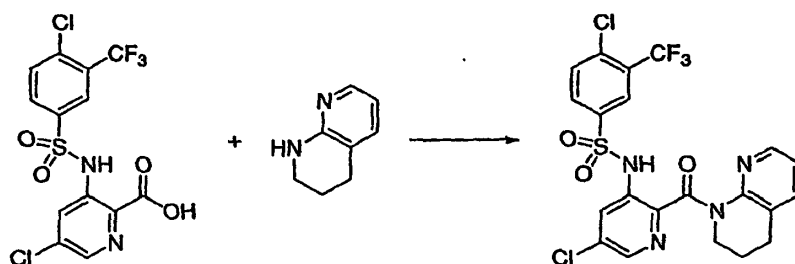
Un vial de centelleo de 10 mL se cargó con ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínico (1 equiv), amina (2-3 equiv.), agente de acoplamiento [HATU, BOP o T3P, 1,1-1,3 equiv), y base [DIEA (3-5 equiv.) o Et₃N (1-3 equiv.)] en DMF anhidra (o CH₂Cl₂). La disolución resultante se agitó a la temperatura ambiente (o 70 °C) durante varias horas hasta que se consumió la sustancia de partida. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN (1-2 mL) y se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente de MeCN DE 20 → 90%-agua) y las fracciones de producto puras se liofilizaron para proporcionar el producto puro en forma de un sólido. No se prepararon aminas comerciales de acuerdo con los procedimientos disponibles en las publicaciones especializadas.

Ejemplo 99: 4-cloro-N-(5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftidino-1-carbonil-piridino-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida



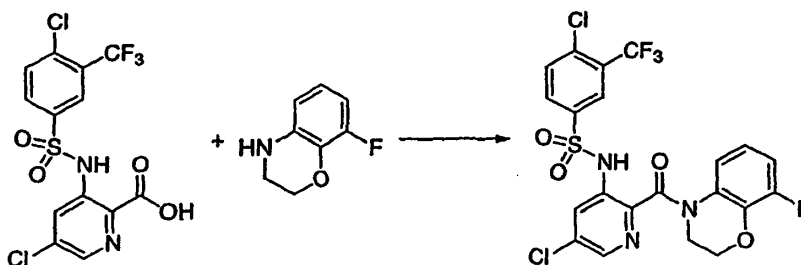
El ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínico (164 mg, 0,4 mmoles), 1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina [(70 mg, 0,56 mmoles), 1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina recién preparada a partir de 1,5-naftiridina a través de hidrogenación sobre Pt₂O], HATU (200 mg, 0,5 mmoles), DIEA (260 mg, 2 mmoles) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de las amidas 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínica. La purificación mediante HPLC (gradiente de MeCN de 20 → 90%-agua) proporcionó 4-cloro-N-(5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridino-1-carbonil-piridino-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,11 (m, 2H); MS *m/z* 531,0 (M+H).

Ejemplo 100: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridino-1-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



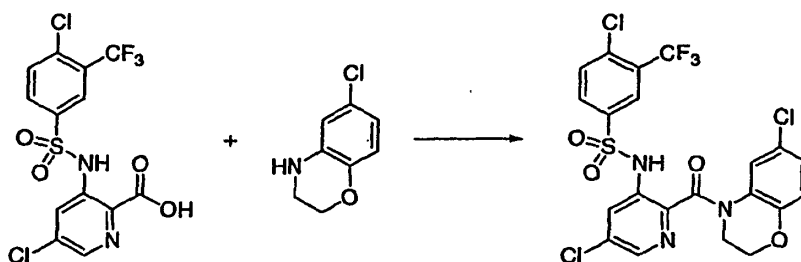
El ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínico (208 mg, 0,50 mmoles), 1,2,3,4-tetrahidro-
 [1,8]naftiridina [(135 mg, 1,0 mmoles), 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina recién preparada a partir de 1,8-naftiridina a
 través de hidrogenación sobre Pt₂O], BOP (486 mg, 1,1 mmoles), DIEA (185 mg, 1,4 mmoles) se hicieron reaccionar
 de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de las amidas 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-
 picolínicas. La purificación mediante HPLC (gradiente de MeCN de 20 → 90% -agua) proporcionó 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(8-
 2-(3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridino-1-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida: MS *m/z*: 531,0 (M+H).

10 **Ejemplo 101: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(8-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



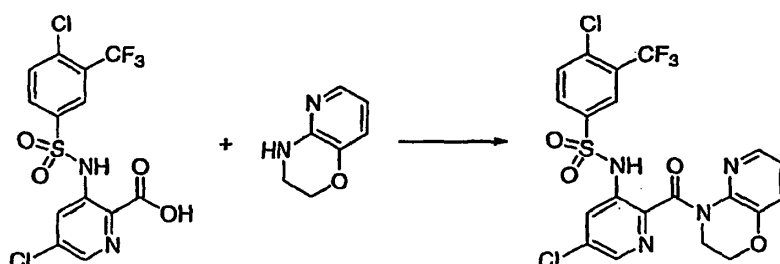
15 La 8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, el ácido 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínico, T3P, y Et₃N se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de las amidas 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-picolínicas. La purificación mediante HPLC proporcionó 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(8-
 fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. HPLC de fase
 inversa gradiente de acetonitrilo al 0,1% TFA al 20-95% en 4 min: 2,986 min. MS *m/z* 550,1 (M+H).

20 **Ejemplo 102: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



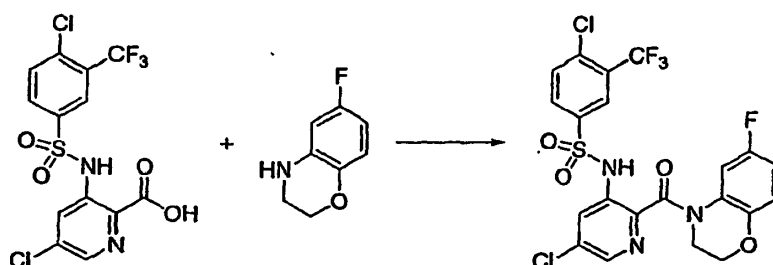
25 El ácido 6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazino-5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínico, T3P, y Et₃N se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de las amidas 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-picolínicas. La purificación mediante HPLC proporcionó 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(6-cloro-
 2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. HPLC de fase inversa
 gradiente de acetonitrilo al 0,1% TFA al 20-95% en 4 min: 3,180 min MS *m/z*: 567,1 (M+H).

30 **Ejemplo 103: 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(2,3-dihidro-pirido[3,2-b][1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



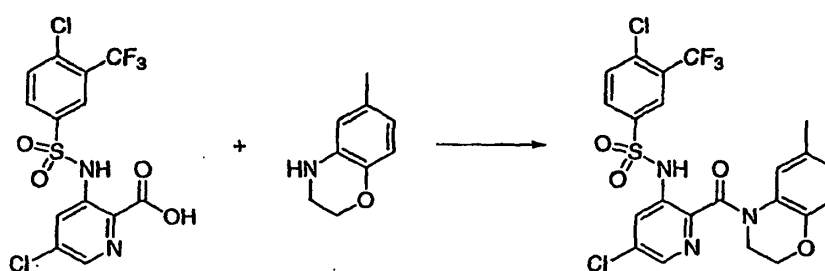
5 El ácido 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazino-5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínico, T3P, y Et₃N se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de las amidas 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínicas. La purificación mediante HPLC proporcionó 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2,3-dihidro-pirido[3,2-b][1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida; HPLC de fase inversa gradiente de acetonitrilo al 0,1% TFA al 20-95% en 4 min: 2,871 min; MS *m/z* 533,1 (M+H).

10 **Ejemplo 104: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



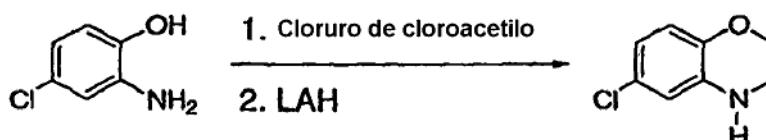
15 El ácido 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazino-5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínico, T3P, y Et₃N se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de las amidas 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínicas. La purificación mediante HPLC proporcionó 4-cloro-N-[5-cloro-2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida; HPLC de fase inversa gradiente de acetonitrilo al 0,1% TFA al 20-95% en 4 min: 3,041 min MS *m/z* : 550,1 (M+H).

20 **Ejemplo 105: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(6-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



25 El ácido 6-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazino-5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínico, T3P, y Et₃N se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de las amidas 5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)picolínicas. La purificación mediante HPLC proporcionó 4-cloro-N-[5-cloro-2-(6-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazino-4-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida; HPLC de fase inversa gradiente de acetonitrilo al 0,1% TFA al 20-95% en 4 min: 3,099 min; MS *m/z*: 546,1 (M+H).

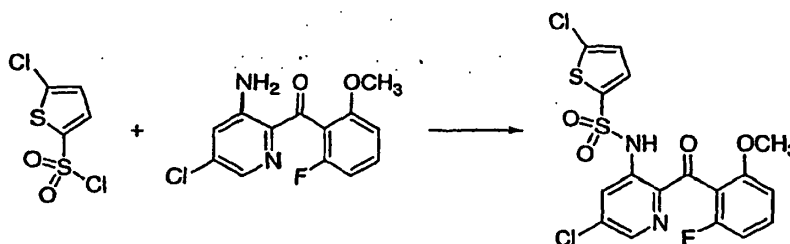
30 **Procedimiento General E: Síntesis de 4-clorobenzoxazina**



Se añadió 3-clorofenol (2,87 g, 20 mmoles) a una mezcla agitada magnéticamente de 50 mL de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 30 mL tetrahidrofurano. Se añadió cloruro de cloroacetilo (2,82 g, 25 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 2 h. La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 18 h adicionales. La mezcla se vertió en agua (200 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se secaron a alto vacío.

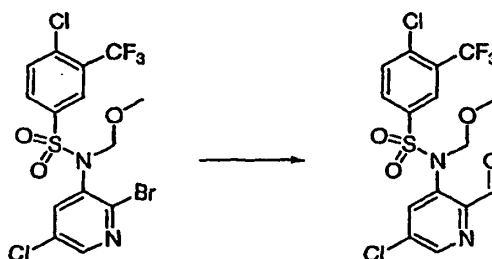
El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y se agitó en nitrógeno. Se añadieron lentamente a la disolución 10 mL de una disolución de hidruro de litio y aluminio en THF (2,4 M, 24 mmoles). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 2 h, se sofocó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). La capa acuosa se extrajo con 50 mL de cloroformo dos veces y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para producir 3,13 g de producto en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 106: [5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-amiduro de ácido 5-Cloro-tiofeno-2-sulfónico



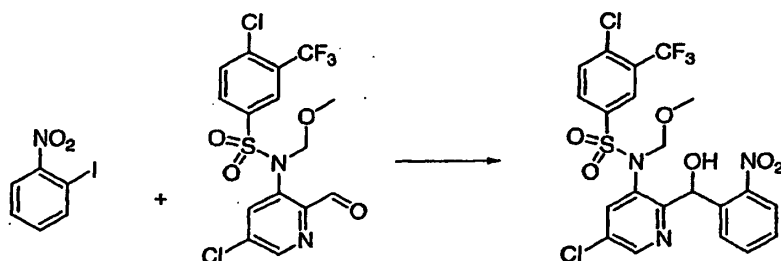
La (3-amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-metanona (50 mg, 0,178 mmoles) y el cloruro de 5-cloro-tiofeno-2-sulfonilo (85 mg, 0,392 mmoles) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en ejemplo 76. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice mediante la utilización de Combi-flash y las fracciones de producto puras se secaron a presión reducida para proporcionar [5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenzoil)-piridin-3-il]-amiduro de ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico. MS *m/z*: 460,9 (M+H).

Ejemplo 107: 4-Cloro-N-(5-cloro-2-formil-piridin-3-il)-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



A una disolución agitada de N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (280 mg, 0,566 mmoles) en THF anhidro (3 mL) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (700 µL, 1,36 mmoles) a 0 °C. Ésta se agitó a la misma temperatura a lo largo de 20 minutos y a continuación se añadió gota a gota DMF (174 µL, 1,36 mmoles) y el progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. A continuación se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado (2 mL), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea para proporcionar 4-Cloro-N-(5-cloro-2-formil-piridin-3-il)-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. Espectro de masas *m/z*: 443,0 (M+H).

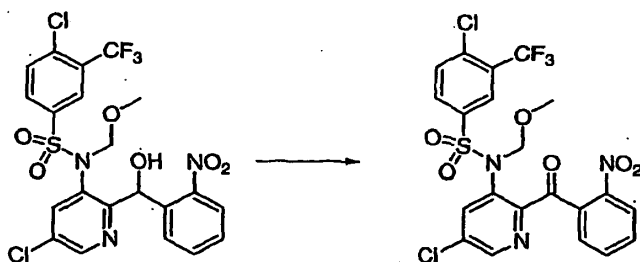
Ejemplo 108: 4-Cloro-N-{5-cloro-2-[hidroxi-(2-nitro-fenil)-metil]-piridin-3-il}-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



5 A una disolución agitada de 1-yodo-2-nitro-benceno (769 mg, 3,08 mmoles) en THF anhidro (3 mL) se le añadió cloruro de fenilmagnesio 2 M en THF (1,62 mL, 3,24 mmoles) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno. Ésta se agitó a la misma temperatura a lo largo de 15 minutos y a continuación se añadió 4-cloro-N-(5-cloro-2-formil-piridin-3-il)-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (1,04 g, 2,36 mmoles) en una porción y el progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. A continuación se sofocó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar la 4-cloro-N-[5-cloro-2-

10 [hidroxi-(2-nitro-fenil)-metil]-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida bruta, que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación. Espectro de masas m/z : 566,3 (M+H).

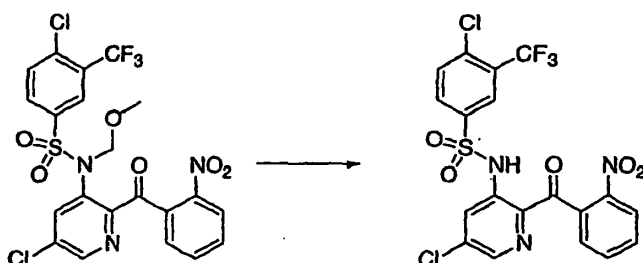
Ejemplo 109: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-nitro-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



15 Una mezcla de 4-cloro-N-[5-cloro-2-[hidroxi-(2-nitro-fenil)-metil]-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (~1,0 g) y peryodinato de Dess-Martin (1,50 g, 3,54 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 mL) a la temperatura ambiente se agitó a lo largo de 2-4 h. A continuación se añadió una mezcla de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10% (10 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 min. Las fases se separaron a continuación y la porción acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado, a continuación salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos, 1:4, a continuación 2:3) para proporcionar 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-nitro-benzoil)-

20 piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. Espectro de masas m/z : 586,3 (M+Na).

Ejemplo 110: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-nitro-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



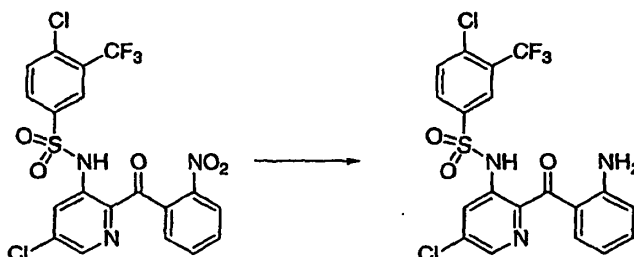
30 Una mezcla 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-nitro-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (580 g, 1,02 mmoles) en HCl 4 M en dioxano (15 mL), y agua (5 mL) se calentó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 8 h y a continuación a la temperatura ambiente a lo largo de 10 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y ésta se trató con NaHCO_3 acuoso para ajustar el pH a 5-6 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado 4-Cloro-N-[5-cloro-

35

2-(2-nitro-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,06 (s, 1 H), 8,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,14 (dd, $J = 8,0,1,4$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J = 8,4,2,0$ Hz, 1 H), 7,80-7,77 (m, 1 H), 7,70-7,66 (m, 2 H), 7,45 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1 H); Espectro de masas m/z : 520,2 (M+H).

5

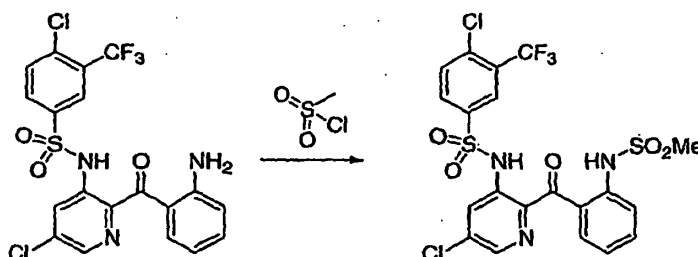
Ejemplo 111: N-[2-(2-Amino-benzoil)-5-cloro-piridin-3-il]-4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



10 A una suspensión agitada de Fe (176 mg, 3,15 mmoles) en ácido acético glacial (5 mL) se le añadió una disolución
4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-nitro-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (410 mg, 0,788 mmoles) en
AcOH (5 mL) a 80 °C a lo largo de 15 minutos. Una vez completada la adición la mezcla se agitó a la misma
15 temperatura a lo largo de 30 minutos y el progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. La mezcla de reacción
se enfrió después a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de
Celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre $NaHCO_3$ y EtOAc. La
porción orgánica se separó y la porción acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron
(Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en
20 columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar N-[2-(2-aminobenzoil)-5-cloro-piridin-3-il]-4-cloro-3-
trifluorometil-bencenosulfonamida. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1 H), 8,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J =$
2,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,64-7,61 (m, 1 H), 7,30-7,26 (m, 2 H), 7,03-7,00 (m, 1 H), 6,64 (d, $J = 8,4$ Hz,
1 H), 6,47-6,43 (m, 1 H), 6,26 (s, 2 H); Espectro de masas m/z : 490,0 (M+H).

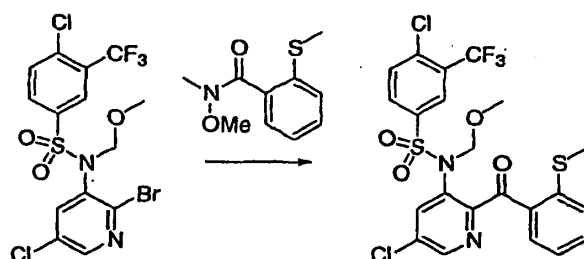
Ejemplo 112: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

25



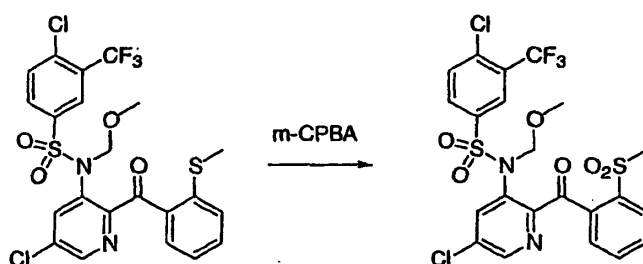
A una disolución de N-[2-(2-amino-benzoil)-5-cloro-piridin-3-il]-4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (24 mg,
0,048 mmoles) en piridina anhidra (1 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (9 mg, 0,075 mmoles). La mezcla
30 resultante se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 2 h se vertió en HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. Los
extractos se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna
instantánea hasta la trisulfonamida Espectro de masas m/z : 515,0 (M+H). A esta trisulfonamida (14 mg, 0,021
mmoles) en THF se le añadió TBAF (1 M en THF, 40 μ L, 0,04 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la
35 noche. La mezcla de reacción se sofocó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron
(Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en
columna instantánea sobre gel de sílice (combi-flash) para proporcionar 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-
metanosulfonilamino-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,60 (br,
2 H), 8,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,04 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,87 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1 H),
7,72-7,70 (m, 1 H), 7,62-7,57 (m, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1 H), 7,08-7,05 (m, 1 H),
40 3,07 (s, 3 H); Espectro de masas m/z : 515,0 (M+H).

