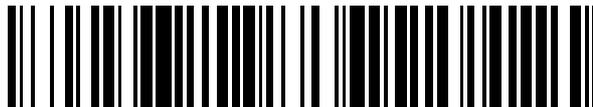


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 720**

51 Int. Cl.:  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 213/50** (2006.01)  
**C07D 213/89** (2006.01)  
**C07D 213/74** (2006.01)  
**C07D 213/70** (2006.01)  
**C07D 213/26** (2006.01)  
**C07D 241/12** (2006.01)  
**C07D 213/84** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07004318 .7**  
96 Fecha de presentación: **17.11.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1798223**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **ARILSULFONAMIDAS.**

30 Prioridad:  
**18.11.2002 US 427670 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.12.2011**

73 Titular/es:  
**CHEMOCENTRYX, INC.**  
**850 MAUDE AVENUE**  
**MOUNTAIN VIEW CALIFORNIA 94043, US**

72 Inventor/es:  
**Ungashe, Solomon;**  
**Wei, Zheng;**  
**Wright, J. J. y**  
**Pennell, M. K. Andrew**

74 Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 369 720 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Arilsulfonamidas

5 **Antecedentes de la invención**

[0001] La presente invención proporciona compuestos, y composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de dichos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son eficaces en la inhibición de la unión o la función de varias quimiocinas, tales como la TECK, con el receptor CCR9. Como antagonistas o moduladores para el receptor CCR9, los compuestos y composiciones encuentran utilidad en el tratamiento de enfermedades y condiciones de trastornos inflamatorios e inmunitarios.

[0002] Las quimiocinas son citoquinas quimiotácticas que son liberadas por una amplia variedad de células y atraen varios tipos de células del sistema inmunitario, tales como macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos, a sitios de inflamación (estudiado en Schall, Cytokine, 3:165-183 (1991), Schall, et al., Curr. Opin. Immunol., 6:865-873 (1994) y Murphy, Rev. Immun., 12:593-633 (1994)). Además de estimular la quimiotaxis, las quimiocinas pueden inducir selectivamente otros cambios en células sensibles, incluyendo cambios en la forma de las células, aumentos transitorios en la concentración de iones calcio libres intracelulares ( $[Ca^{2+}]$ ), exocitosis granular, sobreexpresión de integrinas, formación de lípidos bioactivos (por ejemplo, leucotrienos) y estallido respiratorio, asociado a la activación leucocitaria. De este modo, las quimiocinas son activadores tempranos de la respuesta inflamatoria, lo cual provoca liberación de mediadores inflamatorios, quimiotaxis y extravasación a sitios de infección o inflamación.

[0003] La infiltración de linfocitos T (células T) en el intestino delgado y el colon ha estado vinculada a la patogénesis de enfermedades celiacas, alergias a alimentos, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD) humanas que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El bloqueo del tráfico de poblaciones de células T relevantes hacia el intestino puede conducir a un planteamiento eficaz para el tratamiento de IBD humanas. Más recientemente, se ha observado que el receptor de quimiocinas 9 (CCR9) se expresa en células T que retornan al intestino en sangre periférica, elevado en pacientes con inflamación del intestino delgado tal como la enfermedad de Crohn y una enfermedad celiaca. El único ligando de CCR9 identificado hasta la fecha, TECK (quimiocina expresada en el timo), se expresa en el intestino delgado, y en este momento se cree que el par ligando receptor juega un papel fundamental en el desarrollo de la IBD. En particular, este par hace de mediador de la migración de células T causantes de la enfermedad hacia el intestino. Véanse, 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).

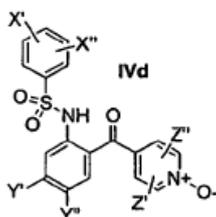
[0004] El documento WO 02/30358 A describe el uso de diaril sulfonamidas de fórmula  $Ar^1-SO_2NH-Ar^2$  en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor de quimiocinas 4 (CCR4).

[0005] La identificación de compuestos que modulan la función del CCR9 representa una nueva familia atractiva de agentes terapéuticos para el tratamiento de condiciones y enfermedades inflamatorias y de otro tipo asociadas a la activación del CCR9, tales como la enfermedad intestinal inflamatoria.

45 **Breve resumen de la invención**

[0006] La presente invención se refiere a compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones, y a métodos útiles en la modulación de la actividad de la quimiocina CCR9. Los compuestos y sales de los mismos, composiciones, y métodos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento o la prevención de condiciones o enfermedades mediadas por el CCR9, incluyendo ciertos trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunoreguladores.

[0007] En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula:



en donde

$Y' = H$  e  $Y'' = Cl$ ;

$X'$  y  $X''$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno,  $-CF_3$ ,  $-CH=CH_2$ , isoamilo, fenilacetileno, t-butilo, etilo (Et), i-propilo ( $iPr$ ),  $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ , hidroxibutilo,  $C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CO_2Me$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OMe$ ,  $-O^iPr$ ,  $-C(O)Me$ ,  $-SO_2Me$ , fenilo (Ph),  $-OEt$ , pirazol, oxazol, y morfolinilo, con la condición de que  $X'$  y  $X''$  no puedan ser ambos hidrógeno simultáneamente,

$Z'$  y  $Z''$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno,  $-CN$ ,  $-OR^7$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-SR^7$ ,  $-SOR^7$ ,  $-SO_2R^7$ ,  $C_{1-6}$  alcoxilo,  $C_{1-6}$  alquilo, fenilo, y heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

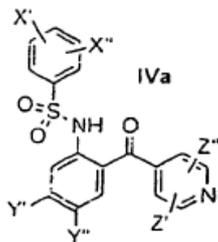
donde  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno,  $C_{1-6}$  haloalquilo,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-6}$  cicloalquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  alquino, fenilo, heteroarilo, aril- $C_{1-4}$  alquilo, y ariloxi- $C_{1-4}$  alquilo; o

donde  $R^7$  y  $R^8$  junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están fijados, forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

con la condición de que dicho compuesto no sea N-[4-Cloro-2-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida.

**[0008]** En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



en donde  $X'$ ,  $X''$ ,  $Y'$ ,  $Y''$ ,  $Z'$  y  $Z''$  se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, con la condición de que dicho compuesto no sea N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida, o N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida.

**[0009]** En otra realización, la invención se refiere a N-[4-Cloro-2-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida, o N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida para su uso en el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por el CCR9 seleccionada del grupo consistente en alergias a alimentos, fibromialgia, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Still, artritis reumatoide juvenil poliarticular, polimialgia reumática, osteoartritis, artritis poliarticular, enfermedades neurodegenerativas, encefalitis, meningitis, hepatitis, sepsis, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, gota, cánceres.