Ejemplo 113: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metilsulfanil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



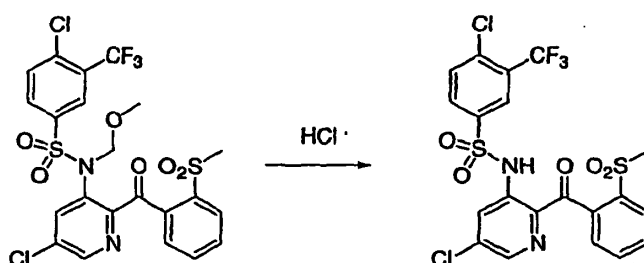
5 A una disolución agitada de N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (8,26 g, 16,6 mmoles) en THF anhidro (50 mL) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (18,4 mL, 36,8 mmoles) a -40 °C. A continuación se templó a 0 °C y se agitó a la misma temperatura a lo largo de 30 minutos y a continuación se añadió N-metoxi-N-metil-2-metilsulfanil-benzamida (10,5 g, 49,8 mmoles) y el progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). A continuación se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado (2 mL), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea para proporcionar 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-metilsulfanil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. Espectro de masas m/z : 486,9 (M+Na).

15 **Ejemplo 114: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metanosulfonil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



20 A una disolución agitada de 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-metilsulfanil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (10,0 g, 17,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 mL) se le añadió m-CPBA (8,9 g, 75% en peso, 38,9 mmoles) en una porción y el progreso de la reacción se verificó mediante LCMS. Después de agitar durante la noche a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sofocó con piridina (10 mL) y mezcla de reacción se agitó a lo largo de 30 minutos. Después se repartieron entre éter dietílico y agua, la porción acuosa se separó y la porción orgánica se lavó con NH₄Cl y NaHCO₃ respectivamente. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea para proporcionar 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-metanosulfonil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. Espectro de masas m/z : 497,4 (M+H).

25 **Ejemplo 115: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metanosulfonil-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**

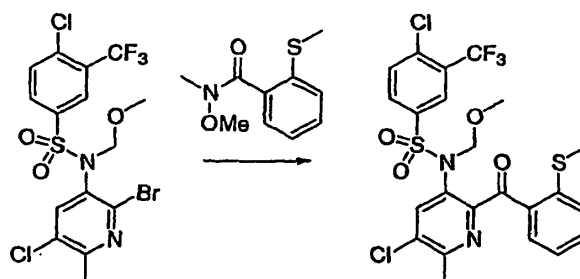


30 Una mezcla 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-metanosulfonil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (9,6 g, 16,1 mmoles) en HCl 4 M en dioxano (60 mL), y agua (15 mL) se calentó a 100 °C a lo largo de 20 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y ésta se trató con NaHCO₃ acuoso para ajustar el pH a 5-6 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,1 (s, 1 H), 8,22-8,14 (m,

35

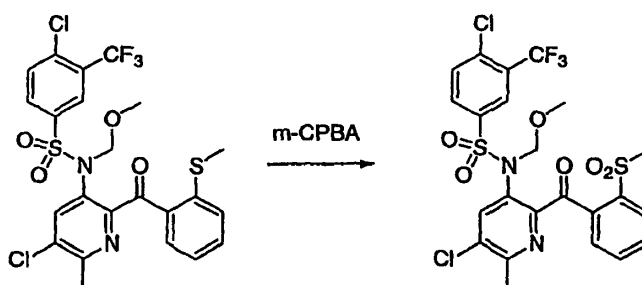
2 H), 8,00-7,97 (m, 1 H), 7,72-7,65 (m, 3 H), 7,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 3,0,4 (s, 3 H); Espectro de masas m/z : 553,40 (M+H).

Ejemplo 116: 4-Cloro-N-[5-cloro-6-metil-(2-metilsulfanil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



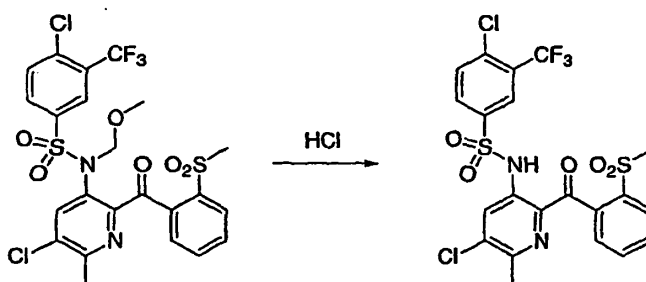
A una disolución agitada de N-(2-bromo-5-cloro-6-metil-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (255 mg, 0,5 mmoles) en THF anhidro (3 mL) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (600 μ L, 1,2 mmoles) a -40 °C. A continuación se templó a 0 °C y se agitó a la misma temperatura a lo largo de 1 h y a continuación se añadió N-Metoxi-N-metil-2-metilsulfanil-benzamida (422 mg, 1,00 mmoles) y el progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). A continuación se sofocó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea (ISCO) para proporcionar 4-cloro-N-[5-cloro-6-metil-2-(2-metilsulfanil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. Espectro de masas m/z : 601,4 (M+Na).

Ejemplo 117: 4-Cloro-N-5-cloro-2-(2-metanosulfonil-benzoil)-6-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



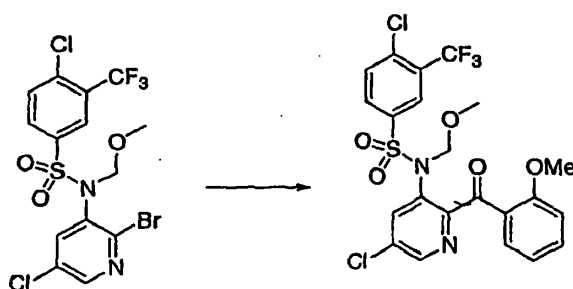
A una disolución agitada de 4-cloro-N-[5-cloro-6-metil-2-(2-metilsulfanil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,17) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le añadió m-CPBA (125 g, 75% en peso, 0,54 mmoles) en una porción y el progreso de la reacción se verificó mediante LCMS. Después de agitar durante la noche a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sofocó con piridina (200 μ L) y mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC de fase inversa para proporcionar 4-cloro-N-5-cloro-2-(2-metanosulfonil-benzoil)-6-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. Espectro de masas m/z : 633,4 (M+Na).

Ejemplo 118: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metanosulfonil-benzoil)-6-metil-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



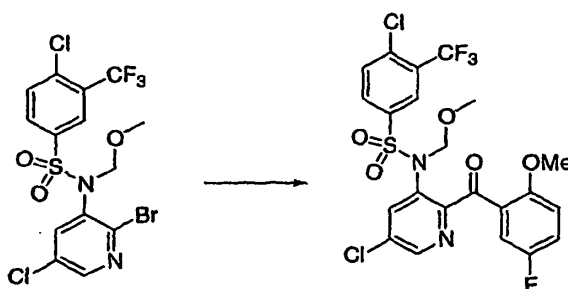
Una mezcla 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-metanosulfonyl-benzoil)-6-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (40 mg, 0,07 mmoles) en HCl 4 M en dioxano (2 mL), y agua (1 mL) se calentó a 100 °C a lo largo de 4 h y a continuación ésta se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y ésta se trató con NaHCO₃ acuoso para ajustar el pH a 5-6 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,93 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,98-7,96 (m, 2 H), 7,70-7,62 (m, 3 H), 7,33-7,31 (m, 1 H); Espectro de masas m/z: 567,4,0 (M+H).

Ejemplo 119: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



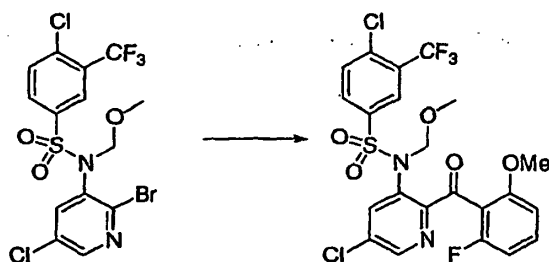
La 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 24 a partir de 2,N-dimetoxi-N-metil-benzamida. Espectro de masas m/z: 571,0 (M+Na).

Ejemplo 120: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



La 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 24. Espectro de masas m/z: 589,3 (M+Na).

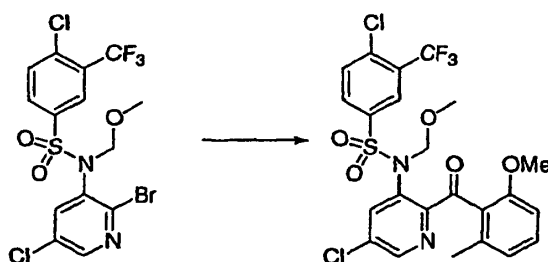
Ejemplo 121: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



La 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trilfuorometil-bencenosulfonamida se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 24. Espectro de masas m/z : 589,0 (M+H).

5

Ejemplo 122: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metoxi-6-metil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

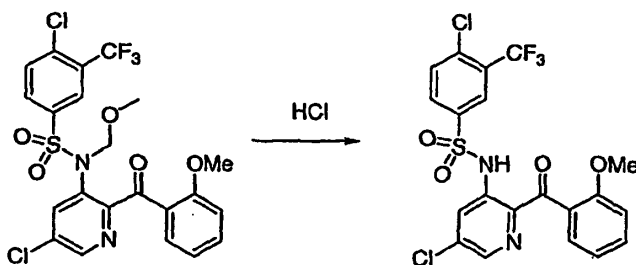


10

La 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metoxi-6-metil-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 24. Espectro de masas m/z : 585,0 (M+H).

Ejemplo 123: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

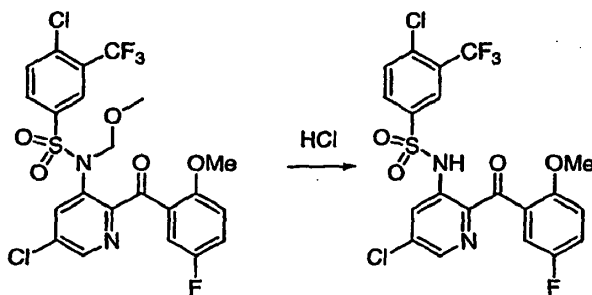
15



RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,81 (s, 1 H), 8,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,15-8,14 (m, 2 H), 7,95 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,51-7,47 (m, 1 H), 7,32-7,30 (m, 1 H), 7,05-7,01 (m, 1 H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,52 (s, 3 H); Espectro de masas m/z : 505,2 (M+H).

20

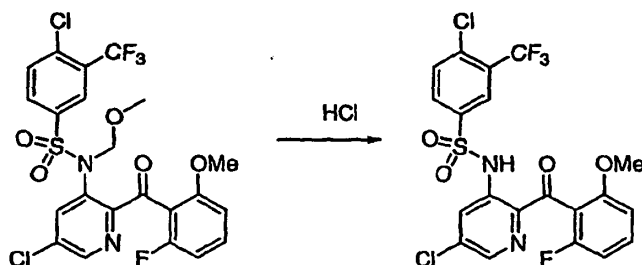
Ejemplo 124: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



25

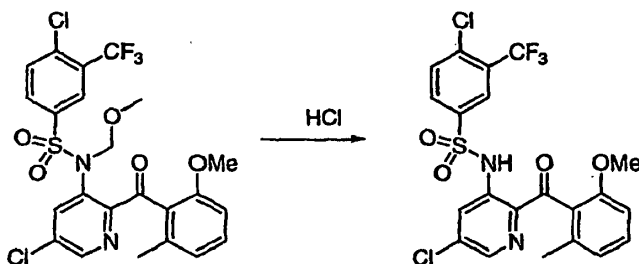
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,76 (s, 1 H), 8,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,15-8,14 (m, 2 H), 7,96 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,25-7,16 (m, 1 H), 7,05-7,03 (m, 1 H), 6,87-6,84 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H); Espectro de masas m/z : 505,2 (M+H).

5 **Ejemplo 125: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



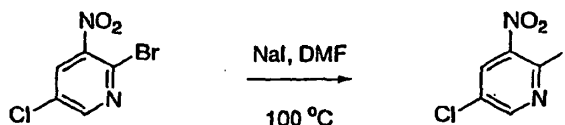
10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,10 (s, 1 H), 8,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,35-7,41 (m, 1 H), 6,70-6,75 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H); Espectro de masas m/z : 523,0 (M+H).

15 **Ejemplo 126: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-metoxi-6-metil-benzol)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**



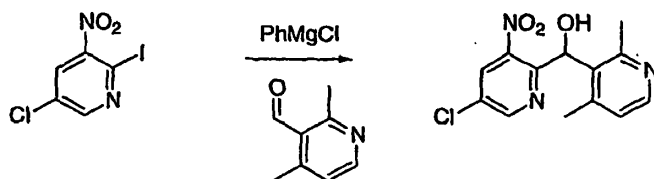
20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,32 (s, 1 H), 8,17-8,22 (m, 3 H), 8,13 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,25-7,32 (m, 1 H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H); Espectro de masas m/z : 519,0 (M+H).

Ejemplo 127: 5-Cloro-2-yodo-3-nitro-piridina



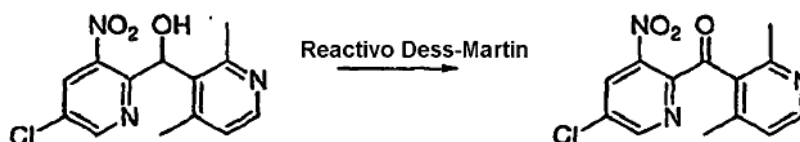
25 A una mezcla agitada de 2-bromo-5-cloro-3-nitro-piridina (2,5 g, 10,5 mmoles) en DMF anhidra (20 mL) se le añadió NaI (12,0 g, 80 mmoles) se le añadió en una porción y la mezcla resultante se calentó de 95 a 100 °C a lo largo de 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. A continuación se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10%. Los extractos combinados se secaron (30 Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar 5-Cloro-2-yodo-3-nitro-piridina. Espectro de masas m/z : 285,2 (M+H).

35 **Ejemplo 128: (5-Cloro-3-nitro-piridin-2-il)-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-metanol**



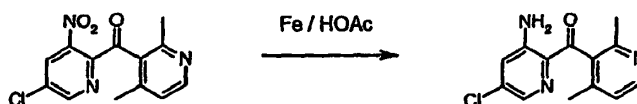
5 A una disolución agitada de 5-Cloro-2-yodo-3-nitro-piridina (2,5 g, 8,77 mmoles) en THF anhidro (20 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió cloruro de fenilmagnesio 2 M en THF (4,8 mL, 9,6 mmoles) y se agitó a la misma temperatura a lo largo de 30 minutos y a continuación se añadió en una porción 2,4-Dimetil-piridino-3-carbaldehído (1,82 g, 13,15 mmoles) y el progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). A continuación se sofocó con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso, salmuera, y a continuación se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea para proporcionar (5-Cloro-3-nitro-piridin-2-il)-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-metanol. Espectro de masas m/z : 294,4 (M+H).

Ejemplo 129: (5-Cloro-3-nitro-piridin-2-il)-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-metanona



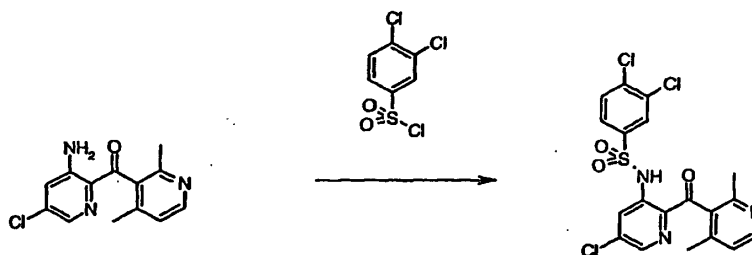
15 Una mezcla de (5-cloro-3-nitro-piridin-2-il)-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-metanol (1,46 g) y peryodinato de Dess-Martin (2,52 g, 5,91 mmoles) en CH_2Cl_2 (15 mL) a la temperatura ambiente se agitó durante 5 h. A continuación se añadió una mezcla de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10% (10 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 min. Las fases se separaron a continuación y la porción acuosa extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado, a continuación salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para proporcionar (5-cloro-3-nitro-piridin-2-il)-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-metanona. Espectro de masas m/z : 292,3 (M+Na).

Ejemplo 130: (3-Amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-metanona



30 A una mezcla de polvo de hierro (220 mg, 4,0 mmoles) en 4ml de ácido acético a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió lentamente una disolución de (3-Nitro-5-cloro-piridin-2-il)-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-metanona (260mg, 0,89mmoles) en 2 ml de ácido acético. Una vez completada la adición la mezcla se agitó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante media hora y a continuación se enfrió. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó por medio de una columna instantánea (acetato de etilo al 50% en hexano) para proporcionar 140 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H) / z = 262,0.

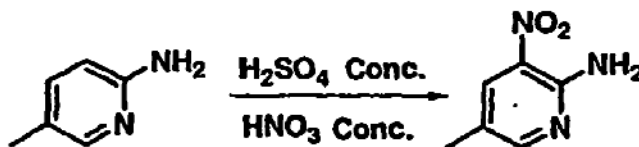
Ejemplo 131: 3,4-Dicloro-N-[5-cloro-2-(2,4-dimetil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida



40

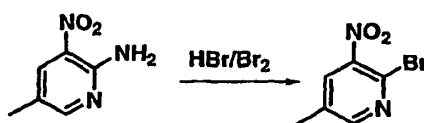
A una disolución de (3-Amino-5-cloro-piridin-2-il)-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-metanona (43 mg, 0,16 mmoles) y 10 mg de dimetilaminopiridina en 1,0 ml de piridina se le añadió cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (70 mg, 0,28 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C a lo largo de 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó directamente por medio de una columna instantánea (acetato de etilo al 50% en hexano) o HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-80% en agua) para proporcionar 18 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H)⁺ /z = 470,4.

Ejemplo 132: 5-metil-3-nitro-piridin-2-ilamina



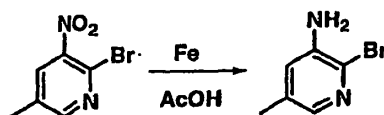
Se colocó ácido sulfúrico (97%, 100 mL) en un baño a -10 °C y cuando la temperatura interna llegó a 5 °C, se añadió en pequeñas porciones 2-amino-picolina (25 g, 231,2 mmoles) con agitación (en 1 h). La suspensión se agitó a temperatura ambiente para disolver el resto del sólido. La disolución resultante se calentó a 55 °C y se añadió gota a gota HNO₃ conc. al 70% (15,6 mL) mientras se mantenía la temperatura interna entre 55 y 60 °C. La mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min después de la adición, se vertió en hielo picado (800 g), se agitó para obtener una disolución y se trató con una disolución acuosa de NaOH al 40% a 0 °C para alcanzar un pH 9 y se extrajo con CHCl₃ (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-metil-3-nitro-piridin-2-ilamina (9,49 g) en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento de 27%. ESMS m/z (intensidad relativa): 154 (M+H)⁺ (100).

Ejemplo 133: 2-Bromo-5-metil-3-nitro-piridina:



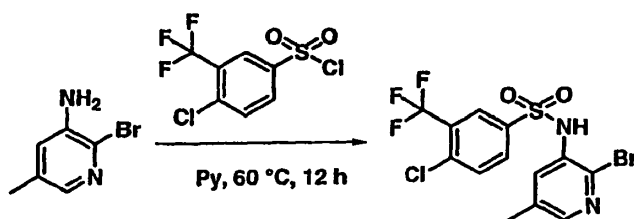
A HBr concentrado (48%, 28,6 mL) se le añadió 5-metil-3-nitro-piridin-2-ilamina (5 g, 32,6 mmoles) en porciones a una temperatura de 0 °C con agitación. La mezcla se agitó hasta que la temperatura interna alcanzó -10 °C, a continuación se añadió gota a gota bromo. Se añadió lentamente una disolución de NaNO₂ (7,6 g, 110,84 mmoles) en agua (11 mL) para mantener la mezcla de temperatura ambiente por debajo de 0 °C. La mezcla de color oscuro (se observó desprendimiento de gas) se agitó a lo largo de 1 h a 0 °C a continuación se trató cuidadosamente (adición lenta) con una disolución de NaOH (12 g, 300 mmoles) en agua (17 mL) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 20 °C. La mezcla se agitó durante 1 h adicional, a continuación se filtró, se secó a vacío a lo largo de 6 h y se purificó por medio de recristalización mediante la utilización de EtOH al 95% para obtener 2-bromo-5-metil-3-nitro-piridina pura (1,96 g) en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento de la primera cosecha de 28%. ESMS m/z (intensidad relativa): 217 (M+H)⁺ (100).

Ejemplo 134: 2-Bromo-5-metil-piridin-3-ilamina



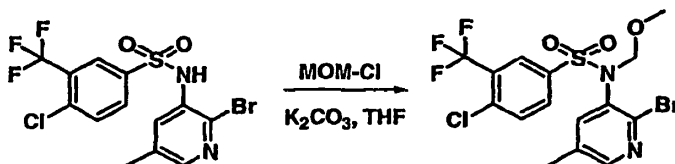
A polvo de Fe (2,18 g, 39,0 mmoles), se le añadió gota a gota AcOH (10 mL) y se calentó a 80 °C. A esto, se le añadió lentamente una disolución de 2-bromo-5-metil-3-nitro-piridina (1,96 g, 9,07 mmoles) en AcOH (10 mL). Al cabo de 30 min, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (25 mL), se filtró a través de un lecho de celite. La torta del filtro se lavó con EtOAc (25 mL) y el producto filtrado se concentró. El líquido residual se trató lentamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (70 mL), seguido de pequeñas porciones de NaHCO₃ sólido para neutralizar el AcOH, se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y los extractos se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se concentraron a presión reducida para obtener 2-bromo-5-metil-piridin-3-ilamina (1,45 g) en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento de 86,3%. ESMS m/z (intensidad relativa): 187 (M+H)⁺ (100).

Ejemplo 135: N-(2-Bromo-5-metil-piridin-3-il)-4-cloro-3-trifluorometilbencenosulfonamida



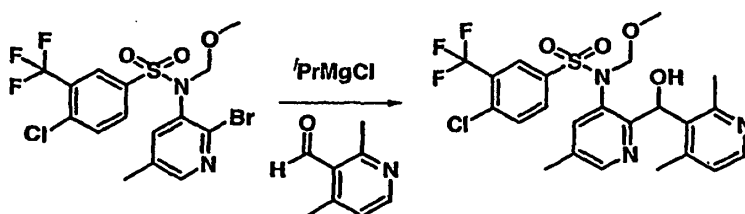
Una disolución de 2-bromo-5-metil-piridin-3-ilamina (1 g, 5,38 mmoles) y cloruro de 4-cloro-3-trifluorometilbencenosulfonilo (1,8 g, 6,46 mmoles) en piridina (5 mL) se agitó a 60 °C a lo largo de 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y a esto, se le añadió EtOAc-HCl acuoso al 10% 1:1 (50 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con HCl acuoso al 10% (50 mL), se secaron (Na₂SO₄ anhidro), se concentraron y se purificaron en columna (SiO₂, EtOAc-hexanos al 50%) para obtener N-(2-bromo-5-metil-piridin-3-il)-4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (1,42 g) con un rendimiento de 84% en forma de un sólido de color medio blanco. ESMS *m/z* (intensidad relativa): 429 (M+H)⁺(100).

Ejemplo 136: N-(2-bromo-5-metil-piridin-3-il)-4-cloro-N metoxi metil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



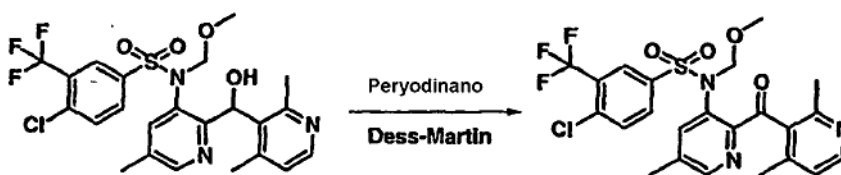
Una mezcla de N-(2-bromo-5-metil-piridin-3-il)-4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (1,4 g, 3,27 mmoles), éter clorometil metílico (0,4 mL, 5,23 mmoles) y K₂CO₃ (1,35 g, 9,81 mmoles) en THF (20 mL) se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 3 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró y se purificó por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc al 20%-hexanos) para proporcionar N-(2-bromo-5-metil-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (1,3 g) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 84%. ESMS *m/z* (intensidad relativa): 473 (M+H)⁺ (100).

Ejemplo 137: 4-Cloro-N-[2-[(2,4-dimetil-piridin-3-il)-hidroxi-metil]-5-metil]-5-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



A una disolución de N-(2-bromo-5-metil-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (500 mg, 1,06 mmoles) en THF (3 mL) en atmósfera de nitrógeno a -30 °C se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (disolución 2 M en THF, 1,27 mL, 2,54 mmoles). La mezcla se agitó a continuación a lo largo de 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de 2,4-dimetil-piridin-3-carbaldehído (271 mg, 2,01 mmoles) a -30 °C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 3 horas, se sofocó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (25 mL), salmuera (25 mL), se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en columna (SiO₂, EtOAc-hexanos al 50%) para obtener 4-cloro-N-[2-[(2,4-dimetil-piridin-3-il)-hidroxi-metil]-5-metil]-5-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (288 mg) en forma de una espuma de color amarillo con un rendimiento de 51%. ESMS *m/z* (intensidad relativa): 530 (M+H)⁺ (100).

Ejemplo 138: 4-Cloro-N-[2-[(2,4-dimetil-piridino-3-carbonil)-5-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



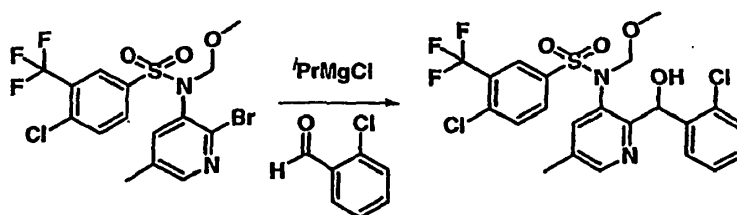
A una disolución de 4-cloro-N-[2-((2,4-dimetil-piridin-3-il)-hidroximetil)-5-metil-5-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometilbencenosulfonamida (280 mg, 0,53 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le añadió peryodino de Dess-Martin (403 mg, 0,95 mmoles) y se agitó durante 3 h a la temperatura ambiente. Se añadieron Na₂S₂O₃ al 10% (5 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y se agitó durante 30 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron (Na₂SO₄ anhidro), se concentraron para obtener 4-cloro-N-[2-(2,4-dimetil-piridino-3-carbonil)-5-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (277 mg) en forma de un jarabe espeso de color amarillo con un rendimiento cuantitativo que se utilizó para una transformación adicional sin purificación. ESMS *m/z* (intensidad relativa): 528 (M+H)⁺ (100).

Ejemplo 139: 4-Cloro-N-[2-(2,4-dimetil-piridino-3-carbonil)-5-metil-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



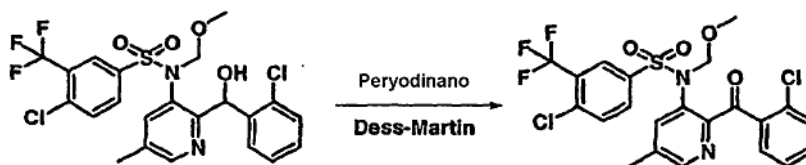
Una mezcla de 4-cloro-N-[2-(2,4-dimetil-piridino-3-carbonil)-5-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (260 mg, 0,49 mmoles) en HCl 4 M en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se sometió a reflujo a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó hasta sequedad y se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta un pH de 7 a 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL), se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se concentró. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc al 70%-hexanos) para proporcionar 4-cloro-N-[2-(2,4-dimetil-piridino-3-carbonil)-5-metil-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (78 mg) en forma de un sólido de color blanquecino (después de la liofilización) con un rendimiento de 33%. ESMS *m/z* (intensidad relativa): 484 (M+H)⁺ (100).

Ejemplo 140: 4-Cloro-N-[2-((2-clorofenil)-hidroxi-metil)-5-metil-5-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



A una disolución de N-(2-bromo-5-metil-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (500 mg, 1,06 mmoles) en THF (3 mL) en atmósfera de nitrógeno a -30 °C se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (disolución 2 M en THF, 1,27 mL, 2,54 mmoles). La mezcla se agitó a continuación a lo largo de 30 min a 0 °C seguido de la adición de una disolución de 2-clorobenzaldehído (271 µL, 2,01 mmoles) a -30 °C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 3 horas, se sofocó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (25 mL), salmuera (25 mL), se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en columna (SiO₂, EtOAc-hexanos al 50%) para obtener 4-cloro-N-[2-((2-clorofenil)-hidroxi-metil)-5-metil-5-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (274 mg) en forma de una espuma de color amarillo con un rendimiento de 48%. ESMS *m/z* (intensidad relativa): 535 (M+H)⁺ (100).

Ejemplo 141: 4-Cloro-N-[2-(2-cloro-benzoil)-5-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



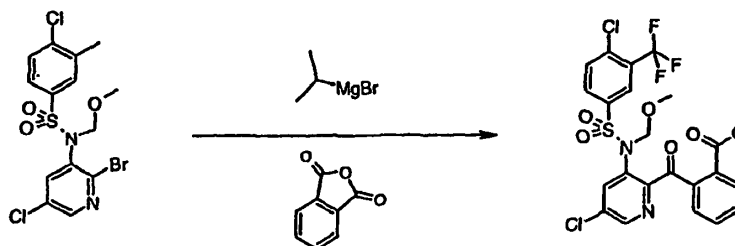
5 A una disolución de 4-cloro-N-[2-[(2-clorofenil)-hidroxi-metil]-5-metil]-5-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-benceno sulfonamida (260 mg, 0,49 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (373 mg, 0,88 mmoles) y se agitó durante 3 h a la temperatura ambiente. Se añadieron $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (5 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL) y se agitó durante 30 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4 anhidro), se concentraron para obtener 4-cloro-N-[2-(2-cloro-benzoil)-5-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (260 mg) en forma de un jarabe espeso de color amarillo con un rendimiento bruto cuantitativo que se utilizó para una transformación adicional sin purificación. ESMS m/z (intensidad relativa): 501 (M-MeOH)⁺ (100).

Ejemplo 142: 4-Cloro-N-[2-(2-cloro-benzoil)-5-metil-piridin-3-il]-3-trifluorometilo bencenosulfonamida



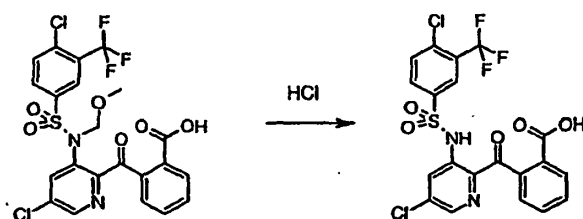
15 Una mezcla de 4-cloro-N-[2-(2-cloro-benzoil)-5-metil-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (260 mg, 0,49 mmoles) en HCl 4 M en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se sometió a reflujo a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó hasta sequedad y se trató con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 hasta un pH de 7 a 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL), se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía instantánea (SiO_2 , EtOAc al 70%-hexanos) para proporcionar 4-cloro-N-[2-(2-cloro-benzoil)-5-metil-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (106 mg) en forma de un sólido de color blanco (después de la liofilización) con un rendimiento de 45%. ESMS m/z (intensidad relativa): 489 (M+H)⁺(100).

Ejemplo 143: Ácido 2-[5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonil)-metoximetil-amino]-piridino-2-carbonil]-benzoico



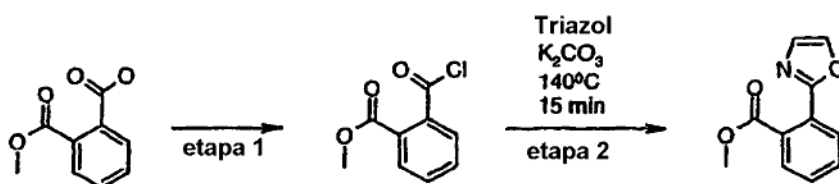
30 A una disolución de N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (250 mg, 0,50 mmoles) en 4,0 ml de THF en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadieron gota a gota 0,6 ml (1,2 mmoles) de cloruro de isopropilmagnesio. La mezcla se agitó a continuación a lo largo de 20 min a 0 °C seguido de la adición de una disolución de anhídrido ftálico (148 mg, 1,0 mmoles) en 1ml de DCM. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante la noche, se sofocó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Después de la concentración el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea (acetato de etilo al 70% en hexano) para proporcionar 80 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H)⁺/ z = 564,0, (M-32)⁺/ z = 532,0.

Ejemplo 144: Ácido 2-[5-cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-piridino-2-carbonil]-benzoico



Una mezcla de Ácido 2-{5-cloro-3-[(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonyl)-metoximetil-amino]-piridino-2-carbonil}-benzoico (150 mg, 0,27 mmoles) en 3 ml de HCl 4 M en dioxano y 1 ml de agua se sometió a reflujo a lo largo de 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se concentró y a continuación se diluyó con agua. Se añadió bicarbonato de sodio hasta que el pH fue 6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo se purificó adicionalmente a través de cromatografía en columna (acetato de etilo al 70% en hexano) para proporcionar 60 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H) / z = 519,4.

Ejemplo 145: Éster metílico de ácido 2-oxazol-2-il-benzoico



Etapa 1: A una disolución de éster monometílico de ácido ftálico (1,8 g, 10 mmoles) y 0,020 ml de DMF en 10 ml de DCM se le añadió cloruro de oxalilo (1,52 g, 12mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 2 horas y a continuación se concentró. El residuo se utilizó directamente para la etapa 2.

Etapa 2: Una mezcla de Éster metílico de ácido 2-clorocarbonil-benzoico (1,3 gramos, 6,56 mmoles), 1H-triazol (0,42 ml, 7,22 mmoles) y carbonato de potasio (2,78 g, 20 mmoles) en 12 ml de tetrametilensulfona se calentó a 140°C durante media hora. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua 5 veces, y se secó. Después de la concentración el producto bruto se purificó por medio de una columna instantánea (acetato de etilo al 50% en hexano) para proporcionar 250 mg de éster metílico de ácido 2-oxazol-2-il-benzoico en forma de un líquido de color amarillo claro. MS: (M+H) / z = 204,1.

Ejemplo 146: N-Metoxi-N-metil-2-oxazol-2-il-benzamida

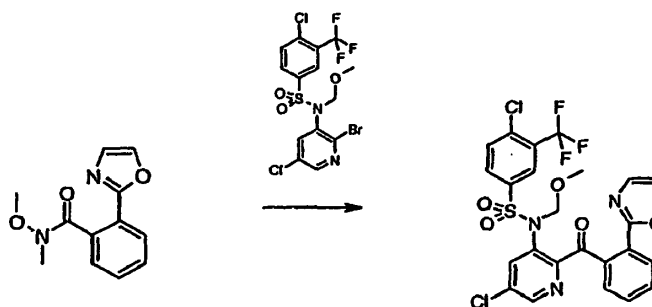


Etapa 1: Una mezcla de éster metílico de ácido 2-oxazol-2-il-benzoico (200 mg) en una mezcla de 5 ml de metanol y 10 ml de NaOH 1 M se agitó a lo largo de 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con HCl 2N hasta que el pH fue 4. La mezcla se concentró y se añadieron 30 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se filtró, el producto filtrado se concentró y el residuo se utilizó directamente en la etapa 2.

Etapa 2: El cloruro de 2-oxazol-2-il-benzoilo se elaboró de acuerdo con el procedimiento descrito previamente.

Etapa 3: A una mezcla de Cloruro de 2-oxazol-2-il-benzoilo (104 mg, 0,5 mmoles), DIEA (0,26 mL, 1,5 mmoles) en 2 ml de DCM se le añadió hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (59 mg, 0,6 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente a lo largo de 2 horas, se lavó con una disolución de HCl diluido seguido de salmuera. La concentración de la capa orgánica proporcionó 100 mg de N-Metoxi-N-metil-2-oxazol-2-il-benzamida en forma de un líquido pegajoso de color amarillo claro. MS: (M+H) / z = 233,1.

Ejemplo 147: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-oxazol-2-il-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



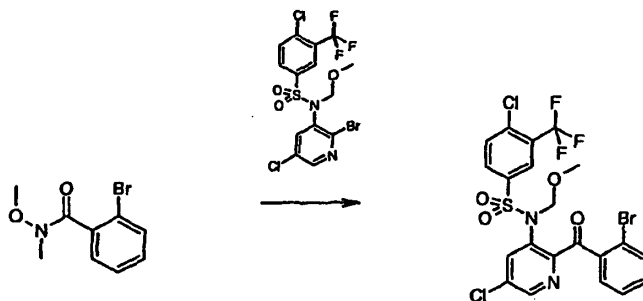
A una disolución de N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (125 mg, 0,25 mmoles) en 2,0 mL de THF en atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadieron gota a gota 0,3 ml (0,6 mmoles) de cloruro de isopropilmagnesio. La mezcla se agitó a continuación a lo largo de 20 min a 0 °C seguido de la adición de N-Metoxi-N-metil-2-oxazol-2-il-benzamida (100 mg, 0,43 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante la noche, se sofocó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Después de la concentración el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo al 30% en hexano) para proporcionar 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H) /z = 586,1.

Ejemplo 148: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-oxazol-2-il-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



Una mezcla de 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-oxazol-2-il-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (15 mg) en 2 mL de HCl 4 M en dioxano y 1 mL de agua se sometió a reflujo a lo largo de 2 horas. Después de enfriar a rt la mezcla se concentró, se diluyó con agua y a continuación se añadió bicarbonato de sodio hasta que el pH fue 6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (acetato de etilo al 35% en hexano) para proporcionar 8,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H) /z = 542,3.

Ejemplo 149: N-[2-(2-Bromo-benzoil)-5-cloro-piridin-3-il]-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



A una disolución de N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (250 mg, 0,50 mmoles) en 4,0 ml de THF en atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadieron gota a gota 0,6 mL (1,2 mmoles) de cloruro de isopropilmagnesio. La mezcla se agitó a continuación a lo largo de 20 min a 0 °C seguido de la adición de una disolución de 2-Bromo-N-metoxi-N-metil-benzamida (244mg, 1,0 mmoles) en 1 mL de THF. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante la noche, se sofocó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Después de la concentración del disolvente el residuo se purificó mediante cromatografía

instantánea (acetato de etilo al 20% en hexano) para proporcionar 180 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+Na) /z = 621,2, (M-32)/z = 567,0.

Ejemplo 150: N-[2-(2-Bromo-benzoil)-5-cloro-piridin-3-il]-4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

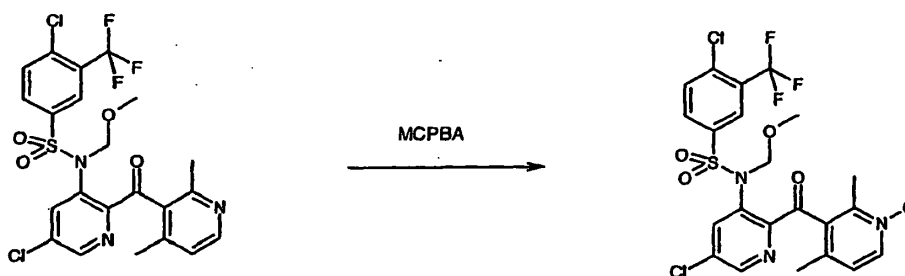
5



Una mezcla de N-[2-(2-Bromo-benzoil)-5-cloro-piridin-3-il]-4-cloro-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,167 mmoles) en 3 ml de HCl 4 M en dioxano y 1 mL de agua se sometió a reflujo a lo largo de 3 horas. Después de enfriar a rt la mezcla se concentró, se diluyó con agua y a continuación se añadió bicarbonato de sodio hasta que el pH fue 6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo se purificó adicionalmente a través de cromatografía en columna (acetato de etilo al 30% en hexano) para proporcionar 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H) /z = 555,3, (M+Na)/z = 575,3.

Ejemplo 151: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(1-hidroxi-2,4-dimetil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

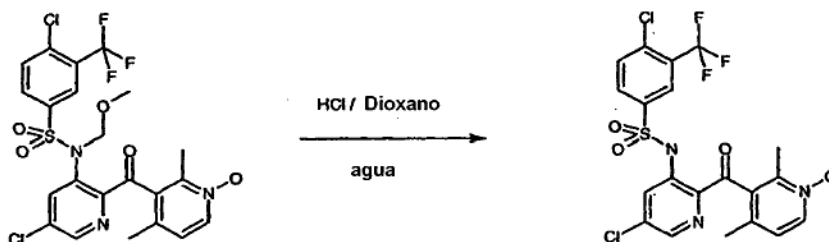
15



A una disolución de 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2,4-dimetil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,182 mmoles) en 3,5 mL de DCM se le añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (77%, 95 mg, 0,424 mmoles). Al cabo de treinta horas a la mezcla bruta se le añadieron 1,0 ml de piridina y la mezcla se concentró. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna. MS: (M+H) /z = 564,0.