**[0010]** En una realización adicional, la invención se refiere a N-[4-Cloro-2-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida, o N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida para su uso en el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por el CCR9, que se administra

- (i) de manera sublingual o tópica; y/o
- (ii) en combinación con un agente anti-inflamatorio o analgésico.

Las sales de estos compuestos se sitúan también dentro del alcance de la invención.

**[0011]** En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones útiles en la modulación de la actividad de la quimiocina CCR9. En una realización, una composición según la presente invención comprende un compuesto según la invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0012]** Todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona un método de modulación de la función CCR9 en una célula, que comprende hacer entrar en contacto la célula con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición según la invención.

[0013] Todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona un método para modular la función CCR9, que comprende hacer entrar en contacto una proteína CCR9 con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición según la invención.

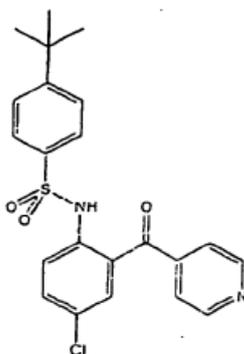
5 [0014] Todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos y composiciones para el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por el CCR9. Esto puede comprender la administración de una cantidad segura y eficaz de un compuesto o composición según la invención a un sujeto.

10 [0015] Además de los compuestos proporcionados en el presente documento, la presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos, así como el uso de estos compuestos en métodos terapéuticos, principalmente para el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de señalización de CCR9.

### Breve descripción de la figura

15

[0016] La FIG. 1 es una gráfica que muestra la eficacia *in vivo* para el antagonista del CCR9 sometido a prueba en el Ejemplo 119. Triángulo cerrado: vehículo; Círculo abierto: antagonista de CCR9 de la fórmula:



### Descripción detallada de la invención

#### 20 General

[0017] La presente invención se refiere a compuestos y sales de los mismos, composiciones y métodos útiles en la modulación de la función de receptores de quimiocinas, particularmente la función CCR9. La modulación de la actividad de receptores de quimiocinas, tal como se usa en el presente documento en sus diversas formas, está destinada a abarcar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial, agonismo inverso y/o agonismo parcial de la actividad asociada a un receptor de quimiocinas particular, preferentemente el receptor CCR9. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son compuestos que modulan por lo menos una función o característica de CCR9 de mamíferos, por ejemplo, una proteína CCR9 humana. La capacidad de un compuesto de modular la función del CCR9, se puede mostrar claramente en un ensayo de unión (por ejemplo, unión de ligandos o unión de agonista), un ensayo de migración, un ensayo de señalización (por ejemplo, activación de una proteína G de mamífero, inducción de un incremento rápido y transitorio en la concentración de calcio libre citosólico), y/o un ensayo de respuesta celular (por ejemplo, estimulación de quimiotaxis, exocitosis o liberación de mediadores inflamatorios por leucocitos).

#### 35 Abreviaturas y definiciones

[0018] Cuando se describen los compuestos, composiciones, métodos y procesos de esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique lo contrario.

40 [0019] Cuando se describen los compuestos, composiciones, métodos y procesos de esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique lo contrario.

[0020] "Alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo hidrocarburo que puede ser lineal, cíclico, o ramificado o una combinación de los mismos con el número de átomos de carbono designados (es decir, C<sub>1-8</sub> significa entre uno y ocho átomos de carbono). Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo.

[0021] "Cicloalquilo" se refiere a anillos hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos en el anillo (por ejemplo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo) y que están completamente saturados o que tienen no más de un enlace doble entre vértices del anillo.

“Cicloalquilo” también pretende referirse a anillos hidrocarburo bicíclicos y policíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano.

**[0022]** “Alquileo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, según se ejemplifica mediante  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ . Típicamente, en la presente invención se prefieren grupos alquilo (o alquileo) que tienen 8 ó menos átomos de carbono.

**[0023]** “Alqueno” se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una combinación de los mismos. Se prefieren grupos alqueno con entre 2 y 8 átomos de carbono. El grupo alqueno puede contener 1, 2 ó 3 enlaces doble carbono-carbono. Entre los ejemplos de grupos alqueno se incluyen etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo.

**[0024]** “Alcoxi” y “alquilitio” (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional y se refieren a un grupo alquilo fijado al resto de las moléculas a través de un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, respectivamente. Entre los ejemplos de alcoxi y tioalcoxi se incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, butoxi, ciclopentiloxi, tiometoxi.

**[0025]** “Alquinilo” se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una combinación de los mismos. Se prefieren grupos alquinilo con entre 2 y 8 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede contener 1, 2 ó 3 enlaces triple carbono-carbono. Entre los ejemplos de grupos alquinilo se incluyen etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo, n-hex-3-inilo.

**[0026]** “Arilo” se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, poliinsaturado, que tiene un único anillo o múltiples anillos que están fusionados entre sí o enlazados covalentemente. Se prefieren grupos arilo con entre 6 y 10 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluyen fenilo y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, bifenilo.

**[0027]** “Halo” o “halógeno”, por sí mismo o como parte de un sustituyente, se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo, o flúor. Adicionalmente, “haloalquilo” se refiere a un grupo monohaloalquilo o polihaloalquilo, de la manera más típica sustituido con entre 1 y 3 átomos de halógeno. Los ejemplos incluyen 1-cloroetilo, 3-bromopropilo, trifluorometilo.

**[0028]** “Heterociclilo” se refiere a un grupo no aromático saturado o insaturado que contiene por lo menos un heteroátomo. “Heteroarilo” se refiere a un grupo aromático que contiene por lo menos un heteroátomo. Cada heterociclilo y heteroarilo se puede fijar en cualquier heteroátomo o carbono de anillo disponible. Cada heterociclilo y heteroarilo puede tener uno o más anillos. Cuando hay presentes múltiples anillos, los mismos pueden estar fusionados entre sí o enlazados covalentemente. Cada heterociclilo y heteroarilo debe contener por lo menos un heteroátomo (típicamente entre 1 y 5 heteroátomos) seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferentemente, estos grupos contienen entre 0 y 3 átomos de nitrógeno, entre 0 y 1 átomos de azufre y entre 0 y 1 átomos de oxígeno. Entre los ejemplos de grupos heterociclilo saturados e insaturados se incluyen pirrolidina, imidazolidina, piperidina, piperidina, 1-4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperacina, 3-pirrolina. Entre los ejemplos de grupos heterociclilo insaturados y aromáticos se incluyen pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, tetrazol, oxadiazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, piracina, piridacina, pirimidina, triacina, indol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzopirazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina. Los grupos heterociclilo y heteroarilo pueden ser no sustituidos o sustituidos. Para los grupos sustituidos, la sustitución puede ser en un carbono o heteroátomo. Por ejemplo, cuando la sustitución es =0, el grupo resultante puede tener o bien un carbonilo ( $\text{-C(O)-}$ ) o bien un N-óxido ( $\text{-N(O)-}$ ).