25

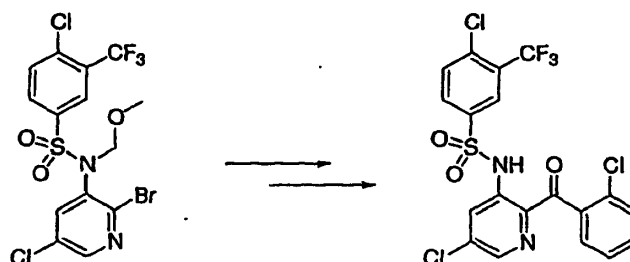
Ejemplo 152: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(1-hidroxi-2,4-dimetil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



Una disolución de 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(1-hidroxi-2,4-dimetilpiridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (21 mg) en 6 ml de HCl (4M en dioxano) y 2 mL de agua se sometió a reflujo a lo largo de 2 horas. Después de enfriar a rt la mezcla se concentró y se añadieron 3 mL de agua. Se añadió bicarbonato de sodio hasta que el pH final fue 6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo se purificó adicionalmente a través de una columna corta de gel de sílice (metanol al 8% en DCM) para proporcionar 7,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H) /z = 520,0.

35

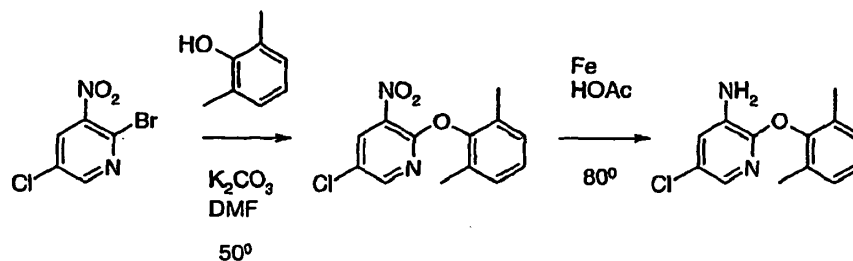
Ejemplo 153: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-cloro-benzoil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



5 A una disolución agitada magnéticamente de N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-cloro-N-metoximetil-3-(trifluorometil)-
 10 bencenosulfonamida (1,5 g, 3,03 mmoles) en THF anhidro (15 mL) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (3,3 mL, 6,6 mmoles) a -20 °C. Se dejó que la temperatura subiera lentamente a 10° y a continuación se añadió 2-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (1,2 g, 6,0 mmoles) y el progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. A continuación se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de mezclas de acetato de etilo-hexano (2:98, 5:95) para proporcionar 4-cloro-N-[5-cloro-2-(2-cloro-benzoil)-piridin-3-il]-N-metoximetil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. Espectro de masas m/z 574,8 (M + Na); 521,0 (M - 31).

15 El derivado de MOM intermedio (1,1 g, 1,99 mmoles) se agitó en agua (2,5 mL) y HCl 4 N en dioxano (12 mL) y se calentó a 100 °C (baño de aceite) a lo largo de 2,5 h. LCMS indicó que se había completado la reacción; la reacción se concentró y el residuo se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL). Los extractos se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de mezclas de EtOAc-hexano (2:98, 5:95) para proporcionar el producto puro. Espectro de masas m/z 510,9 (M + H); 532,9 (M + Na).

Ejemplo 154: 5-Cloro-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-piridin-3-ilamina

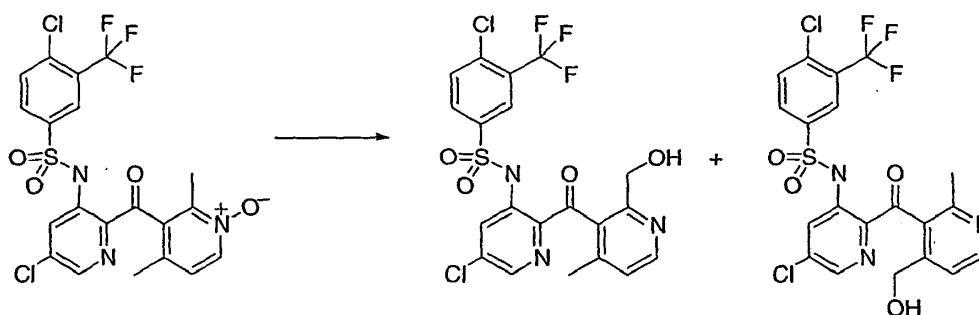


25 Se agitaron magnéticamente 2-bromo-3-nitro-5-cloropiridina (4,8 g, 20 mmoles) y 2,6-dimetilfenol (5,0 g, 41 mmoles) en DMF seca (65 mL) y se añadió carbonato de potasio (K₂CO₃). La mezcla se calentó a 50 °C a lo largo de 4 días, se dejó que se enfriara a la temperatura ambiente y se añadió a hielo; el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado.

30 El nitrocompuesto (4,5 g, 16 mmoles) se disolvió en ácido acético glacial (80 mL) y esta disolución se añadió gota a gota a una suspensión bien agitada de polvo de hierro (4,5 g, 80 mmoles) en ácido acético glacial (40 mL) calentada en un baño de aceite a 80 °C en nitrógeno. El progreso de la reacción se verificó por medio de LCMS. Al cabo de 20 min, se dejó que se enfriara la reacción y se diluyó con acetato de etilo (120 mL). La mezcla resultante se filtró a vacío a través de un lecho de Celite, la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (100 mL) y el producto filtrado se concentró. El residuo se trató lentamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido de la adición de pequeñas porciones de bicarbonato de sodio sólido para neutralizar el ácido acético. La mezcla se extrajo mediante la utilización de acetato de etilo (3 x 150 mL) y los extractos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron (rotavap). El producto se aisló en forma de un sólido cristalino después de secar (vacío). Espectro de masas m/z 251,3 (M + H).

Ejemplo 155: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-hidroximetil-4-metil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida y 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(4-hidroximetil-2-metil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

45



El N-óxido de partida (1,0 g, 1,92 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno (35mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (0,7 mL, 1,05 g) a la solución agitada magnéticamente, y se añadió más (0,7 mL) al cabo de 5 min. La mezcla de reacción de color rojo oscuro se agitó durante 16h a la temperatura ambiente; no se detectó sustancia de partida por medio de LCMS. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota agua (20 mL), a continuación se dejó que la mezcla regresara a la temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 25 mL). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite de color rojo. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo - hexano) mediante la utilización de un gradiente de 5:95 a 95:5 produjo varias fracciones mixtas y unas pocas fracciones de cada uno de los dos productos. Isómero Principal: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(2-hidroxiometil-4-metilpiridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. Espectro de masas m/z 520,4 (M + 1). Isómero Minoritario: 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(4-hidroxiometil-2-metil-piridino-3-carbonil)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida. Espectro de masas m/z 520,4 (M + 1).

Eficacia de la Medición de los Moduladores de Quimioquinas

Análisis In Vitro

Se pueden utilizar una diversidad de análisis para evaluar los compuestos proporcionados en la presente memoria, incluyendo análisis de señalización, análisis de migración, análisis de unión al ligando, y otros análisis de la respuesta celular. Los análisis de señalización de receptores de quimioquinas se pueden utilizar para medir la capacidad de un compuesto, tal como un antagonista potencial de CCR2, para bloquear la señalización inducida por un ligando de CCR2 (p. ej. MCP-1) o un antagonista potencial de CCR9, para bloquear la señalización inducida por un ligando de CCR9 (p. ej. TECK). Se puede utilizar un análisis de migración para medir la capacidad de un compuesto de interés, tal como un posible antagonista de quimioquina, para bloquear la migración celular mediada por quimioquinas in vitro. Se cree que lo último se asemeja a la migración celular inducida por quimioquinas in vivo. Se puede utilizar un análisis de unión al ligando para medir la capacidad de un compuesto, tal como un antagonista potencial de CCR2, para bloquear la interacción de MCP-1 con su receptor o un antagonista potencial de CCR9, para bloquear la interacción de TECK con su receptor.

En un análisis adecuado, se utiliza una proteína quimioquina (aislada o recombinante) que tiene al menos una propiedad, actividad, o característica funcional de una proteína quimioquina de mamífero. La propiedad puede ser una propiedad de unión (por ejemplo, a un ligando o inhibidor), una actividad de señalización (p. ej., la activación de una proteína G de mamífero, la inducción de un aumento rápido y transitorio de la concentración de ión calcio libre citosólico), una función de la respuesta celular (p. ej., la estimulación de la quimiotaxis o la liberación de mediadores inflamatorios por los leucocitos) y similares.

El análisis puede ser un análisis basado en células que utiliza células transfectadas establemente o transitoriamente con un vector o casete de expresión que tiene una secuencia de ácido nucleico que codifica el receptor de quimioquina. También se pueden utilizar líneas celulares que expresan naturalmente la quimioquina. Las células se mantienen en condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se ponen en contacto con un supuesto agente en condiciones apropiadas para que se produzca la unión. La unión se puede detectar utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, se puede determinar el grado de unión con respecto a un control adecuado (por ejemplo, con respecto al fondo en ausencia de un supuesto agente, o con respecto a un ligando conocido). Opcionalmente, se puede utilizar una fracción celular, tal como una fracción de membrana, que contenga el receptor en lugar de las células completas.

La detección de la unión o de la formación del complejo se puede detectar directamente o indirectamente. Por ejemplo, el supuesto agente se puede marcar con una marca adecuada (p. ej., una marca fluorescente, una marca quimioluminiscente, una marca isotópica, una marca enzimática) y la unión se puede determinar mediante la detección de la marca. La unión específica y/o competitiva se puede evaluar mediante estudios de competición o desplazamiento, utilizando un agente no marcado o un ligando (p. ej., MCP-1 o TECK) como competidor.

Se pueden utilizar análisis de inhibición de la unión para evaluar los presentes compuestos. En estos análisis, los compuestos se evalúan como inhibidores de la unión al ligando utilizando, por ejemplo, MCP-1 o TECK. En una realización, el receptor CCR2 se pone en contacto con un ligando tal como MCP-1 y se realiza una medición de la unión al ligando. El receptor se pone después en contacto con un agente de ensayo en presencia de un ligando (p. ej., MCP-1) y se realiza una segunda medición de la unión. En otra realización, el receptor CCR9 se pone en contacto con un ligando tal como TECK y se realiza una medición de la unión al ligando. El receptor se pone después en contacto con un agente de ensayo en presencia de un ligando (p. ej., TECK) y se realiza una segunda medición de la unión. Una reducción del grado de unión al ligando es indicativa de inhibición de la unión por el agente de ensayo. Los análisis de inhibición de la unión se pueden llevar a cabo utilizando células completas que expresan la quimioquina, o una fracción de membrana de células que expresan la quimioquina.

La unión de un receptor acoplado a proteína G, por ejemplo, a un agonista, puede dar como resultado un evento de señalización por el receptor. Por lo tanto, también se pueden utilizar análisis de señalización para evaluar los compuestos de la presente invención y la inducción de la función de señalización por un agente se puede verificar utilizando cualquier método adecuado. Por ejemplo, se pueden someter a ensayo la actividad de la proteína G, tal como la hidrólisis de GTP a GDP, o eventos de señalización tardíos desencadenados por la unión al receptor (véanse, por ejemplo, PCT/US97/15915; Neote et al., *Cell*, 72:415425 (1993); Van Riper et al., *J. Exp. Med.*, 177:851-856 (1993) y Dahinden et al., *J. Exp. Med.*, 179:751-756 (1994)).

También se pueden utilizar análisis de quimiotaxis para valorar la función del receptor y evaluar los compuestos proporcionados en la presente memoria. Estos análisis están basados en la migración funcional de las células in vitro o in vivo inducida por un agente, y se pueden utilizar para valorar la unión y/o el efecto sobre la quimiotaxis de los ligandos, inhibidores, o agonistas. En la técnica se conocen una variedad de análisis de quimiotaxis, y se puede utilizar cualquier análisis adecuado para evaluar los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de los análisis adecuados incluyen los descritos en el documento PCT/US97/15915; Springer et al., documento WO 94/20142; Berman et al., *Immunol. Invest.*, 17:625-677 (1988); y Kavanaugh et al., *J. Immunol.*, 146:4149-4156 (1991)).

Los análisis de señalización de calcio miden la concentración de calcio a lo largo del tiempo, preferiblemente antes y después de su unión al receptor. Estos análisis se pueden utilizar para cuantificar la generación de un mediador de la señalización del receptor, Ca^{++} , después de su unión al receptor (o su ausencia). Estos análisis son útiles para determinar la capacidad de un compuesto, por ejemplo los de la presente invención, para generar el mediador de señalización del receptor mediante la unión a un receptor de interés. Asimismo, estos análisis son útiles para determinar la capacidad de un compuesto, por ejemplo los de la presente invención, para inhibir la generación del mediador de señalización del receptor mediante la interferencia de la unión entre un receptor de interés y un ligando.

En los análisis de señalización con calcio utilizados para determinar la capacidad de un compuesto para interferir en la unión entre un receptor de quimioquina y un ligando de quimioquina conocido, las células que expresan el receptor de quimioquina CCR2 (células que expresan CCR2 tales como células THP-1 o células que expresan CCR9 tales como las células MOLT-4 de la línea de células T) se incuban primero con un compuesto de interés, tal como un antagonista potencial de quimioquina, a concentraciones crecientes. El número de células puede ser de 10^5 a 5×10^5 células por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. La concentración del compuesto que se está sometiendo a ensayo puede oscilar de 0 a 100 μ M. Después de un período de incubación (que puede oscilar de 5 a 60 minutos), las células tratadas se colocan en un Lector de Placas Formador de Imágenes Fluorométrico (FLIPR[®]) (asequible de Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El sistema FLIPR[®] es bien conocido por los expertos en la técnica como un método convencional para realizar análisis. Las células se estimulan después con una cantidad apropiada del ligando de quimioquina (MCP-1 para CCR2 o TECK para CCR9) a una concentración final 5-100 nM, y se registra el incremento de la señal de calcio intracelular (también denominada flujo de calcio). La eficacia de un compuesto como inhibidor de la unión entre la quimioquina y el ligando se puede calcular como CI_{50} (la concentración necesaria para causar una inhibición de la señalización de 50%) o CI_{90} (a una inhibición de 90%).

Se pueden realizar análisis de migración celular in vitro (pero no se limitan a este formato) utilizando la microcámara de 96 pocillos (denominada ChemoTX[®]). El sistema ChemoTM[®] es bien conocido por los expertos en la técnica como un tipo de aparato de migración quimiotáctica/celular. En este análisis, las células que expresan CCR2 (tales como THP-1) o las células que expresan CCR9 (tales como MOLT-4) se incuban primero con un compuesto de interés, tal como un posible antagonista de CCR2 o CCR9, respectivamente, a concentraciones crecientes. Por lo general, se utilizan cincuenta mil células por pocillo, pero la cantidad puede oscilar de 10^3 - 10^6 células por pocillo. El ligando de quimioquina (por ejemplo, ligando MCP-1 de CCR2, típicamente a 0,1 nM (pero puede oscilar de 5-100 nM); o el ligando TECK de CCR9, por lo general a 50 nM (pero puede oscilar de 5-100 nM)), se coloca en la cámara inferior y se ensambla el aparato de migración. Después se colocan sobre la membrana veinte microlitros de células tratadas con compuesto de ensayo. Se permite que tenga lugar la migración a 37°C durante un período de tiempo, por lo general 1,5 horas para CCR2 o 2,5 horas para CCR9. Al final de la incubación, se cuantifica el número de células que migraron a través de la membrana a la cámara inferior. La eficacia de un compuesto como inhibidor de la

migración celular mediada por quimioquinas se calcula como una CI_{50} (la concentración necesaria para reducir la migración celular en 50%) o CI_{90} (para una inhibición de 90%).

Modelos de Eficacia In vivo para las EII humanas

La infiltración de células T al intestino delgado y al colon se ha vinculado a la patogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales humanas que incluyen enfermedad Celiaca, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se cree que el bloqueo del tráfico de poblaciones relevantes de células T al intestino es un enfoque eficaz para tratar las EII humanas. El CCR9 se expresa en células T dirigidas al intestino en sangre periférica, elevado en pacientes con inflamación del intestino delgado tal como enfermedad de Crohn y enfermedad Celiaca. El ligando TECK de CCR9 se expresa en el intestino delgado. Por tanto se cree que este par de ligando-receptor juega un papel en el desarrollo de las EII mediando la migración de las células T al intestino. Existen varios modelos animales y se pueden utilizar para evaluar compuestos de interés, tales como los antagonistas potenciales de CCR9, en busca de su capacidad para afectar a tal migración de células T y/o afección o enfermedad, lo que permitiría predicciones de la eficacia de los antagonistas en seres humanos.

Modelos Animales con patología similar a la colitis ulcerosa humana

Un modelo murino descrito por Panwala y colaboradores (Panwala, et al., J Immunol., 161(10):5733-44 (1998)) implica la delección genética del gen de resistencia múltiple a fármacos (MDR) murino. Los ratones con MDR desactivado (MDR^{-/-}) son susceptibles al desarrollo de una inflamación intestinal espontánea grave cuando se mantienen en las condiciones de una instalación sin patógenos específica. La inflamación intestinal observada en ratones MDR^{-/-} tiene una patología similar a la de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) humana y se define por la infiltración de células T de tipo Th1 a la lámina propia del intestino grueso.

Otro modelo murino fue descrito por Davidson et al., J. Exp. Med., 184(1):241-51(1986). En este modelo, se suprimió el gen IL-10 murino y los ratones presentaron carencias en la producción de interleuquina 10 (IL-10^{-/-}). Estos ratones desarrollaron una enfermedad intestinal inflamatoria (EII) crónica que predomina en el colon y comparte características histopatológicas con las EII humanas.

Otro modelo murino para las EII ha sido descrito por Powrie et al., Int Immunol., 5(11):1461-71 (1993), en el que un subconjunto de células T CD4⁺ (denominadas CD45RB(high)) de ratones inmunocompetentes se purifican y se transfieren adoptivamente a ratones inmunodeficientes (tales como ratones C.B-17-scid). El animal con la población de células T CD45RB^{high}CD4⁺ reinstaurada desarrolló una enfermedad debilitadora letal con fuertes productos infiltrados de células mononucleares en el colon, patológicamente similar a las EII humanas.

Modelos murinos con patología similar a la enfermedad de Crohn humana

El modelo TNF ARE(-/-). El papel del TNF en la enfermedad de Crohn en seres humanos se ha demostrado más recientemente por el éxito del tratamiento utilizando anticuerpo anti-TNF alfa por Targan et al., N. Engl. J. Med., 337(15):1029-35 (1997). Los ratones con producción aberrante de TNF-alfa debido a alteración genética en el gen TNF (ARE^{-/-}) desarrollan enfermedades inflamatorias intestinales de tipo enfermedad de Crohn (véase Kontoyiannis et al., Immunity, 10(3):387-98 (1999)).

El modelo SAMP/yit. Éste es un modelo descrito por Kosiewicz et al., J. Clin. Invest., 107(6):695-702 (2001). La cepa de ratón, SAMP/yit, desarrolla espontáneamente una inflamación crónica localizada en el íleo terminal. La ileitis resultante está caracterizada por infiltración masiva de linfocitos T activados a la lámina propia, y guarda una semejanza notable con la enfermedad de Crohn humana.

Ejemplos de los análisis in vitro

Reactivos

Las células THP-1 y las células MOLT-4 se obtuvieron de la Colección de Cultivos Tipo Americana (Manassas, VA) y se cultivaron en medio de cultivo de tejidos RPMI con un suplemento de suero de ternera fetal (FCS) al 10% en una incubadora humidificada con CO₂ al 5% a 37°C. Las proteínas quimioquinas humanas recombinantes MCP-1 y TECK se obtuvieron de R&D Systems (Minneapolis, MN). La proteína MCP-1 marcada con I¹²⁵ se obtuvo de Amersham (Piscataway, NJ). Las microcámaras de quimiotaxis ChemoTX[®] se adquirieron de Neuro Probe (Gaithersburg, MD). Los kits de proliferación celular CyQUANT[®] se adquirieron de Molecular Probes (Eugene, Oregon). El colorante indicador de calcio Fluo-4 AM se adquirió de Molecular Devices (Mountain View, CA).

Análisis de migración convencional

El análisis de migración convencional se utilizó para determinar la eficacia de los antagonistas potenciales del

receptor en el bloqueo de la migración mediado a través de quimioquinas (tales como CCR2 o CCR9). Este análisis se realizó rutinariamente utilizando el sistema de microcámaras ChemoTX[®] con una membrana de policarbonato con un tamaño de poro de 5 μm . Para comenzar tal análisis, se cosecharon células que expresaban quimioquinas (tales como células THP-1 para el análisis CCR2 o células MOLT-4 para el análisis CCR9) mediante centrifugación de una suspensión celular a 1000 RPM en una centrífuga GS-6R Beckman. El sedimento celular se resuspendió en tampón de quimiotaxis (HBSS con BSA al 0,1%) a 10×10^6 células/mL para el análisis CCR2 (5×10^6 células/mL para el análisis CCR9). Los compuestos de ensayo a las concentraciones deseadas se prepararon a partir de solución de partida 10 mM mediante diluciones seriadas en tampón de quimiotaxis. Se mezclaron un volumen igual de células y compuestos y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de eso, se transfirieron 20 μL de la mezcla a la membrana porosa de una microcámara de migración, con 29 μL de ligando de quimioquina (proteína quimioquina MCP-1 0,1 nM para el análisis CCR2 o proteína quimioquina TECK 50 nM para el análisis CCR9) colocada en la cámara inferior. Después de una incubación a 37°C (90 minutos para CCR2; 150 minutos para CCR9), durante la cual las células migraron frente al gradiente de quimioquina, el análisis se terminó eliminando las gotas celulares de encima del filtro. Para cuantificar las células migradas a través de la membrana, se añadieron 5 μL de solución 7X CyQUANT[®] a cada pocillo en la cámara inferior, y la señal de fluorescencia se midió en un lector de placas de fluorescencia Spectrafluor Plus (TECAN, Durham, NC). El grado de inhibición se determinó comparando las señales de migración entre las células tratadas y no tratadas con compuesto. Se realizó adicionalmente el cálculo de CI_{50} mediante análisis de regresión cuadrática no lineal utilizando Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA).

Análisis BiRAM

El escrutinio primario para identificar antagonistas de quimioquina se llevó a cabo utilizando un análisis BiRAM (documento WO 02101350, US2004023286), que detecta los éxitos potenciales por su capacidad para activar la migración celular a concentraciones de quimioquina inhibitorias. Para comenzar tal análisis, se cosecharon células que expresan quimioquinas (tales como las células THP-1 para el análisis CCR2 o células MOLT-4 para el análisis CCR9) mediante centrifugación de la suspensión celular a 1000 RPM en una centrífuga Beckman GS-6R. El sedimento celular se resuspendió en un tampón de quimiotaxis (HBSS/BSA al 0,1%) a 10×10^6 células/mL para el análisis CCR2 (5×10^6 células/mL para el análisis CCR9). Se mezclaron veinticinco microlitros de células con un volumen igual de un compuesto de ensayo diluido a 20 μM en el mismo tampón. Se transfirieron veinte microlitros de la mezcla sobre el filtro en la cámara de quimiotaxis superior, se colocaron 29 μL de la solución de quimioquina que contenía el ligando de quimioquina (quimioquina MCP-1 100 nM y proteína MIP-1 α para el análisis CCR2 o quimioquina 500 nM y proteína TECK para el análisis CCR9) en la cámara inferior. Después de una incubación a 37°C (90 minutos para CCR2; 150 minutos para CCR9), el análisis se terminó eliminando las gotas celulares de la parte de arriba del filtro. Para cuantificar las células migradas a través de la membrana, se añadieron 5 μL de solución 7X CyQUANT[®] a cada pocillo en la cámara inferior, y la señal fluorescente se midió en un lector de fluorescencia en placas Spectrafluor Plus (TECAN, Durham, NC).

Para la selección de éxitos potenciales, el nivel de activación de la migración se calculó como un índice RAM –la razón entre la señal de un pocillo concreto y la señal media de la placa completa. Los compuestos con un índice RAM de más de 1,5 para el análisis CCR2 (1,8 para el análisis CCR9) se consideraron positivos para RAM, y se seleccionaron para las determinaciones de CI_{50} en análisis funcionales convencionales.

Análisis del flujo de calcio

El análisis del flujo de calcio mide un aumento del calcio intracelular posterior a la activación del receptor inducida por el ligando. En el escrutinio de los antagonistas de quimioquinas, éste se utilizó como análisis secundario realizado en un aparato FLIPR[®] (Molecular Devices, Mountain View, CA). Para comenzar un análisis, las células que expresan quimioquinas (tales como las células THP-1 para el análisis CCR2 o las células MOLT-4 para el análisis CCR9) se cosecharon mediante centrifugación de la suspensión celular, y se resuspendieron a $1,5 \times 10^6$ células/mL en HBSS (con suero de ternera fetal al 1%). Las células se marcaron después con un colorante indicador de calcio Fluo-4 AM durante 45 minutos a 37°C con agitación suave. Después de la incubación, las células se sedimentaron, se lavaron una vez con HBSS y se resuspendieron en el mismo tampón a una densidad de $1,6 \times 10^6$ células/mL. Se mezclaron 100 μL de células marcadas con 10 μL de compuesto de ensayo a las concentraciones apropiadas en una placa de análisis. La proteína quimioquina (MCP-1 a una concentración final de 0,1 nM para el análisis CCR2 o TECK a una concentración final de 25 nM para el análisis CCR9) para activar el receptor. El grado de inhibición se determinó comparando las señales de calcio entre las células tratadas y no tratadas con compuesto. Los cálculos de la CI_{50} se realizaron adicionalmente mediante análisis de regresión cuadrática no lineal utilizando Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA).

Análisis de unión al ligando

El análisis de unión al ligando se utilizó para determinar la capacidad de los antagonistas de CCR2 potenciales para bloquear la interacción entre CCR2 y su ligando MCP-1. Las células THP-1 que expresan CCR2 se centrifugaron y

se resuspendieron en tampón de análisis (HEPES 20 mM pH 7,1, NaCl 140 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, y con albúmina de suero bovino al 0,2%) a una concentración de 2,2 x 10⁵ células/mL. Los análisis de unión se ajustaron como sigue. En primer lugar, se añadieron 0,09 mL de células (1 x 10⁵ células THP-1/pocillo) a las placas de análisis que contenían los compuestos, proporcionando una concentración final de -2-10 µM de cada compuesto para su escrutinio (o parte de una dosis-respuesta para las determinaciones de la CI₅₀ para el compuesto). Después se añadieron 0,09 mL de MCP-1 marcada con I¹²⁵ (obtenida de Amersham; Piscataway, NJ) diluida en tampón de análisis a una concentración final -50 pM, produciendo -30.000 cpm por pocillo, las placas se sellaron y se incubaron durante aproximadamente 3 horas a 4°C en una plataforma de sacudimiento. Las reacciones se aspiraron sobre filtros de vidrio GF/B empapados previamente en solución de polietilimina (PEI) al 0,3%, en una cosechadora celular de vacío (Packard Instruments; Meriden, CT). Se añadió líquido de centelleo (50 µL; Microscint 20, Packard Instruments) a cada pocillo, las placas se sellaron y se midió la radiactividad en un contador de centelleo Top Count (Packard Instruments). Los pocillos de control que contenían sólo diluyente (para los recuentos totales) o MCP-1 en exceso (1 µg/mL, para la unión no específica) se utilizaron para calcular el porcentaje de inhibición total para el compuesto. El programa de ordenador Prism de GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) se utilizó para calcular los valores de CI₅₀. Los valores de CI₅₀ son las concentraciones requeridas para reducir la unión de MCP-1 marcada al receptor en 50%.

Descubrimiento de antagonistas de quimioquinas

El descubrimiento de antagonistas de quimioquinas se llevó a cabo en dos etapas: En primer lugar, se utilizó un análisis BiRAM para escrutar una biblioteca de compuestos en un modo de alto rendimiento. El análisis detectó compuestos por su capacidad para ocasionar una señal de migración positiva en condición BiRAM. En segundo lugar, los compuestos BiRAM positivos se sometieron a ensayo para determinar sus valores de CI₅₀ utilizando la migración convencional, los análisis de flujo de calcio y los análisis de unión al ligando.

Por ejemplo, en un escrutinio de aproximadamente 100.000 compuestos, 2000 pocillos individuales que representan aproximadamente 2% de los compuestos totales mostraron un índice RAM deseado (mayor de 1,5 para CCR2; mayor de 1,8 para CCR29). Estos compuestos se eligieron cuidadosamente y se volvieron a someter a ensayo en pocillos duplicados mediante análisis RAM. Se confirmaron un total de 156 compuestos como BiRAM positivos.

Puesto que una señal BiRAM positiva indica solo la presencia de un antagonista del receptor y no cuán fuertemente bloquea las funciones del receptor, se sometieron a ensayo adicionalmente la potencia de los compuestos BiRAM positivos en análisis de migración, flujo de calcio y unión al ligando convencionales. Las determinaciones de la CI₅₀ en este subgrupo descubrieron algunos compuestos con una CI₅₀ menor de 1 µM y que no inhibieron otros receptores de quimioquinas examinados a niveles significativos.

Eficacia In Vivo

Evaluación del compuesto mostrado en el Ejemplo comparativo 1 en un modelo de rata de artritis inducida por colágeno

Se lleva a cabo un estudio de 17 días de artritis inducida por colágeno de tipo II para evaluar los efectos del compuesto como se ha mostrado en el Ejemplo comparativo 1 sobre la hinchazón clínica del tobillo inducida por artritis. La artritis inducida por colágeno en ratas es un modelo experimental de poliartritis que se ha utilizado ampliamente para los ensayos preclínicos de numerosos agentes antiartríticos (véanse, Trentham et al., J. Exp. Med., 146(3):857-868 (1977), Bendele et al., Toxicologic Pathol., 27:134-142 (1999), Bendele et al., Arthritis Rheum., 42:498-506 (1999)). Los rasgos distintivos de este modelo son el comienzo y progreso fiables de inflamación poliarticular fuerte, fácilmente medible, acusada destrucción de cartilago en asociación con formación de pannus y resorción ósea y proliferación de hueso periosteal de suave a moderada.

Se anestesian ratas Lewis hembra (aproximadamente 0,2 kilogramos) con isoflurano y se les inyecta Coadyuvante Incompleto de Freund conteniendo 2 mg/mL de colágeno bovino de tipo II en la base de la cola y dos sitios en el dorso los días 0 y 6 de este estudio de 17 días. El compuesto del Ejemplo comparativo 1 se dosifica diariamente mediante inyección subcutánea del día 9 al día 17 a una dosis de 100 mg/kg y un volumen de 1 mL/kg en el siguiente vehículo (Cremaphore EL al 24,5%, aceite corriente al 24,5%, alcohol bencílico al 1% y agua destilada al 50%). Se toman diariamente medidas con el calibre del diámetro de la articulación del tobillo, y la reducción de la hinchazón de la articulación se toma como una medida de la eficacia. Como se muestra en la Figura 1. el compuesto de ensayo inhibe significativamente y específicamente la hinchazón del tobillo inducida por la artritis.

Los ratones con MDR1a desactivado, que carecen del gen de la glicoproteína P, desarrollan espontáneamente colitis en condiciones libres de patógenos específicas. La patología en estos animales ha sido caracterizada como inflamación mediada por células T de tipo Th1 similar a la colitis ulcerosa en seres humanos. La enfermedad comienza a desarrollarse normalmente en torno a 8-10 semanas del nacimiento. No obstante las edades a las que emerge la enfermedad y el nivel de penetrancia final con frecuencia varía considerablemente entre las diferentes instalaciones animales.

En un estudio utilizando ratones con MDR1a desactivado, se evalúa un antagonista de CCR9 mediante la administración profiláctica en busca de su capacidad para retrasar el comienzo de la enfermedad. Ratones hembra (n=34) son medicados con 50 mg/kg dos veces al día de inyecciones subcutáneas durante 14 semanas consecutivas partiendo de una edad de 10 semanas. El estudio se evalúa en busca de la retardación del crecimiento asociado con la EII.

Evaluación de 4-cloro-3-trifluorometil-N-[5-cloro-2-(2-metanosulfonil-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida en un modelo de rata de inflamación peritoneal inducida por tioglicolato

Se lleva a cabo un estudio de 2 días de inflamación inducida por tioglicolato para evaluar los efectos del compuesto de ensayo 4-cloro-3-trifluorometil-N-[5-cloro-2-(2-metanosulfonil-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida. Los rasgos distintivos de este modelo son el comienzo y progreso fiable de un producto infiltrado celular inflamatorio fuerte, fácilmente medible. Para la inducción de peritonitis inflamatoria en ratas Lewis, se inyecta intraperitonealmente (i.p.) Tioglicolato Brewer (1,0 mL, solución al 4% en agua destilada). Antes de esta inyección, el grupo de tratamiento recibió el compuesto de ensayo 4-cloro-3-trifluorometil-N-[5-cloro-2-(2-metanosulfonil-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida, o vehículo y el grupo de control recibió el mismo volumen de PBS en forma de una inyección i.p.. Al cabo de 2 días, se realizó un lavado peritoneal con PBS enfriado con hielo que contenía EDTA 1 mM. Las células recuperadas se contaron con un contador celular (Coulter Counter; Coulter Pharmaceutical, Palo Alto, CA) y los monocitos/macrófagos se identificaron mediante citometría de flujo utilizando propiedades de dispersión de la luz.

El compuesto de ensayo inhibió significativamente y específicamente el número de macrófagos inflamatorios obtenidos después de la inyección de tioglicolato.

Evaluación de 4-cloro-3-trifluorometil-N-[5-cloro-2-(2-metanosulfonil-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida en un modelo de ratón de infección bacteriana

Se lleva a cabo un estudio de 1 día de infección por *Streptococcus pneumoniae* para evaluar los efectos del compuesto de ensayo, 4-cloro-3-trifluorometil-N-[5-cloro-2-(2-metanosulfonil-benzoil)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida. El modelo mide la infección y la propagación bacteriana y en un animal después de la infección pulmonar con cultivos bacterianos vivos, medida mediante el producto infiltrado celular inflamatorio, y la evaluación de la carga bacteriana. A ratones C₅₇/B6 se les inocula intranasalmente una DL₅₀ de 400 CFU el día 0. Los grupos se tratan con modulador de ensayo o vehículo de control 1 día antes de la inoculación bacteriana y dos veces al día a lo largo del estudio. La carga bacteriana se mide a las 24 horas cultivando en placa diluciones seriadas de tejido pulmonar homogeneizado en placas de agar y contando las colonias.

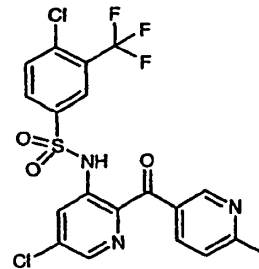
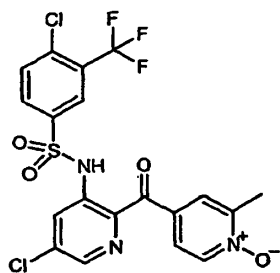
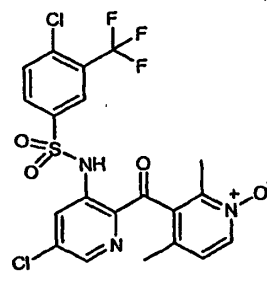
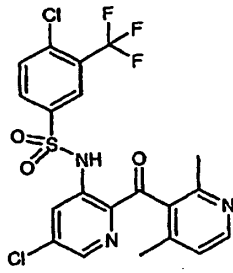
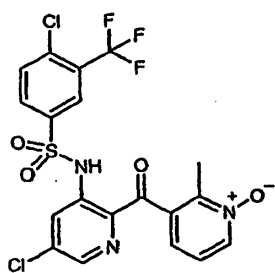
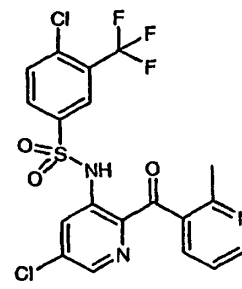
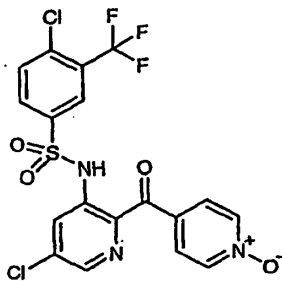
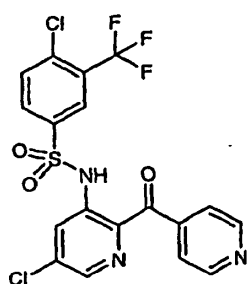
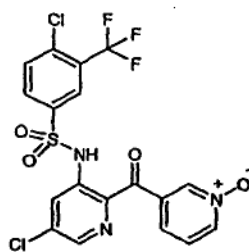
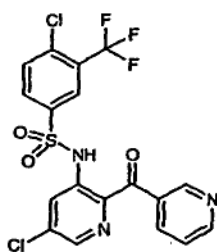
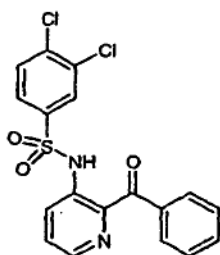
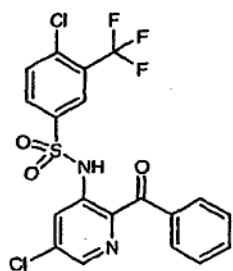
La carga bacteriana en el pulmón fue reducida significativamente por el compuesto de ensayo al cabo de 24 horas en comparación con el control con vehículo.