**[0029]** Entre los sustituyentes adecuados para alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquinilo sustituido y cicloalquilo sustituido se incluyen  $\text{-halógeno}$ ,  $\text{-OR}'$ ,  $\text{-NR}'\text{R}''$ ,  $\text{-SR}'$ ,  $\text{-SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ,  $\text{-OC(O)R}'$ ,  $\text{-C(O)R}'$ ,  $\text{-CO}_2\text{R}'$ ,  $\text{-CONR}'\text{R}''$ ,  $\text{-CO(O)NR}'\text{R}''$ ,  $\text{-NR}''\text{C(O)R}'$ ,  $\text{-NR}'\text{-C(O)NR}''\text{R}'''$ ,  $\text{-NR}''\text{C(O)}_2\text{R}'$ ,  $\text{-S(O)}_2\text{R}'$ ,  $\text{-S(O)}_2\text{NR}''\text{R}'''$ ,  $\text{-NR}'\text{S(O)}_2\text{R}''$ ,  $\text{-CN}$ , oxo ( $=\text{O}$  ó  $-\text{O}-$ ) y  $\text{-NO}_2$  en un número comprendido entre cero y  $(2m'+1)$ , donde  $m'$  es el número total de átomos de carbono en dicho radical.

**[0030]** Entre los sustituyentes adecuados para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido se incluyen  $\text{-halógeno}$ , alquilo no sustituido o sustituido, alqueno no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido,  $\text{-OR}'$ , oxo ( $=\text{O}$  ó  $-\text{O}-$ ),  $\text{-OC(O)R}'$ ,  $\text{-NR}'\text{R}''$ ,  $\text{-SR}'$ ,  $\text{-R}'$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-NO}_2$ ,  $\text{-CO}_2\text{R}'$ ,  $\text{-CONR}'\text{R}''$ ,  $\text{-C(O)R}'$ ,  $\text{-OC(O)NR}'\text{R}''$ ,  $\text{-NR}''\text{C(O)R}'$ ,  $\text{-NR}''\text{C(O)}_2\text{R}'$ ,  $\text{-NR}'\text{-C(O)NR}''\text{R}'''$ ,  $\text{-NH-C(NH}_2\text{)=NH}$ ,  $\text{-NR}'\text{C(NH}_2\text{)=NH}$ ,  $\text{-NH-C(NH}_2\text{)=NR}'$ ,  $\text{-S(O)R}'$ ,  $\text{-S(O)}_2\text{R}'$ ,  $\text{-S(O)}_2\text{NR}''\text{R}'''$ ,  $\text{-NR}'\text{S(O)}_2\text{R}''$  y  $\text{-N}_3$  en un número comprendido entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático.

**[0031]** Tal como se han usado anteriormente,  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$  y  $\text{R}'''$  se refieren cada uno de ellos independientemente a una variedad de grupos que incluyen hidrógeno, halógeno,  $\text{C}_{1-8}$ alquilo no sustituido o sustituido,  $\text{C}_{3-6}$  cicloalquilo no sustituido o sustituido,  $\text{C}_{2-8}$  alqueno no sustituido o sustituido,  $\text{C}_{2-8}$  alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido. Preferentemente,  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$  y  $\text{R}'''$  se refieren independientemente a una variedad de grupos seleccionados de grupo consistente en grupos hidrógeno,  $\text{C}_{1-8}$ alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con entre 1 y 3 halógeno,  $\text{C}_{1-8}$  alquilo no sustituido,  $\text{C}_{1-8}$  alcoxi no sustituido,  $\text{C}_{1-8}$ tioalcoxi no sustituido, o grupos aril- $\text{C}_{1-4}$  alquilo no sustituidos. Cuando  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$

están fijados al mismo átomo de nitrógeno, los mismos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros (por ejemplo, -NR'R" incluye 1-pirrodinilo y 4-morfolinilo).

5 **[0032]** Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de la fórmula  $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$ , en donde T y U son independientemente  $-NR'^-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-$ , o un enlace simple, y q es un entero de entre 0 y 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de la fórmula  $-A-(CH_2)_r-B-$ , en donde A y B son independientemente  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR'^-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2NR'^-$ , o un enlace simple, y r es un entero de entre 1 y 3. Uno de los enlaces simples del anillo nuevo así formado se puede sustituir opcionalmente con un enlace doble. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de la fórmula  $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ , donde s y t son independiente enteros de entre 0 y 3, y X es  $-O-$ ,  $-NR'^-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , ó  $-S(O)_2NR'^-$ . El sustituyente R' en  $-NR'^-$  y  $-S(O)_2NR'^-$  se selecciona de hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo no sustituido.

15 **[0033]** "Heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

**[0034]** Vehículo, diluyente, o excipiente "farmacéuticamente aceptable" es un vehículo, diluyente, o excipiente compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

20 **[0035]** "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que presenten una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Dichas sales se pueden derivar a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases haciendo entrar en contacto la forma neutral de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Entre las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc. Entre las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N, N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etimorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácidos haciendo entrar en contacto la forma neutral de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Entre las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables se incluyen acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, camfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glucorónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftalensulfónico, nicotínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico.

35 **[0036]** Se incluyen también sales de aminoácidos tales como arginato y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunórico (véase, por ejemplo, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición o bien de bases o bien de ácidos.

45 **[0037]** Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar haciendo entrar en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto parental según la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere con respecto a las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, aunque, por lo demás, las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto a efectos de la presente invención.

50 **[0038]** "Sal del mismo" se refiere a un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido se sustituye por un catión, tal como un catión metálico o un catión orgánico. Preferentemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es necesario para sales de compuestos intermedios que no están destinados a la administración a un paciente.

55 **[0039]** Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención por 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 sitúan en el reservorio de un parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

[0040] "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesite dicho tratamiento.

[0041] "Tratar" o "tratamiento" tal como se usan en el presente documento se refiere al tratamiento de una enfermedad o condición médica (tal como una infección bacteriana) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un humano o un animal de compañía), que incluye:

[0042] mejorar la enfermedad o condición médica, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente;

[0043] suprimir la enfermedad o condición médica, es decir, ralentizar o detener la evolución de la enfermedad o condición médica en un paciente; o

[0044] aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente.

[0045] Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, tanto las formas solvatadas como las formas no solvatadas están destinadas a quedar incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas (es decir, como polimorfos). En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y están destinadas a situarse dentro del alcance de la presente invención.