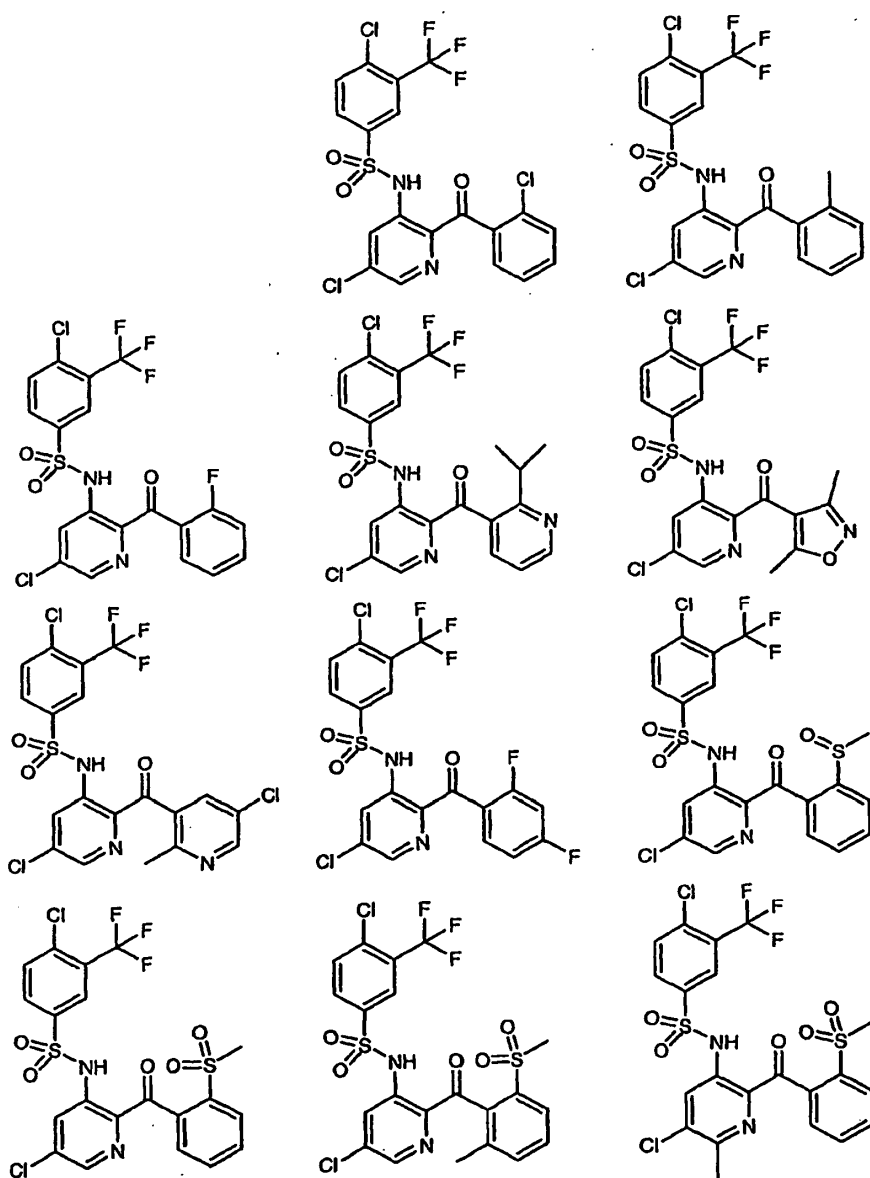
Farmacologías que se van a utilizar junto con los compuestos CCR2

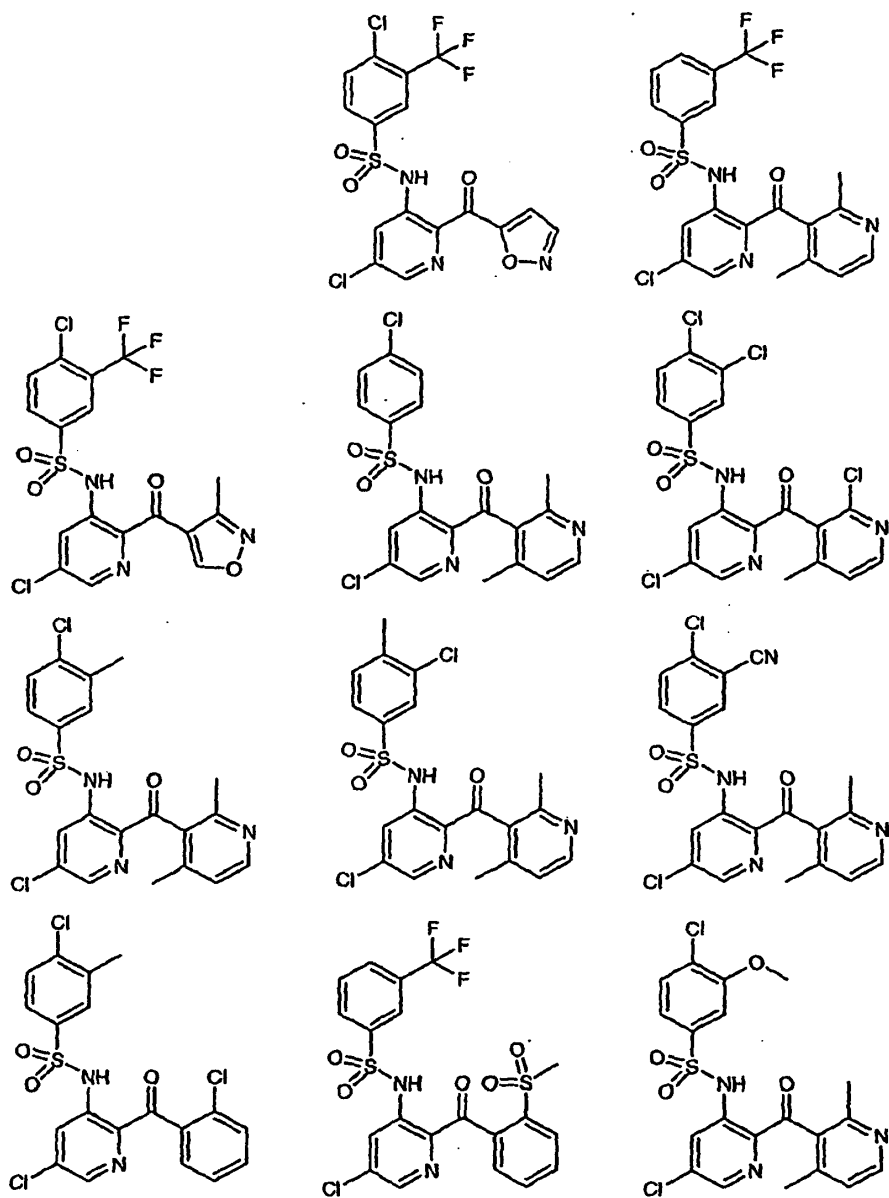
Los agentes farmacológicos que se pueden utilizar junto con los antagonistas de CCR2 antagonistas de la presente invención incluyen aquellos utilizados para los tratamientos de la aterosclerosis, la reestenosis, la esclerosis múltiple, la fibrosis pulmonar, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, la enfermedad de injerto contra anfitrión, la fibrosis renal, la psoriasis, el rechazo de trasplantes, la obesidad, la diabetes, la hipercolesterolemia y el cáncer.

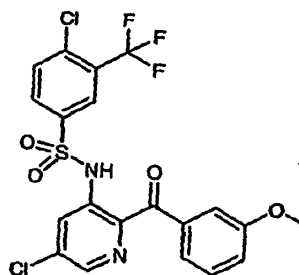
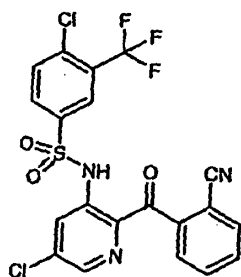
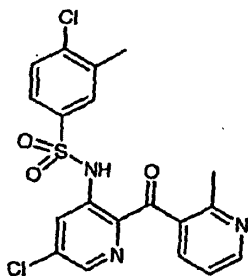
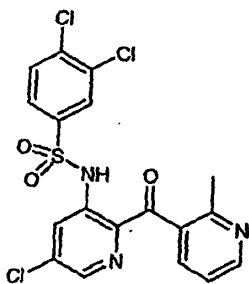
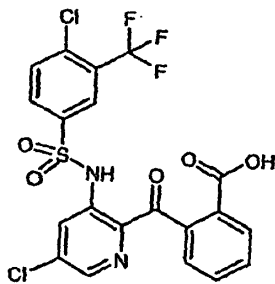
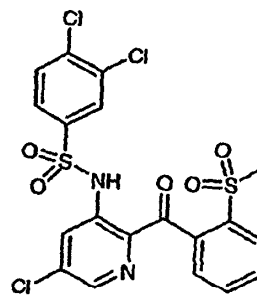
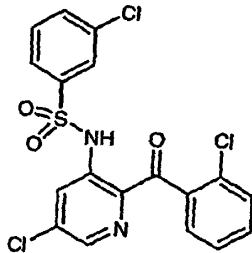
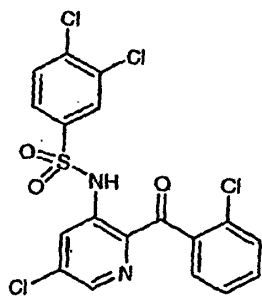
En las tablas de más abajo, se proporcionan las estructuras y la actividad para los compuestos representativos descritos en la presente memoria. La actividad se proporciona a continuación para cualquiera o ambos del análisis de quimiotaxis y/o los análisis de movilización de calcio, descritos antes: +, CI₅₀ > 1000 nM; y ++, CI₅₀ < 1000 nM.

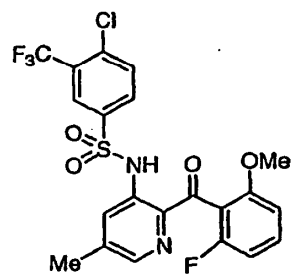
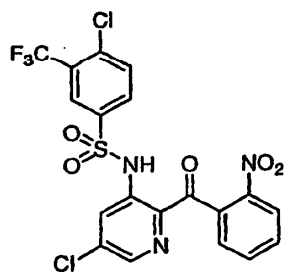
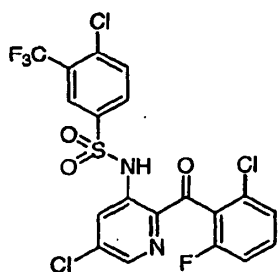
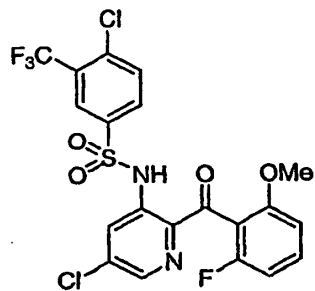
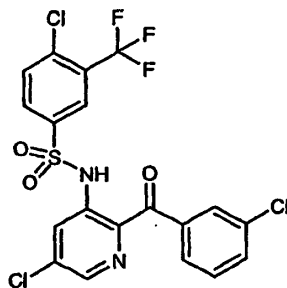
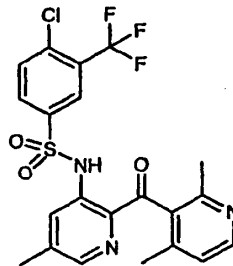
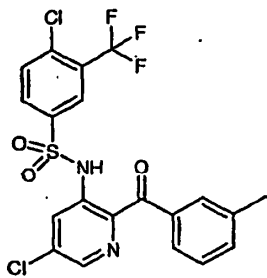
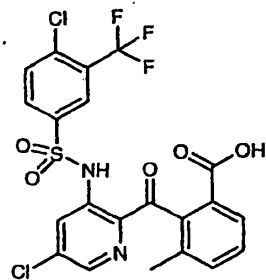
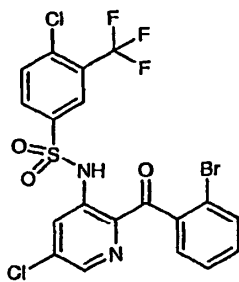
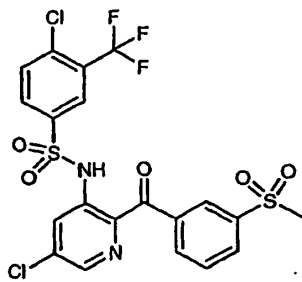
Tabla 1: Compuestos con actividad CCR2 en uno de los análisis de quimiotaxis, unión o movilización de calcio, con CI₅₀ < 500 nm

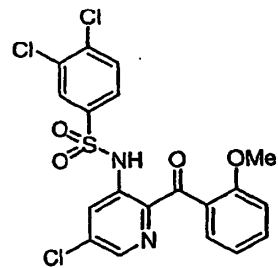
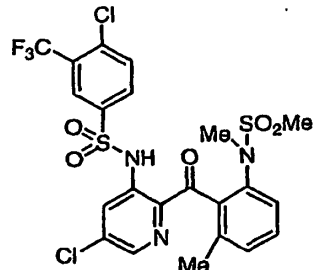
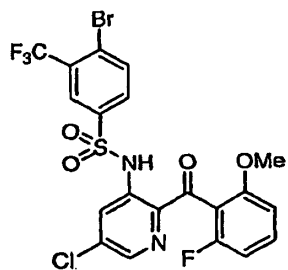
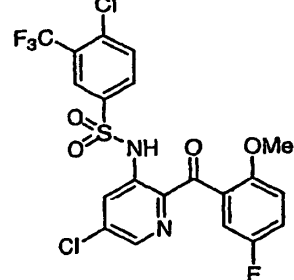
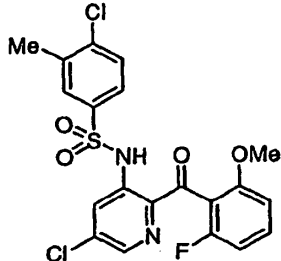
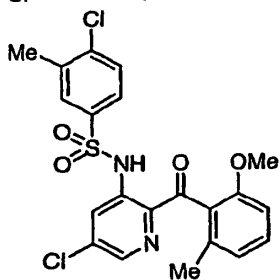
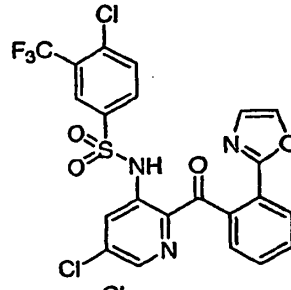
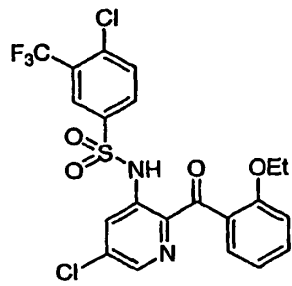
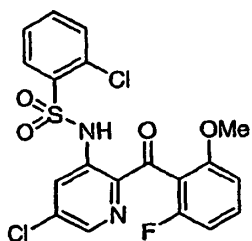
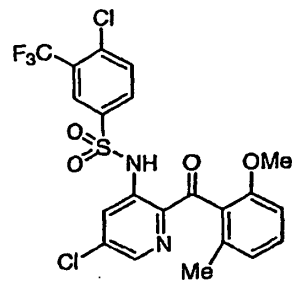
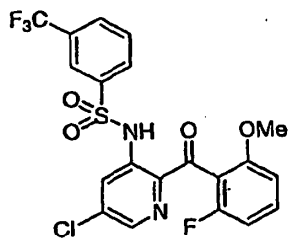
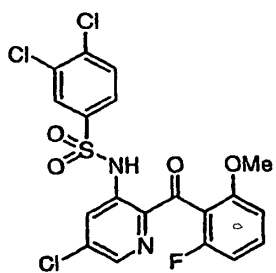


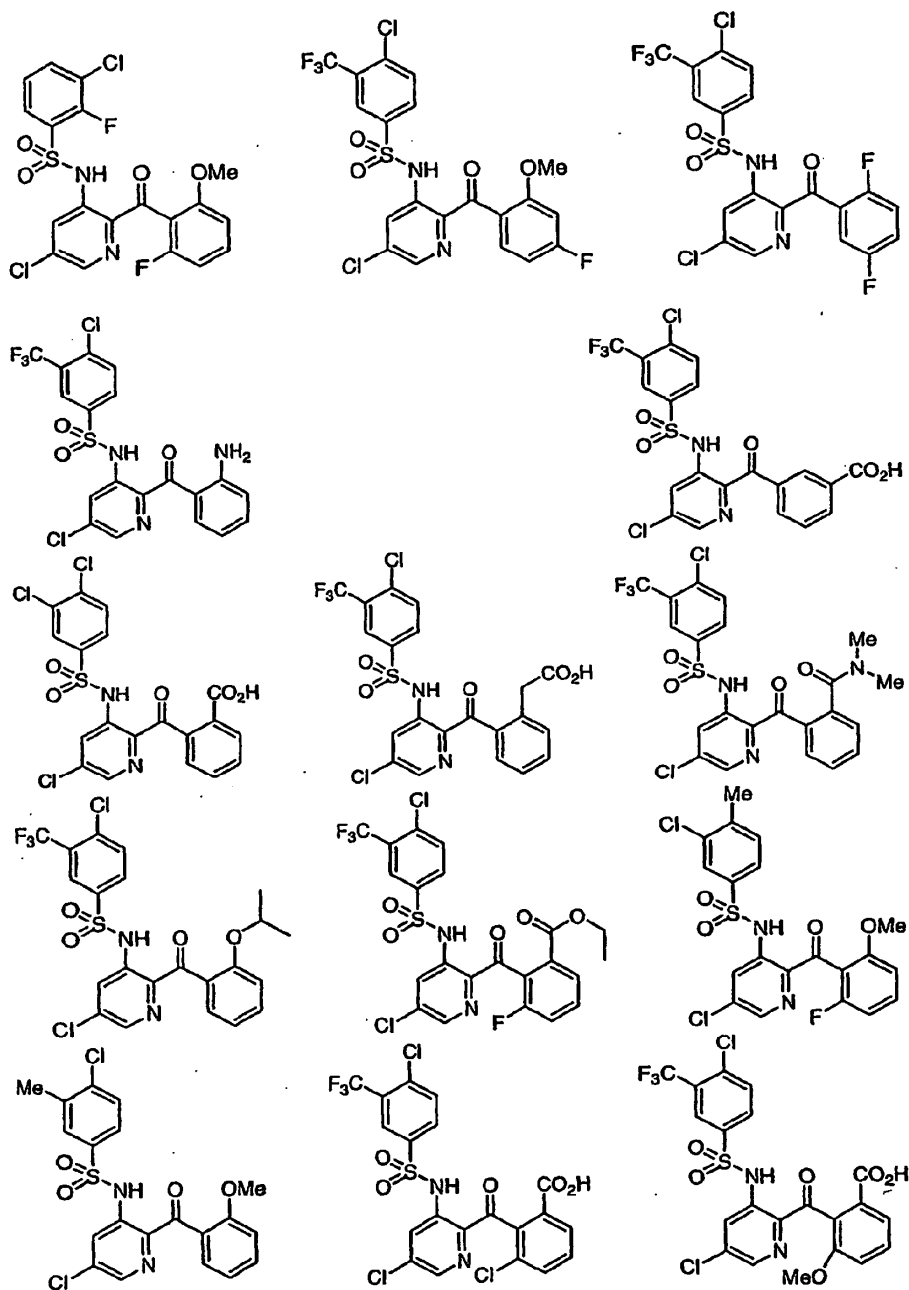


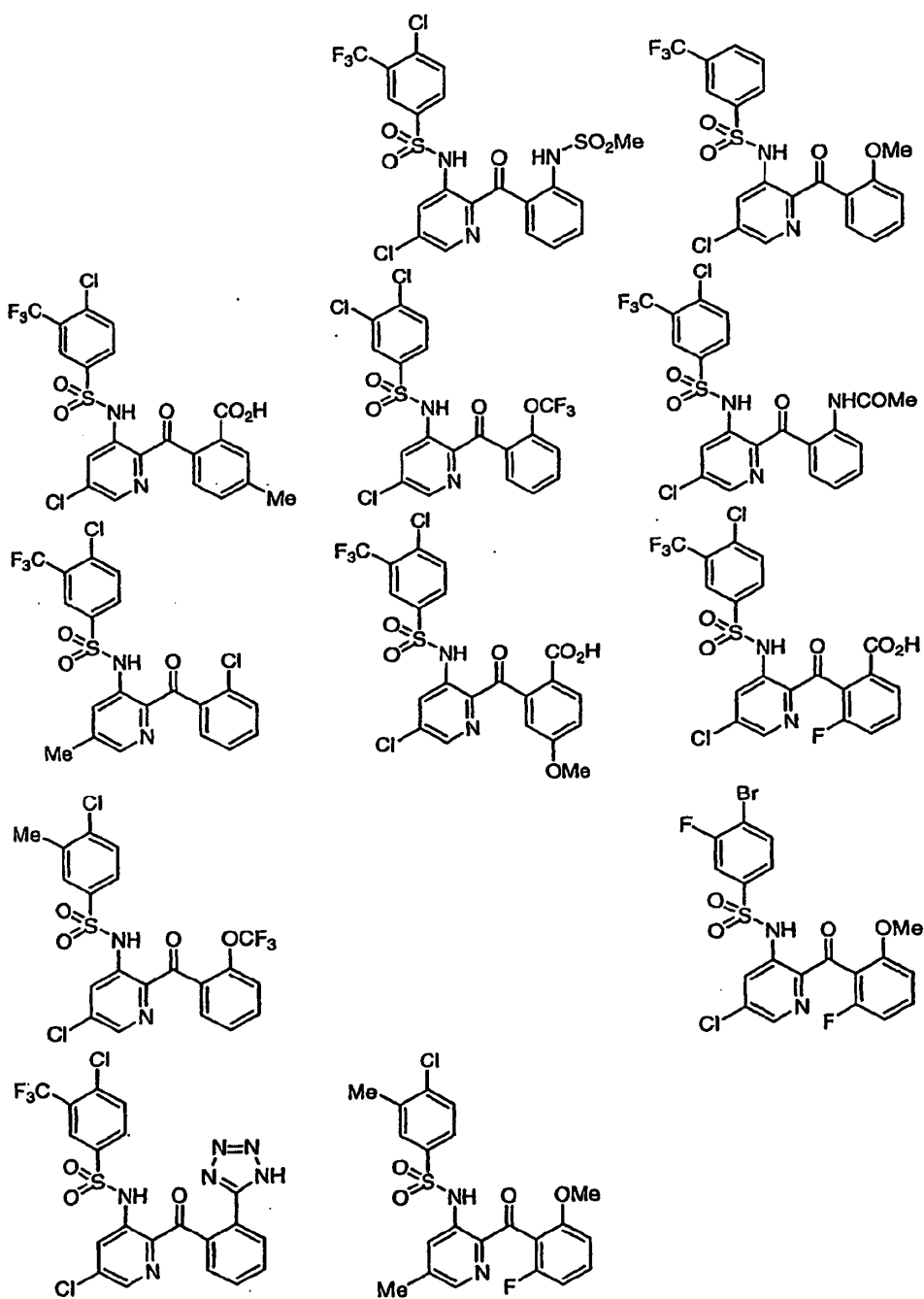


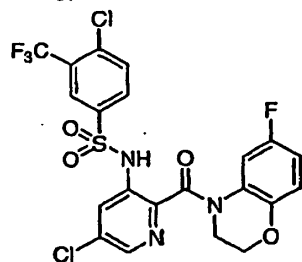
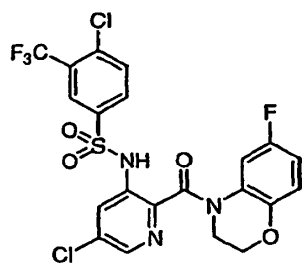
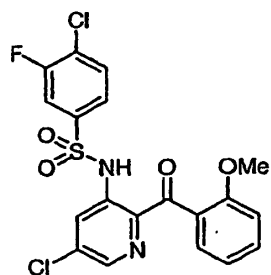
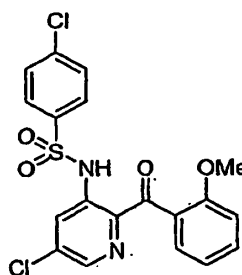