[0046] Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros independientes) están destinados todos ellos a quedar incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones anormales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden marcarse radioactivamente con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están destinadas a quedar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

#### Compuestos que modulan la actividad CCR9

[0047] La presente invención proporciona compuestos que modulan la actividad CCR9. Específicamente, la invención proporciona compuestos que tienen actividad anti-inflamatoria o inmunoreguladora. Se cree que los compuestos de la invención interfieren con el tráfico inapropiado de células T modulando o inhibiendo específicamente una función de receptor de quimiocinas. Los receptores de quimiocinas son proteínas de membrana integrales que interaccionan con un ligando extracelular, tal como una quimiocina, y median una respuesta celular para el ligando, por ejemplo, la quimiotaxis, aumento de la concentración intracelular de iones calcio. Por lo tanto, la modulación de una función de receptor de quimiocinas, por ejemplo, la interferencia con una interacción ligando receptor de quimiocinas, modulará una respuesta mediada por el receptor de quimiocinas, y tratará o prevendrá una condición o enfermedad mediada por el receptor de quimiocinas. La modulación de una función de receptor de quimiocinas incluye tanto el estímulo como la inhibición de la función. El tipo de modulación lograda dependerá de las características del compuesto, es decir, antagonista o agonista completo, parcial o inverso.

[0048] Sin pretender ceñirse a ninguna teoría en particular, se cree que los compuestos proporcionados en el presente documento interfieren con la interacción entre un receptor de quimiocinas y uno o más ligandos cognados. En particular, se cree que los compuestos interfieren con la interacción entre CCR9 y un ligando CCR9, tal como TECK. Los compuestos contemplados por la invención incluyen los compuestos ejemplificativos proporcionados en el presente documento y sales de los mismos.

[0049] Por ejemplo, compuestos de esta invención actúan como antagonistas potentes del CCR9, y esta actividad antagonista se ha confirmado adicionalmente en pruebas con animales en relación con la inflamación, uno de los estados patológicos distintivos del CCR9. Por consiguiente, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles en composiciones farmacéuticas, métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por el CCR9, y como controles en ensayos para la identificación de antagonistas de CCR9 competitivos.

#### Antagonistas de CCR9 como tratamientos para el cáncer

[0050] Además de enfermedades inflamatorias, con un antagonista del CCR9 se pueden tratar cánceres que son provocados por una proliferación incontrolada de células T. Ciertos tipos de cáncer son provocados por células T que expresan el receptor de quimiocinas CCR9. Por ejemplo, el timoma y el carcinoma químicos son enfermedades en las que se encuentran células cancerosas en los tejidos del timo, un órgano en el que se produce un desarrollo linfocitario. Se sabe que las células T en el timo, denominadas timocitos, expresan un CCR9 funcional; su ligando se expresa

fuertemente en el timo. Otro ejemplo es la leucemia linfocítica aguda (ALL), denominada también leucemia linfoblástica aguda y es una leucemia común que se puede producir en niños así como en adultos. Estudios recientes han mostrado que células T en pacientes con ALL expresan selectivamente un nivel alto de CCR9 (Qiuping Z et al., Cancer Res. 2003, 1;63(19):6469-77).

5

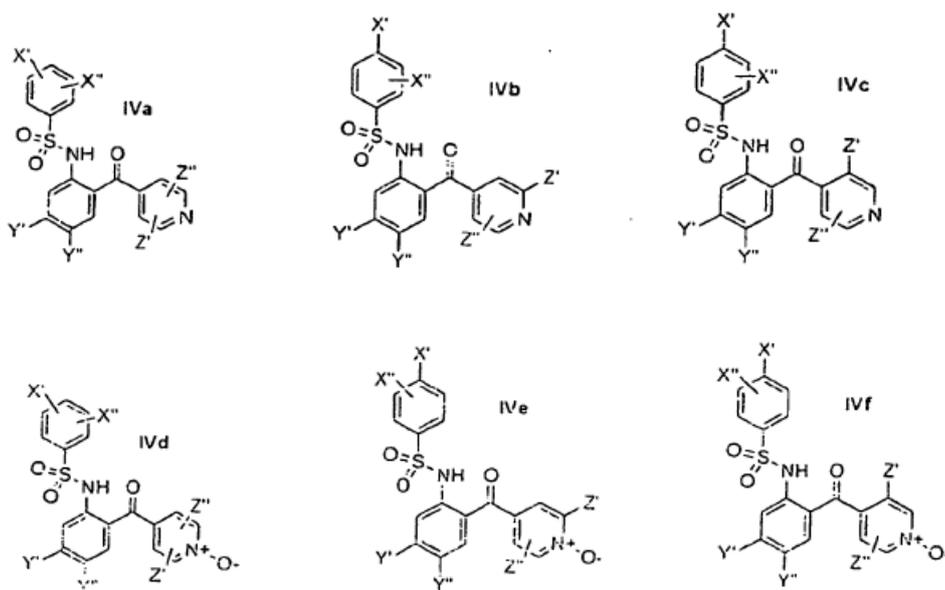
**[0051]** En el cáncer se han visto implicados receptores de quimiocinas. Aunque todavía deben entenderse en su totalidad los mecanismos exactos de las implicaciones de los receptores de quimiocinas, se sabe que dichos receptores promueven el crecimiento de células cancerosas (proliferación), facilitan la diseminación de células cancerosas (metástasis), o las ayudan a resistir una muerte celular programada (apoptosis). Por ejemplo, el CCR9 en una línea de células T cancerosas MOLT-4 proporciona a las células una señal de supervivencia, permitiéndoles resistir la apoptosis (Youn BS, et al., Apoptosis. 2002 Jun;7(3):271-6). En los casos de timoma, carcinoma químico y leucemia linfocítica aguda, es probable que el CCR9 juegue un papel clave de la supervivencia y proliferación de estas células. De este modo, el bloqueo de la señalización del CCR9 debería ayudar a evitar su expansión y la metástasis.

10

15

### Compuestos de la invención

**[0052]** En varias realizaciones preferidas, los compuestos se representan mediante las siguientes fórmulas:



20

**[0053]** X' y X'' se seleccionan independientemente cada uno de ellos del grupo consistente en hidrógeno, -CF<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, isoamilo, fenilacetileno, t-butilo, etilo (Et), i-propilo (iPr), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, hidroxibutilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, -OCF<sub>3</sub>, -OMe, -O-iPr, -C(O)Me, -SO<sub>2</sub>Me, fenilo (Ph), -OEt, pirazol, oxazol y morfolinilo, con la condición de que X' y X'' no puedan ser ambos hidrógeno simultáneamente.

25

**[0054]** Y' es hidrógeno e Y'' es cloro. El átomo de halógeno es *para* con respecto al enlace de sulfonamida.

**[0055]** Z' y Z'' son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup> (por ejemplo, tiometilo), -SOR<sup>7</sup>, y -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> (por ejemplo, metilsulfonilo), C<sub>1-6</sub> alcoxilo (por ejemplo, metoxi), C<sub>1-6</sub> alquilo (por ejemplo, metilo), fenilo, o heterociclo de 5 ó 6 miembros.