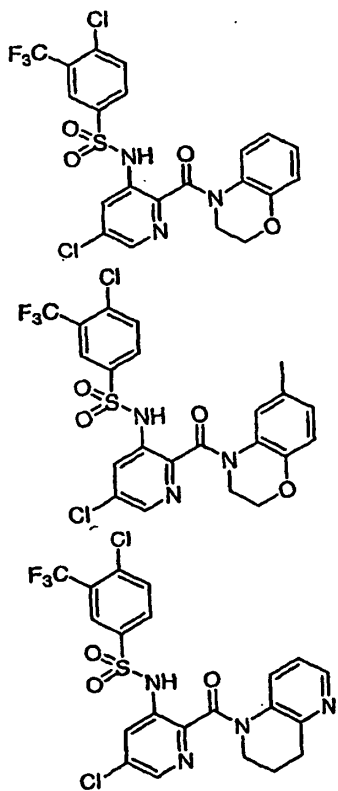
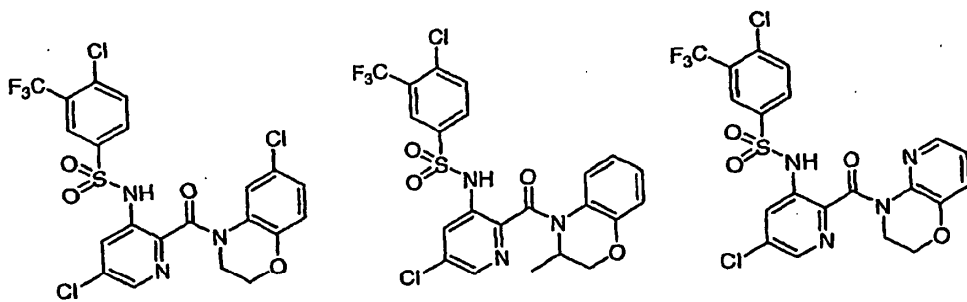












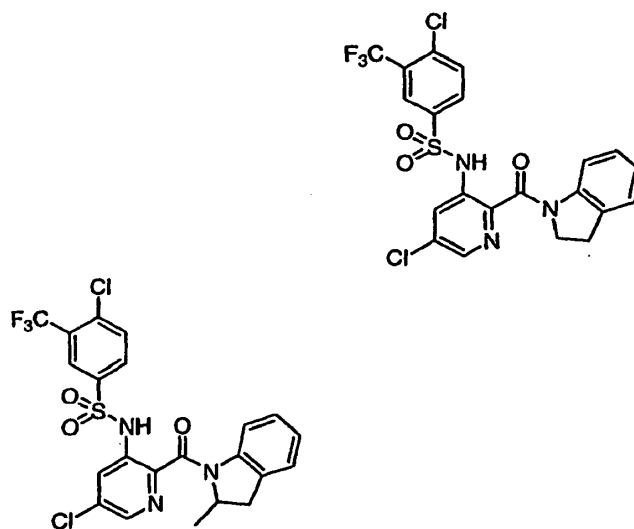
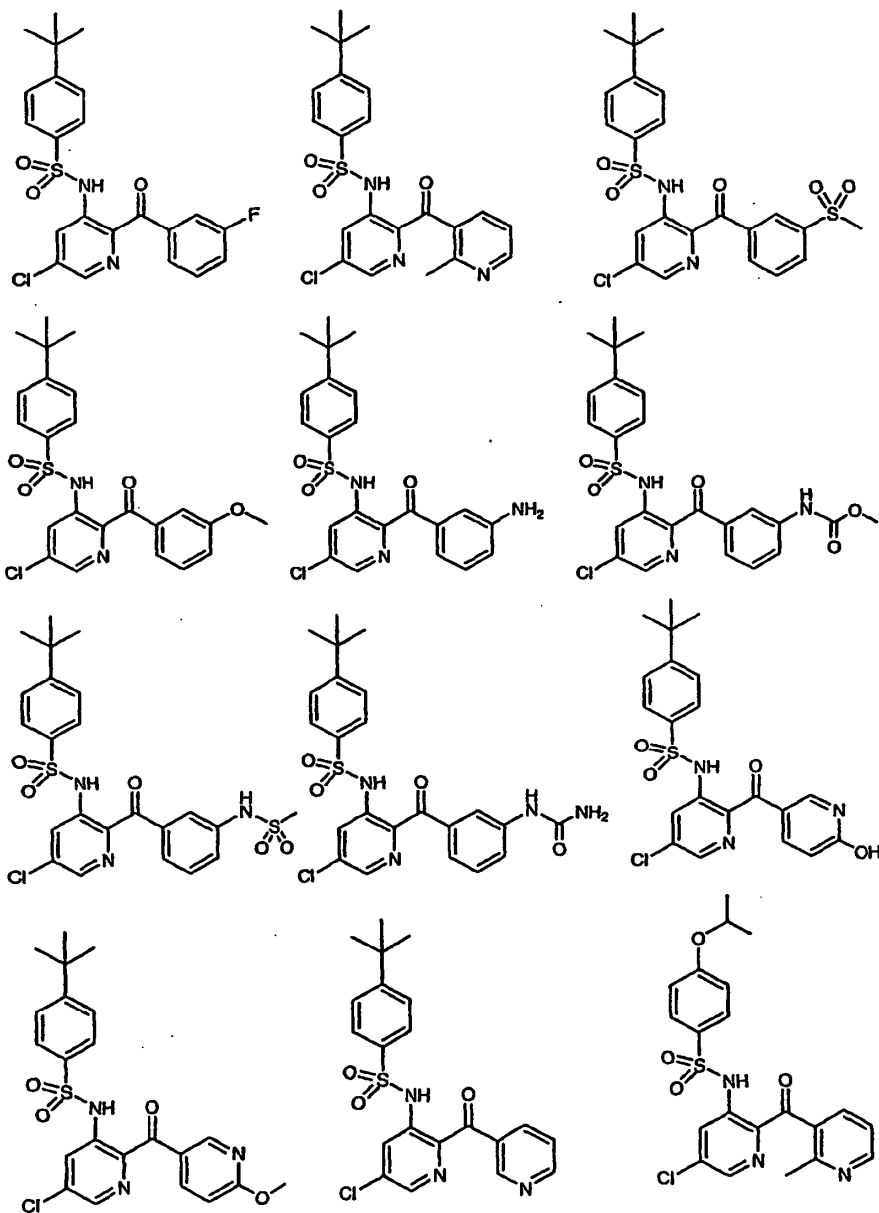
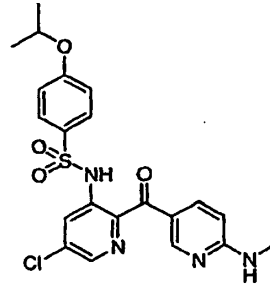
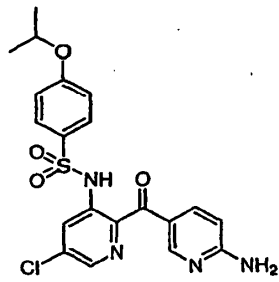
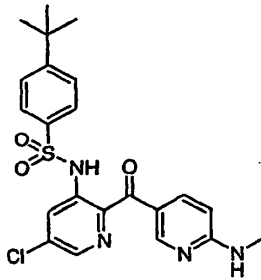
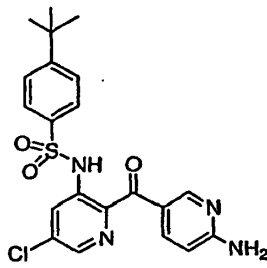
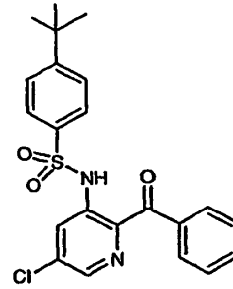
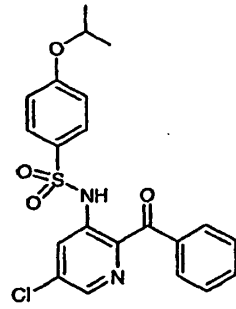
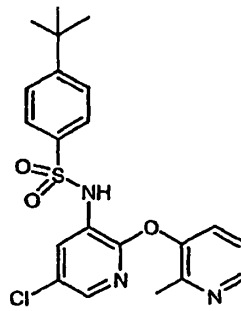
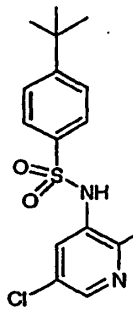
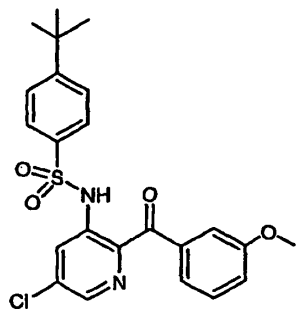
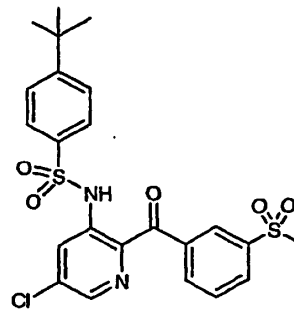
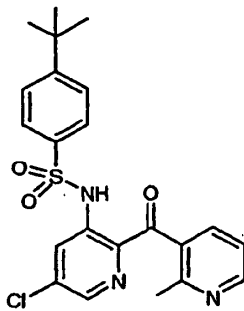
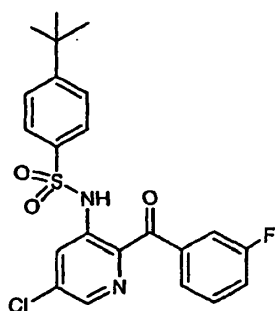
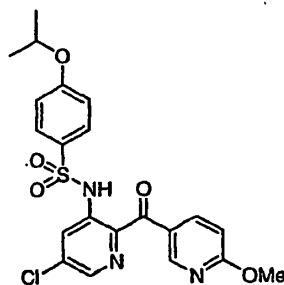
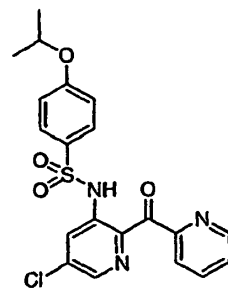


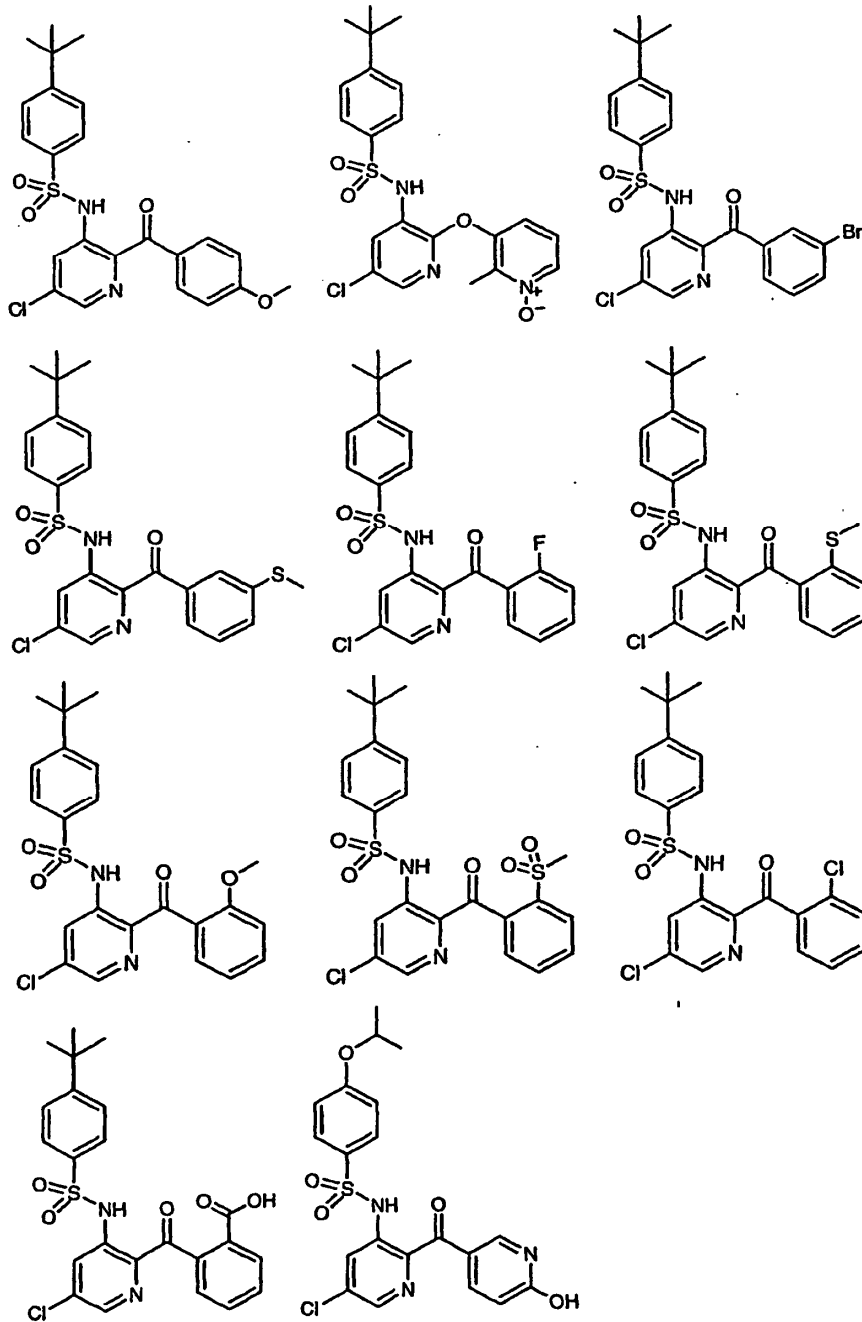
Tabla 2: Compuestos con actividad CCR9 en uno de los análisis de quimiotaxis, unión o movilización de calcio, con $CI_{50} < 5000$ nM

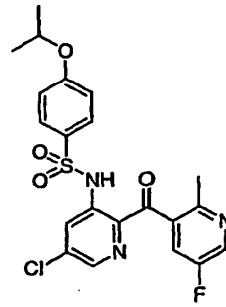
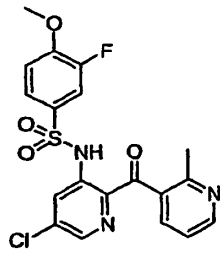
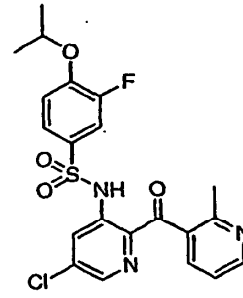
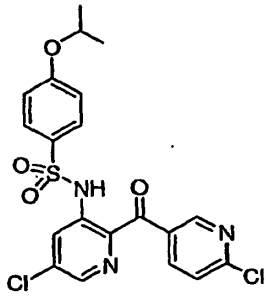
5

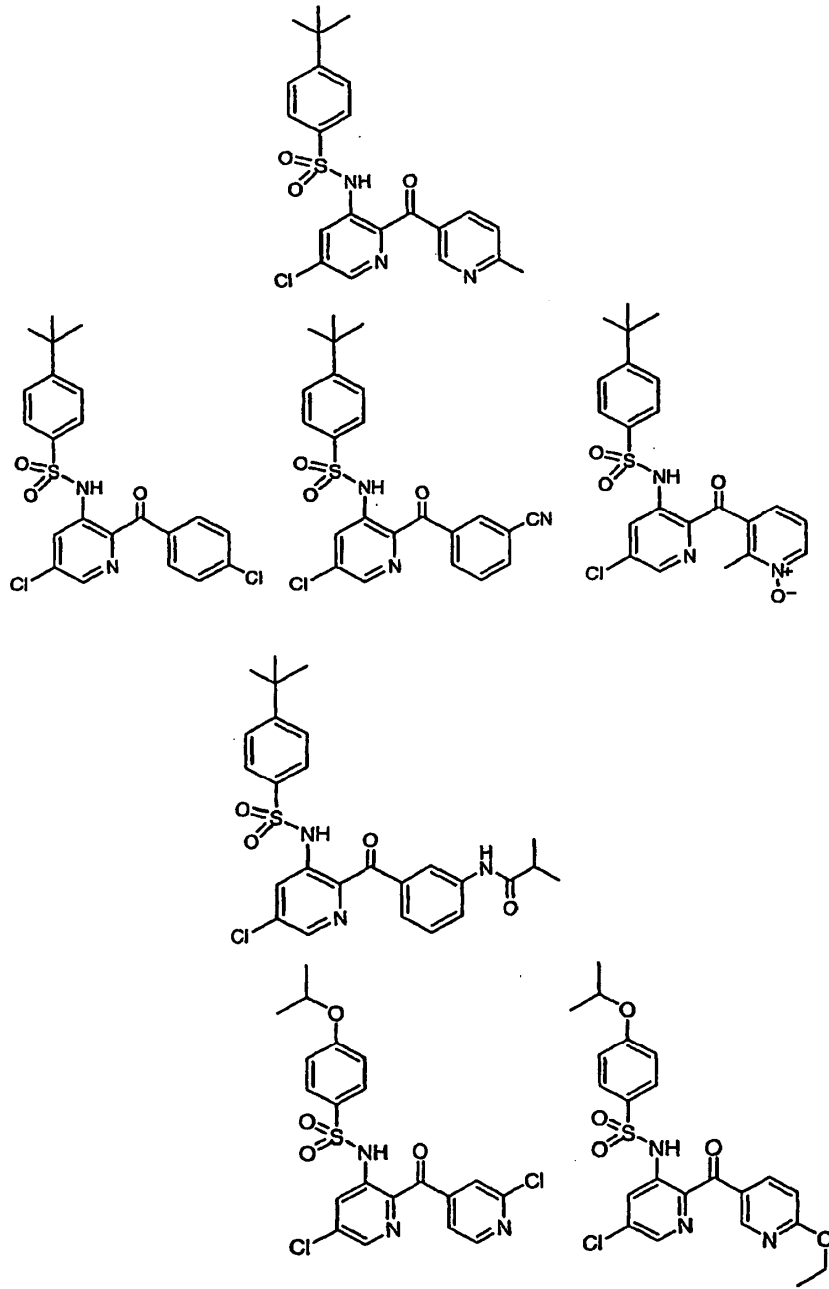


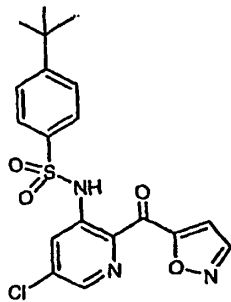
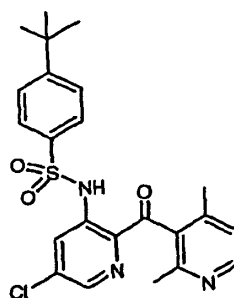
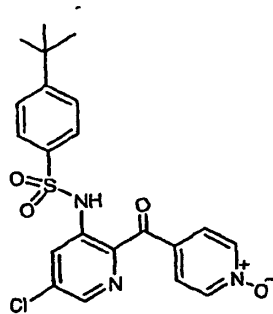
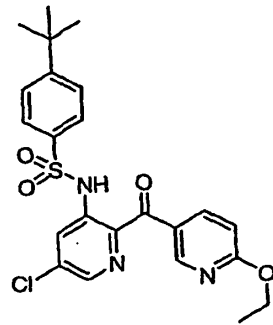


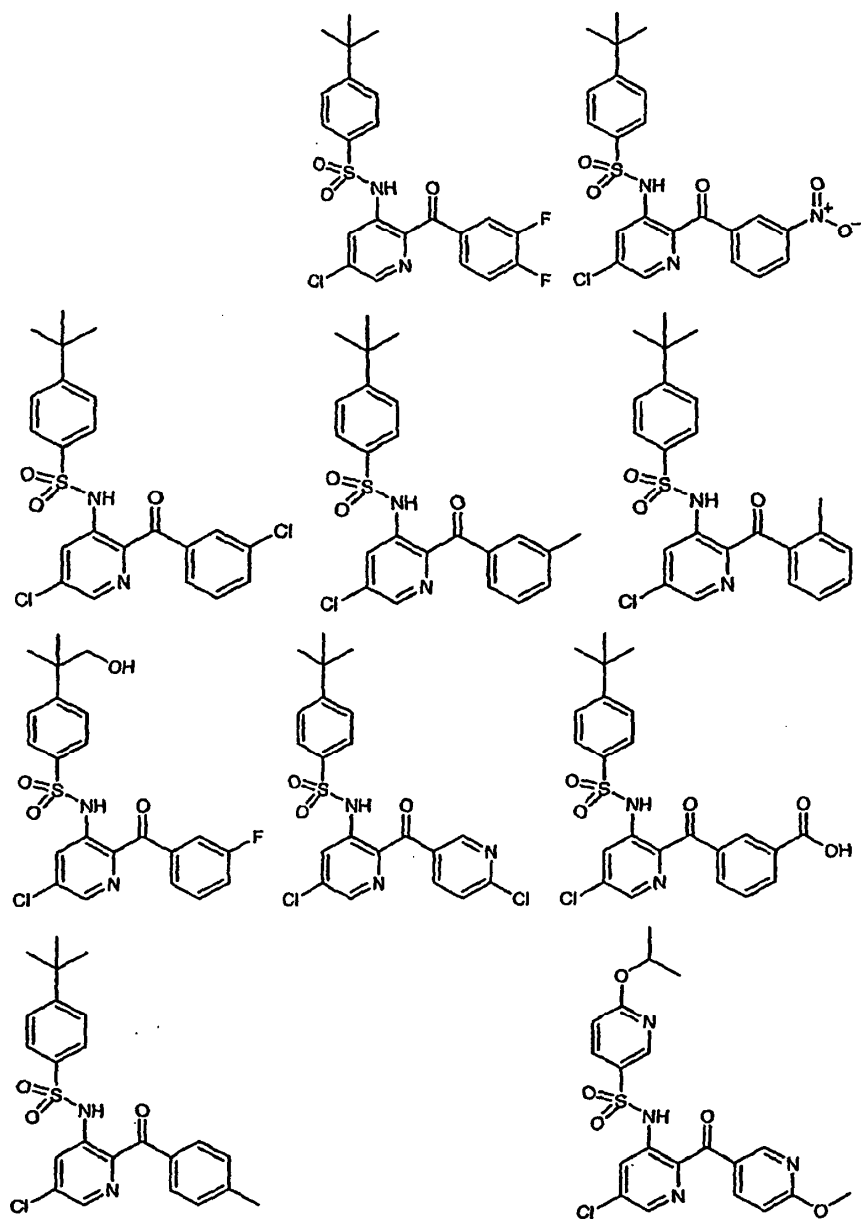


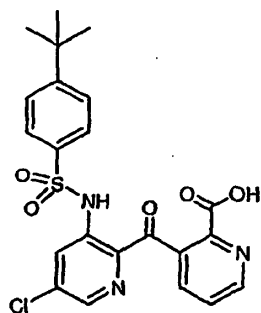
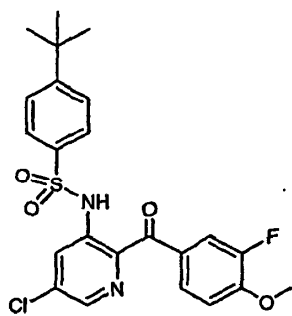
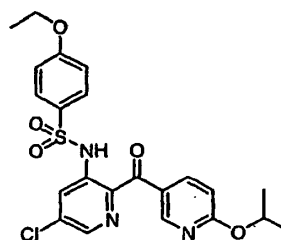
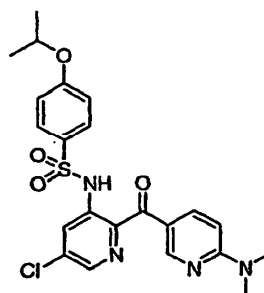
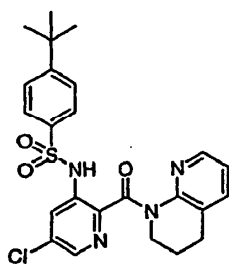
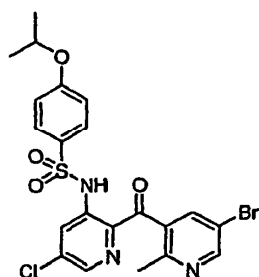
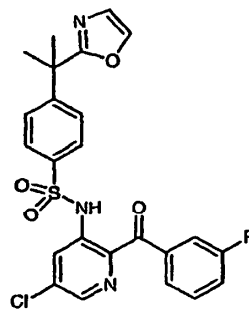
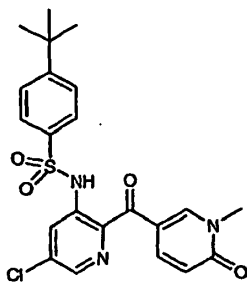
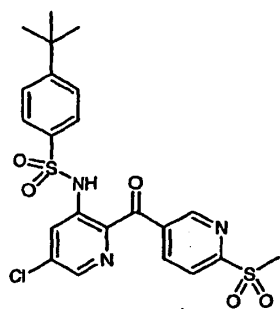






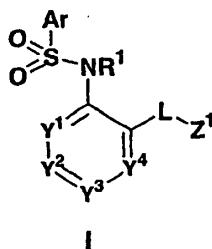






REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales:



5 donde

Ar es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, -CN, -C(O)R¹⁸, -CO₂R¹⁸, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -OC(O)R¹⁹, -OC(O)NR¹⁸R¹⁹, -NO₂, -NR¹⁸C(O)R¹⁹, -NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸CO₂R¹⁹, -NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, -SR¹⁸, -S(O)R¹⁸, -S(O)₂R¹⁸, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁ no sustituido, y alquilo C₃-C₈ no sustituido;

Y¹ es -CR^{2a}-;

Y² es -CR^{2b}-;

Y³ es -CR^{2c}-;

R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo C₁-C₈ no sustituido;

Y⁴ es -N-;

L es -C(O)-; y

Z¹ es fenilo sustituido o no sustituido;

donde

los sustituyentes para alquilo sustituido, alqueno sustituido, y alquino sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O'), -R', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R''R'', -N₃, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero a (2m' + 1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical;

los sustituyentes para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O'), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R''R'', -N₃, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático;

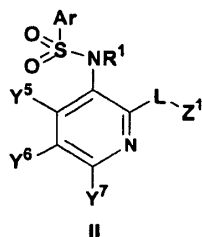
donde

R', R'' y R''' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, y ariloxialquilo; cuando R' y R'' están anclados al mismo átomo de nitrógeno, estos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros; R', R'', R''' y R''', o R' y R''' pueden formar, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos un anillo de 5, 6, o 7 miembros;

dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes de un anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NMR''''-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A'-(CH₂)_r-B'-, donde A' y B' son independientemente -CH₂-, -O-, -NMR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR''''- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3; uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de ese modo se pueden reemplazar opcionalmente por un enlace doble; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NMR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR''''-, donde R'''' se

selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₈ no sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la fórmula (II) o una de sus sales:

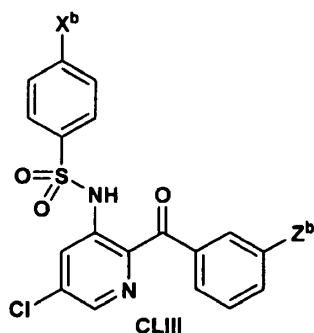


donde

Y^5 , Y^6 y Y^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo C_1 - C_8 no sustituido.

5

3. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la fórmula (CLIII) o una de sus sales:

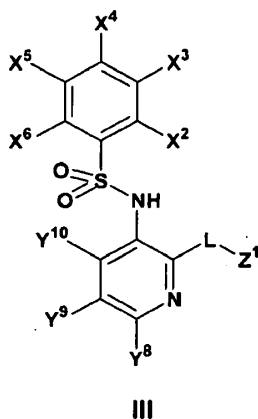


donde

X^b se selecciona del grupo que consiste en CF_3 , y alquilo C_1 - C_8 no sustituido; y Z^b es halógeno.

10

4. Un compuesto de fórmula III, o una de sus sales:



donde

L es $-C(O)-$;

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , y X^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2 - C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2 - C_8 sustituido o no sustituido, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{18}$, $-CO_2R^{18}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-OR^{18}$, $-OC(O)R^{19}$, $-OC(O)NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}C(O)R^{19}$, $-NR^{18}C(O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}CO_2R^{19}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $-SR^{18}$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R^{18} , R^{19} y R^{20} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 - C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2 - C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2 - C_8 sustituido o no sustituido, arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

15

20

25

Y^8 , Y^9 y Y^{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR²¹, -CO₂R²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)NR²¹R²², -C(O)NR²¹R²², -C(O)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, NR²¹R²², -NR²¹C(O)R²², -NR²¹C(O)₂R²², -NR²¹S(O)₂R²², -NR²¹C(O)NR²²R²³, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido,

5 R²¹, R²² y R²³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

donde

10 los sustituyentes para alquilo sustituido, alquenilo sustituido, y alquinilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O⁻), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R''R''', -N₃, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el

15 número total de átomos de carbono en tal radical;

los sustituyentes para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O⁻), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R''R''', -N₃, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de

20 cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático;

donde

R', R'' y R''' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, y ariloxialquilo; cuando R' y R'' están anclados al mismo átomo de nitrógeno, estos se

25 pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros; R' y R'', R'' y R''', o R' y R''' pueden formar, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos un anillo de 5, 6, o 7 miembros;

dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes de un anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar

opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NMR''''-, -O-,

30 -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A'-(CH₂)_r-B'-, donde

A' y B' son independientemente -CH₂-, -O-, -NMR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR''''- o un enlace sencillo, y r es un

número entero de 1 a 3; uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de ese modo se pueden remplazar

opcionalmente por un enlace doble; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o

35 heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR''''-, donde R'''' se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₈ no sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 4, o una de sus sales, donde Z¹ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 9 o 10 miembros sustituido o no sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno y con 0 o 2 sustituyentes

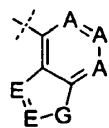
40 cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, -CN, oxo (=O o -O⁻), -NO₂, -OR⁴⁴, -OC(O)R⁴⁴, -CO₂R⁴⁴, -C(O)R⁴⁴, C(O)NR⁴⁴R⁴⁵, -OC(O)NR⁴⁴R⁴⁵, -NR⁴⁴C(O)R⁴⁵, -NR⁴⁴C(O)NR⁴⁵R⁴⁶, -NR⁴⁴R⁴⁵, -NR⁴⁴CO₂R⁴⁵, -SR⁴⁴, -S(O)R⁴⁴, -S(O)₂R⁴⁴, -S(O)₂NR⁴⁴R⁴⁵, -NR⁴⁴S(O)₂R⁴⁵, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o

45 no sustituido;

R⁴⁴, R⁴⁵ y R⁴⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

50

6. El compuesto de la reivindicación 5, o una de sus sales, donde Z¹ es



CVII ;

donde

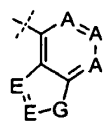
A se selecciona del grupo que consiste en -CH- y -N-;

55 E es -CH-;

G es -NR⁴⁴-; y

R⁴⁷ es hidrógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 4, o una de sus sales, donde Z¹ es



CVII ;

donde

A se selecciona del grupo que consiste en -CH-, -CZ¹⁶- y -N⁺(O)-;

5 cada aparición de Z¹⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ no sustituido;

E es -CH-;

G es -NR⁴⁷-;

R⁴⁷ es hidrógeno.

10 8. El compuesto de las reivindicaciones 6 o 7, o una de sus sales, donde X⁴ se selecciona del grupo que consiste en halógeno y -CH₃, y X³ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃.

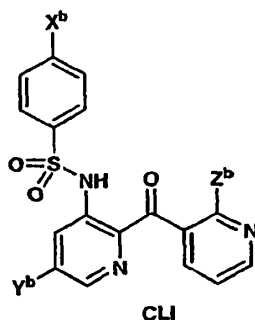
9. El compuesto de la reivindicación 8, o una de sus sales, donde X⁴ es cloro y X³ es -CF₃.

15 10. El compuesto de la reivindicación 9, o una de sus sales, donde Y⁸, Y⁹, y Y¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CO₂R³, -OR³, y alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, donde de 1 a 2 de Y⁸, Y⁹, y Y¹⁰ son distintos de hidrógeno.

20 11. El compuesto de la reivindicación 9, o una de sus sales, donde Y⁸ y Y¹⁰ son hidrógeno y Y⁹ es halógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 11, o una de sus sales, donde Y⁸ y Y¹⁰ son hidrógeno y Y⁹ es cloro.

13. Un compuesto de fórmula (CLI) o una de sus sales:



CLI

25 donde

X^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^{24a}, y alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido;

R^{24a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y

30 Y^b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R^{27a}, -CO₂R^{27a}, -C(O)NR^{27a}R^{28a}, -OR^{27a}, -OC(O)R^{27a}, -OC(O)NR^{27a}R^{28a}, -SR^{27a}, -S(O)R^{27a}, -S(O)₂R^{27a}, -S(O)₂NR^{27a}R^{28a}, -NO₂, -NR^{27a}R^{28a}, -NR^{27a}C(O)R^{28a}, -NR^{27a}C(O)₂R^{28a}, -NR^{27a}S(O)₂R^{28a}, -NR^{27a}C(O)NR^{28a}R^{29a}, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

35 R^{27a}, R^{28a} y R^{29a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y

40 R^{27a} y R^{28a}, R^{28a} y R^{29a} o R^{27a} y R^{29a} pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido;

Z^b se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido;

donde

los sustituyentes para alquilo sustituido, alqueno sustituido, y alquino sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R", oxo (=O o -O'), -R', -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -NO₂, -NR'C(O)R", -NR''C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO₂R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)₂R"', -NR'''S(O)NR'R", -NR'''S(O)₂NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -

45

S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR")=NR"', -SiR'R"R"', -N₃, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical;

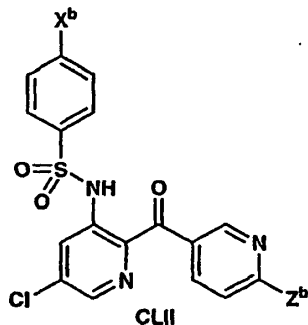
los sustituyentes para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R", oxo (=O o -O'), -R', -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -NO₂, -NR'C(O)R", -NR"'C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO₂R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)₂R", -NR"'S(O)NR'R", -NR"'S(O)₂NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR")=NR"', -SiR'R"R"', -N₃, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de

donde

R', R" y R"' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, y ariloxialquilo; cuando R' y R" están anclados al mismo átomo de nitrógeno, estos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros; R' y R", R" y R"', o R' y R"' pueden formar, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos un anillo de 5, 6, o 7 miembros;

dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes de un anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NR"', -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A'-(CH₂)_r-B'-, donde A' y B' son independientemente -CH₂-, -O-, -NR"', -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR"'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3; uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de ese modo se pueden reemplazar opcionalmente por un enlace doble; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR"', -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR'-. donde R"' se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₈ no sustituido.

14. Un compuesto de fórmula (CLII) o una de sus sales:



donde

X^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^{24a}, y alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido;

R^{29a} se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y

Z^b es OR^{30a};

R^{30a} se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno y alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido;

donde

los sustituyentes para alquilo sustituido, alquenilo sustituido, y alquinilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R", oxo (=O o -O'), -R', -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -NO₂, -NR'C(O)R", -NR"'C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO₂R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)₂R", -NR"'S(O)NR'R", -NR"'S(O)₂NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR")=NR"', -SiR'R"R"', -N₃, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical;

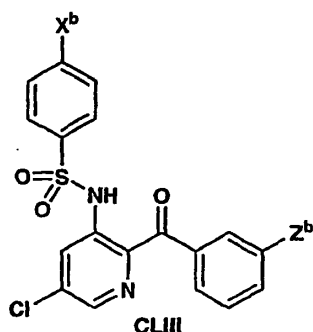
los sustituyentes para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R", oxo (=O o -O'), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -NO₂, -NR'C(O)R", -NR"'C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO₂R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)₂R", -NR"'S(O)NR'R", -NR"'S(O)₂NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR")=NR"', -SiR'R"R"', -N₃, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático;

donde

R', R" y R"' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, y ariloxialquilo; cuando R' y R" están anclados al mismo átomo de nitrógeno, estos se

pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros; R' y R'', R'' y R''', o R' y R''' pueden formar, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos un anillo de 5, 6, o 7 miembros; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes de un anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NMR''''-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A'-(CH₂)_r-B'-, donde A' y B' son independientemente -CH₂-, -O-, -NR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR''''- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3; uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de ese modo se pueden remplazar opcionalmente por un enlace doble; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR''''-, donde R'''' se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₈ no sustituido.

15. Un compuesto de fórmula (CLIII) o una de sus sales:



donde

X^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^{24a}, y alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido;

R^{29a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y

Z^b es halógeno;

donde

los sustituyentes para alquilo sustituido, alqueno sustituido, y alquino sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O-), -R', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R''', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR''', -SiR'R''R''', -N₃, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical;

los sustituyentes para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O-), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR''', -SiR'R''R''', -N₃, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; el número de sustituyentes posibles oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático;

donde

R', R'' y R''' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, y ariloxialquilo; cuando R' y R'' están anclados al mismo átomo de nitrógeno, estos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros; R' y R'', R'' y R''', o R' y R''' pueden formar, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos un anillo de 5, 6, o 7 miembros;

dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes de un anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NR''''-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A'-(CH₂)_r-B'-, donde A' y B' son independientemente -CH₂-, -O-, -NR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR''''- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3; uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de ese modo se pueden remplazar opcionalmente por un enlace doble; dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR''''-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR''''- donde R'''' se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₈ no sustituido.

16. Una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

17. Una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 6 o 7, o una de sus sales.
- 5 18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR2, donde la afección o enfermedad mediada por CCR2 se selecciona entre la aterosclerosis, la reestenosis, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal, la fibrosis renal, la artritis reumatoide, la obesidad, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis pulmonar idiopática, el síndrome de neumonía idiopática, la fibrosis pulmonar, el rechazo de trasplantes, la enfermedad de injerto contra anfitrión, el cáncer, y el dolor neuropático.
- 10 19. El compuesto de la reivindicación 18, donde dicho compuesto es un compuesto de la reivindicación 6 o 7, o una de sus sales.
- 15 20. El compuesto de la reivindicación 18, donde la enfermedad o afección mediada por CCR2 es la aterosclerosis.
21. El compuesto de la reivindicación 18, donde la enfermedad o afección mediada por CCR2 es la reestenosis.
22. El compuesto de la reivindicación 18, donde la afección o enfermedad mediada por CCR2 es la esclerosis múltiple.
- 20 23. El compuesto de la reivindicación 18, donde la afección o enfermedad mediada por CCR2 se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad inflamatoria intestinal, la fibrosis renal, la artritis reumatoide, la obesidad y diabetes.
- 25 24. El compuesto de la reivindicación 18, donde la afección o enfermedad mediada por CCR2 se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis pulmonar idiopática y el síndrome de neumonía idiopática.
- 30 25. El compuesto de la reivindicación 18, donde la afección o enfermedad mediada por CCR2 se selecciona del grupo que consiste en la fibrosis pulmonar, el rechazo de trasplantes, la enfermedad de injerto contra anfitrión y el cáncer.
- 35 26. El compuesto de la reivindicación 18, donde la afección o enfermedad mediada por CCR2 es el dolor neuropático.
27. El compuesto de la reivindicación 18, donde la afección o enfermedad se trata administrando el compuesto mediante la ruta oral, parenteral, rectal, transdérmica, sublingual, nasal o tópica.
- 40 28. El compuesto de la reivindicación 18, donde el compuesto se administra combinado con un agente anti-inflamatorio o analgésico.
29. Un método *in vitro* para modular la función de CCR2 en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad que modula CCR2 del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.
- 45 30. Un método *in vitro* para modular la función de CCR9 en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad que modula CCR9 del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

FIGURA 1