30

### Composiciones que modulan la actividad CCR9

**[0056]** En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones que modulan la actividad CCR9. En general, las composiciones para modular la actividad de receptores de quimiocinas en humanos y animales comprenderán un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tenga la fórmula proporcionada anteriormente como fórmula (1).

35

**[0057]** El término "composición" tal como se usa en el presente documento está destinado a abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades

40

especificadas. Con "farmacéuticamente aceptable" se quiere significar que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

5 **[0058]** Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar adecuadamente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de conseguir que el ingrediente activo entre en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan consiguiendo de manera uniforme e íntima que el ingrediente activo entre en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y a continuación, si fuera necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto del objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado al producirse el proceso la condición de enfermedades.

15 **[0059]** Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden encontrarse en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, losanges, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsificaciones según se describe en la solicitud de patente U.S. 20020012680, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente estéticas y apetecibles. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla 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 de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrimiento o pueden tener un recubrimiento entérico o de otro tipo mediante técnicas conocidas para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un periodo mayor. Por ejemplo, se puede utilizar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Los mismos también se pueden recubrir mediante las técnicas descritas en las Pat. U.S. n.º 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

35 **[0060]** Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que 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 un ingrediente inmisible en agua tal como aceites y las mismas se pueden estabilizar con surfactantes tales como monodiglicéridos, ésteres de PEG.

40 **[0061]** Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

55 **[0062]** Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, 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 dura o alcohol cetílico. Se pueden adicionar agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral apetecible. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

60 **[0063]** Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También puede haber presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

5 [0064] Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden presentar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de ellos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, arábica o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, semilla 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 los mencionados ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilén sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

10 [0065] Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, y agentes aromatizantes y colorantes. Se pueden preparar soluciones orales en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y surfactantes.

15 [0066] Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden utilizar se encuentra el agua, la solución de Ringer y una solución de cloruro sódico isotónica. Adicionalmente, como disolvente o medio de suspensión se utilizan convencionalmente aceites fijos, estériles. Con este fin, se puede utilizar cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, en la preparación inyectable encuentran uso ácidos grasos tales como el ácido oleico.

25 [0067] Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar por aplicación ocular por medio de soluciones o pomadas. Todavía adicionalmente, se puede lograr una aplicación transdérmica de los compuestos objeto por medio de parches iontoforéticos y similares.

30 [0068] Para uso tópico, se utilizan pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones que contienen los compuestos de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de enjuagues bucales y gárgaras.

35 [0069] Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos según se indica en el presente documento, tales como los correspondientes aplicados en el tratamiento de las condiciones patológicas antes mencionadas.

#### 40 **Métodos de tratamiento de condiciones o enfermedades mediadas por el CCR9**

[0070] Todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos y composiciones de la invención para tratar o prevenir una condición o enfermedad mediada por el CCR9. El tratamiento se realiza administrando, a un sujeto que presenta dicha condición o enfermedad, una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto de la fórmula (I) anterior. Los compuestos para ser usados en la presente invención incluyen aquellos compuestos proporcionados anteriormente como realizaciones, aquellos ejemplificados específicamente en los Ejemplos posteriores, y aquellos provistos de estructuras específicas en el presente documento. El "sujeto" se define en el presente documento de manera que incluye animales, tales como mamíferos, incluyendo primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones. En realizaciones preferidas, el sujeto es un humano.

55 [0071] Tal como se usan en el presente documento, la expresión "condición o enfermedad mediada por el CCR9" y las expresiones y términos relacionados se refieren a una condición o enfermedad caracterizada por una actividad funcional CCR9 inapropiada, es decir, menor o mayor que la normal. La actividad funcional CCR9 inapropiada podría surgir como consecuencia de la expresión del CCR9 en células que normalmente no expresan el CCR9, un aumento de la expresión del CCR9 (lo cual conduce a, por ejemplo, trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunoreguladores) o una reducción de la expresión del CCR9. La actividad funcional CCR9 inapropiada también podría surgir como consecuencia de la secreción de TECK por células que normalmente no secretan TECK, un aumento de la expresión de TECK (lo cual conduce a, por ejemplo, trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunoreguladores) o una reducción de la expresión de TECK. Una condición o enfermedad mediada por el CCR9 puede ser mediada de manera completa o parcial por una actividad funcional CCR9 inapropiada. No obstante, una condición o enfermedad mediada por el CCR9 es aquella en la que la modulación del CCR9 da como resultado algún efecto sobre la condición o enfermedad subyacente (por ejemplo,

un antagonista del CCR9 da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente por lo menos en algunos pacientes).

**[0072]** La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad del compuesto objeto que producirá la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, o animal, tal como un humano, que está siendo buscada por el investigador, el veterinario, el médico u otro suministrador del tratamiento.

**[0073]** Con los presentes compuestos, composiciones, y métodos se pueden tratar o prevenir enfermedades y condiciones asociadas a la inflamación, trastornos inmunitarios, infecciones y cáncer. En un grupo de realizaciones, con inhibidores de la función CCR9 se pueden tratar enfermedades o condiciones, incluyendo enfermedades crónicas, de humanos u otras especies. Estas enfermedades o condiciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas tales como anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos y alergias a alimentos, (2) enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la ileitis y la enteritis, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria y prurito, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma alérgica, rinitis alérgicas, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad (9) enfermedades autoinmunes, tales como fibromialgia, escleroderma, espondilitis anquilosante, RA juvenil, enfermedad de Still, RA juvenil poliarticular, RA juvenil pauciarticular, polimialgia reumática, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, glomerulonefritis, (10) rechazo de injertos (incluyendo rechazo de aloinjertos), (11) enfermedad de injerto contra huésped (incluyendo tanto la aguda como la crónica), (12) otras enfermedades en las que se deban inhibir respuestas inflamatorias no deseadas, tales como aterosclerosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota, (13) alergias a alimentos inmunomediadas tales como la enfermedad celiaca (14) fibrosis pulmonar y otras enfermedades fibróticas, y (15) síndrome del intestino irritable.

**[0074]** En otro grupo de realizaciones, se pueden tratar enfermedades o condiciones con moduladores y agonistas de la función CCR9. Entre los ejemplos de enfermedades a tratar modulando la función CCR9 se incluyen cánceres, enfermedades cardiovasculares, enfermedades en las que la angiogénesis o neovascularización juega un papel clave (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular), enfermedades infecciosas (infecciones virales, por ejemplo, infección por VIH, e infecciones bacterianas) y enfermedades inmunosupresoras tales como condiciones de trasplantes de órganos y condiciones de trasplantes de piel. La expresión “condiciones de trasplantes de órganos” pretende incluir condiciones de trasplantes de médula ósea y condiciones de trasplante de órganos sólidos (por ejemplo, riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o combinación de los mismos).

**[0075]** Preferentemente, los presentes métodos se refieren al tratamiento de enfermedades o condiciones seleccionadas de una enfermedad inflamatoria intestinal incluyendo la enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, una enfermedad autoinmune tal como artritis reumatoide y alergias a alimentos inmunomediadas tales como la enfermedad celiaca.

**[0076]** Dependiendo de la enfermedad a tratar y de la condición del sujeto, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar por vías de administración orales, parenterales (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), por inhalación, nasales, vaginales, rectales, sublinguales, o tópicas, y se pueden formular, de manera individual o conjunta, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contengan excipientes, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, apropiados para cada vía de administración. La presente invención contempla también la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención en una formulación depot.

**[0077]** En el tratamiento o prevención de condiciones que requieren la modulación de un receptor de quimiocinas, un nivel de dosificación apropiado estará de forma general aproximadamente entre 0,001 y 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día, el cual se puede administrar en dosis individuales o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación estará entre 0,01 y 25 mg/kg por día; más preferentemente entre 0,05 y 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede estar entre 0,01 y 25 mg/kg por día, entre 0,05 y 10 mg/kg por día, o entre 0,1 y 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede estar entre 0,005 y 0,05, entre 0,05 y 0,5 entre 0,5 y 5,0, o entre 5,0 y 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen entre 1,0 y 1.000 miligramos del 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 1.000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de entre 1 y 4 veces por día, preferentemente una vez o dos veces por día.

**[0078]** No obstante, se entenderá que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular se pueden hacer variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del

compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, características hereditarias, salud, general, sexo, dieta, modo y hora de administración, tasa de excreción, combinación del fármaco, la severidad de la condición particular, y el huésped que experimenta la terapia.

5 **[0079]** Los presentes métodos se refieren al tratamiento de enfermedades alérgicas, en las que un compuesto o composición de la invención se administra o bien de manera individual o bien en combinación con un segundo agente terapéutico, en donde dicho segundo agente terapéutico es una antihistamina. Cuando se usan en combinación, el profesional médico puede administrar una combinación del compuesto o composición de la presente invención y un  
10 segundo agente terapéutico. Además, el compuesto o composición y el segundo agente terapéutico se pueden administrar secuencialmente, en cualquier orden.

**[0080]** Los presentes métodos se refieren al tratamiento de la psoriasis, en donde un compuesto o composición de la invención se usa de manera individual o en combinación con un segundo agente terapéutico tal como un  
15 corticoesteroide, un lubricante, un agente queratolítico, un derivado de la vitamina D<sub>3</sub>, PUVA y antralina.

**[0081]** Los presentes métodos se refieren al tratamiento de la dermatitis atópica usando un compuesto o composición de la invención o bien de manera individual o bien en combinación con un segundo agente terapéutico tal como un  
20 lubricante y un corticoesteroide.

**[0082]** Los presentes métodos se refieren al tratamiento del asma usando un compuesto o composición de la invención o bien de manera individual o bien en combinación con un segundo agente terapéutico tal como un agonista  $\beta_2$  y un  
corticoesteroide.

**[0083]** Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que presenten una utilidad relacionada para prevenir y tratar la condición o enfermedad de interés, tal como condiciones y enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, y aquellas patologías indicadas anteriormente. La selección de los agentes apropiados para ser usados en terapias combinadas las pueden realizar aquellos con conocimientos habituales en la materia. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar de manera sinérgica para lograr el tratamiento o  
25 prevención de los diversos trastornos. Usando este planteamiento, se puede lograr una eficacia terapéutica con dosificaciones menores de cada agente, reduciendo de este modo el potencial de efectos secundarios negativos.

**[0084]** La relación de pesos del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. De este modo, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un NSAID, la relación de pesos del compuesto de la presente invención con respecto al NSAID estará comprendida en general entre 1.000:1 y 1:1.000, preferentemente entre 200:1 y 1:200. Combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos también se situarán en general dentro del intervalo antes mencionado, aunque en cada caso, debería usarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo.  
35

#### 40 Ejemplos

**[0085]** Los reactivos y disolventes usados posteriormente se pueden obtener a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Se registraron <sup>1</sup>H-NMR en un espectrómetro de NMR de 400 MHz Varian Mercury. Los picos significativos se tabulan en orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete) y número de protones. Se informa de los resultados de la espectrometría de masas como la relación de la masa con respecto a la carga, seguida por la abundancia relativa de cada ión (en paréntesis). En las tablas, se informa de un único valor de m/e para el ión M+H (o, según se indique, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de los isótopos se corresponden con las fórmulas esperadas en todos los casos. Se efectuó un análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI) en un espectrómetro de masas con electropulverización MSD de Hewlett-Packard usando la HPLC HP1100 para la entrega de muestras. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/mL y se infundió un 1 microlitro, con el disolvente entregado, en el espectrómetro de masas, el cual realizó una exploración de 100 a 1.500 daltons. Todos los compuestos se pudieron analizar en el modo ESI positivo, usando acetonitrilo/agua con ácido fórmico 1 % como disolvente entregado. Los compuestos proporcionados posteriormente también se pudieron analizar en el modo ESI negativo, usando NH<sub>4</sub>OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de entrega.  
50

**[0086]** Se pueden sintetizar compuestos dentro del alcance de esta invención según se describe posteriormente, usando una variedad de reacciones conocidas para los expertos. Dentro de esta reivindicación posteriormente se proporciona una muestra de vías útiles para las subunidades derivadas tanto de benzofenona como de heteroarilo y para moléculas de sulfonamida completamente elaboradas. En las descripciones de las síntesis que se ofrecen a continuación, 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.  
60

5 [0087] Se pueden preparar compuestos de la invención usando una metodología de síntesis convencional. Posteriormente se muestran ejemplos de planteamientos que se pueden adoptar para sintetizar estos compuestos. Sin embargo, los expertos en la materia reconocerán que se pueden utilizar métodos alternativos para sintetizar los compuestos objetivo de esta invención, y que los planteamientos descritos dentro del cuerpo de este documento no son exhaustivos, pero sí proporcionan vías ampliamente aplicables y prácticas para lograr compuestos de interés.

10 [0088] Ciertas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y todas estas variantes de dichos compuestos se sitúan dentro del alcance de la invención.

[0089] La descripción detallada de los procedimientos experimentales usados para sintetizar compuestos clave en este texto conducen a moléculas que quedan descritas por los datos físicos que las identifican así como por las representaciones estructurales asociadas a ellos.

15 [0090] Aquellos expertos en la materia reconocerán también que durante los procedimientos de tratamiento (*workup*) normalizados en la química orgánica, se usan frecuentemente ácidos y bases. En ocasiones se producen sales de los compuestos parentales, si las mismas poseen la acidez o basicidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos experimentales descritos dentro de esta patente.

## 20 Preparación de moduladores del CCR 9

[0091] Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, aunque no limitar, la invención reivindicada.

25 [0092] Adicionalmente, aquellos expertos en la materia reconocerán que las moléculas reivindicadas en esta patente se pueden sintetizar usando una variedad de transformaciones normalizadas de química orgánica.

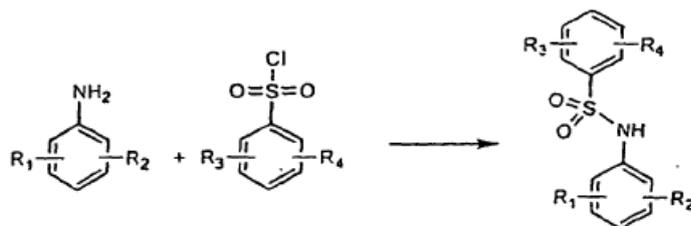
30 [0093] En los ejemplos se resumen ciertos tipos generales de reacciones utilizadas ampliamente para sintetizar compuestos objetivo en esta invención. Específicamente se proporcionan procedimientos genéricos para la formación de sulfonamidas, la formación de N-óxidos de piridina y la síntesis de 2-aminofenil-arilmetanona a través de planteamientos del tipo Friedel-Crafts, aunque se describen otros muchos procedimientos químicos convencionales y los mismos se utilizaron de manera rutinaria.

35 [0094] Aunque no pretenden ser exhaustivas, a continuación se incluyen transformaciones orgánicas sintéticas representativas que se pueden usar para preparar compuestos de la invención.

40 [0095] Estas transformaciones representativas incluyen: manipulaciones convencionales de grupos funcionales; reducciones tales como nitro a amino; oxidaciones de grupos funcionales incluyendo alcoholes y piridinas; sustituciones de arilo a través de *IPSO* u otros mecanismos para la introducción de una variedad de grupos incluyendo nitrilo, metilo y halógeno; introducciones y supresiones de grupos protectores; formación y reacción de Grignard con un electrófilo; acoplamiento cruzados mediados por un metal incluyendo, entre otros, reacciones de Buckvald, Suzuki y Sonigashira; halogenaciones y otras reacciones de sustitución aromática electrofílica; formaciones de sales de diazonio y reacciones de estas especies; eterificaciones; condensaciones, deshidrataciones, oxidaciones y reducciones ciclativas que derivan en grupos heteroarilo; metalaciones y transmetalaciones de arilo y la reacción de la especie arilo-metal consiguiente con un electrófilo tal como un cloruro de ácido o una amida de Weinreb; amidaciones; esterificaciones; reacciones de sustitución nucleofílica; alquilaciones; acilaciones; formación de sulfonamidas; clorosulfonaciones; hidrólisis de ésteres y otras relacionadas.

## Ejemplo preparativo 1: procedimiento general para la preparación de N-Aril-bencenosulfonamidas.

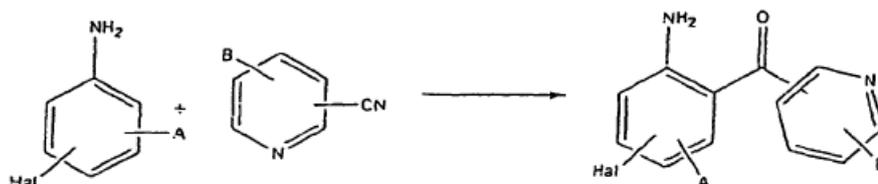
50 [0096]



5 [0097] A la anilina deseada (0,5 mmol) disuelta en piridina y enfriada en un baño de agua-hielo se le adicionó una solución de un cloruro de aril sulfonido (0,5 mmol) disuelto en piridina fría. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C con agitación suave durante 16 h. La evaporación del disolvente con tratamiento (*workup*) convencional seguida o bien por una cromatografía flash o bien una HPLC de fase reversa produjo las N-aril-bencenosulfonamidas correspondientes.

### Ejemplo preparativo 2: procedimiento general para la síntesis de (2-Amino-fenil)-piridinil-metanonas

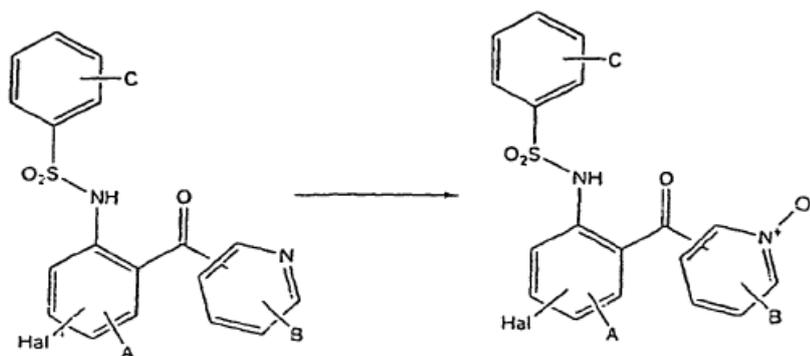
[0098]



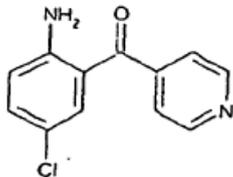
10 [0099] A 12,5 mL de  $\text{BCl}_3$  1 M (12 mmol, 1,2 eq.) en cloruro de metileno agitado a 0 °C se le adicionó una solución de la haloanilina deseada (10 mmol, 1,0 eq.) en 15 mL de TCE gota a gota durante 20 minutos. Después de 10 minutos, se  
 15 adicionó la cianopiridina deseada (11 mmol, 1,1 eq.) seguida por  $\text{AlCl}_3$  (15 mmol, 1,5 eq.). La reacción se llevó a RT (temperatura ambiente), se agitó durante una hora, y a continuación se calentó entre 80 y 90 °C hasta que se destiló la totalidad del DCM. A continuación, la mezcla de la reacción se sometió a reflujo a 16 °C durante 4 horas, se enfrió a RT  
 20 y se agitó durante la noche. Se adicionaron cuidadosamente 10 mL de HCl 3 M y la mezcla se sometió a reflujo a 120 °C durante entre 2 y 3 horas mientras el avance de la reacción se monitorizaba por LC/MS. La reacción cruda se enfrió a RT y se adicionaron 100 mL de agua. La mezcla cruda se extrajo con DCM (2 x 50 mL), la capa acuosa se apartó y la capa orgánica se reextrajo con 50 mL de HCl 1 M (ac.). Todas las capas acuosas se combinaron, se llevaron a un pH 12 con NaOH 3 M (ac.) y se extrajeron con DCM (4 x 50 mL). La capa de DCM se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria. El producto crudo se lavó abundantemente con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se secó al vacío, y se purificó adicionalmente mediante técnicas convencionales tales como cromatografía de columna, cuando fue necesario.

### Ejemplo preparativo 3: procedimiento general para la síntesis de N-óxidos de sulfonamida piridina

25 [0100]

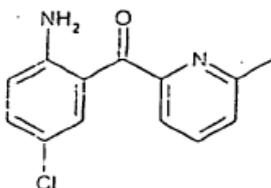


[0101] La N-Aril-bencenosulfonamida deseada (250  $\mu\text{mol}$ ) se disolvió en 2 mL de DCM, y a continuación se adicionó *m*-CPBA (entre 1,0 y 1,5 eq). La reacción se agitó a RT y se monitorizó por LC-MS. Se añadió *m*-CPBA adicional según se consideró necesario en partes alícuotas hasta que se completó la reacción. En la mayoría de los casos, la reacción requirió un tiempo de reacción de entre 15 y 24 h. El tratamiento (*workup*) convencional condujo al aislamiento de  
 30 productos crudos, los cuales se purificaron por cromatografía de columna.

**Ejemplo preparativo 4: síntesis de (2-Amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona****[0102]**

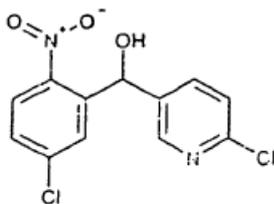
5 **[0103]** Una solución de 4-cloroanilina (2,0 g, 16 mmol) en 30 mL de TCE se adicionó gota a gota a una solución de  $\text{BCl}_3$  (1 M en DCM) (24 ml, 24 mmol) con enfriamiento en baño de hielo, durante un periodo de 15 minutos, y la mezcla de la reacción se agitó a esa temperatura durante unos 10 minutos adicionales. Se adicionaron 4-cianopiridina (2,0 g, 19 mmol) y  $\text{AlCl}_3$  (3,0 g, 22 mmol) con enfriamiento en agua-hielo. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La solución resultante se sometió a reflujo a 160 °C durante 4 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de la reacción se trató con 30 mL de HCl 3 N y la mezcla se sometió a reflujo a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la solución se ajustó a pH 12 con NaOH 6 N, y a continuación agua y DCM diluidos. Las dos capas resultantes se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM tres veces, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la extracción del disolvente, el sólido resultante se lavó con éter para producir (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona (2,8 g, 75 %).

15

**Ejemplo comparativo 5: síntesis de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-metil-piridin-2-il) metanona****[0104]**

20 **[0105]** A 20 mL de  $\text{BCl}_3$  1 M (20 mmol, 2,3 eq.) en DCM agitado a 0 °C se le adicionó una solución de 1,1 g de 4-cloroanilina (8,6 mmol, 1,0 eq.) en 15 mL de TCE gota a gota durante cinco minutos. Después de 10 minutos, se adicionaron 1,1 g de 2-ciano-6-metil piridina (1,1 eq.) a la mezcla de la reacción y, después de 2 minutos, se adicionaron 1,6 g de  $\text{AlCl}_3$  (12 mmol, 1,4 eq.). Después de 5 minutos, la reacción se llevó a RT, se agitó durante una hora y a continuación se calentó a 160 °C durante 17 horas. Se adicionaron 100 mL de HCl 3 M, y la reacción se monitorizó por LC/MS. Después de 6 horas, se retiró la reacción del calor, se enfrió a RT y se adicionaron 300 mL de agua. La mezcla cruda se extrajo con DCM (1 x 500 mL), la capa acuosa se apartó y la capa orgánica se reextrajo con 300 mL de HCl 3 M (ac.). Se combinaron todas las capas acuosas, las mismas se llevaron a un pH 11 con NaOH 3 M (ac.) y se extrajeron con DCM. La capa de DCM se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La cromatografía preparativa proporcionó el producto como un sólido de color crema que se convirtió a su sal HCl antes de ser caracterizado.  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (ppm): 2,83 (s, 3H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,82-7,85 (m, 2 H), 7,99 (t, J = 7,6 Hz, H), 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 10,83 (s, 1 H). MS: (M+H)/z=247.0

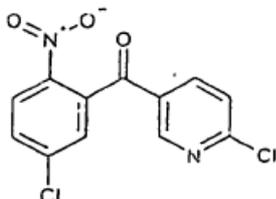
30

**Ejemplo comparativo 6: síntesis de (5-cloro-2-nitro-fenil)-(6-cloro-piridin-3-il)-metanol****[0106]**

35 **[0107]** Una solución de 1,0 g de 2-cloro-5-yodopiridina (4,1 mmol, 1,0 eq.) en 10 mL de THF anhidro se agitó a entre -40 °C y -50 °C. Después de cinco minutos, se adicionaron 2,2 mL de  $^1\text{PrMgBr/THF}$  2,1 M (4,6 mmol, 1,1 eq.) gota a gota durante 1 minuto y la mezcla de la reacción se mantuvo a entre -40 y -50 °C durante 30 minutos. A continuación se adicionaron 1,3 g de 2-nitro-5-clorobenzaldehído (7,0 mmol, 1,7 eq.), y la reacción se mantuvo a -50 °C. Después de 1 hora, la reacción se dejó calentar a -10 °C, y se templó (*cuenched*) con 50 mL de salmuera saturada después de otros

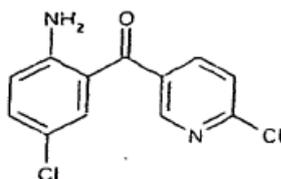
quince minutos. El producto crudo se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación rotatoria para producir el producto deseado. MS: (N+H)/z=298,9.

5 **Ejemplo comparativo 7: síntesis de (5-Cloro-2-nitro-fenil)-(6-cloro-piridin-3-il)-metanona**  
[0108]



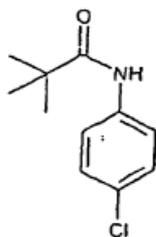
10 [0109] A (5-Cloro-2-nitro-fenil)-(6-cloro-piridin-3-il)-metanol se le adicionó un exceso (aprox. 2 eq.) de PDC en DCM. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitorizó por LC-MS se adicionaron entre 1 y 2 eq. adicionales de PDC y la reacción se agitó durante otras 6 horas. El producto crudo se filtró a través de Celite y se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, DCM). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,68 & 7,70 (dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1 H), 8,09-3.11 (m, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), MS: (M+H)/z = 296,9.

**Ejemplo comparativo 8: síntesis de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-cloro-piridin-3-il)-metanona**  
[0110]



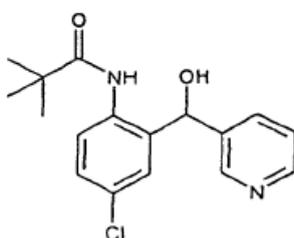
15 [0111] Se adicionó 3-(5-cloro-2-nitrofenil)-piridinilmetanona a una mezcla de HCl concentrado, DMF, SnCl<sub>2</sub> y la misma se calentó a 130 °C. La reacción se monitorizó por LC/MS y se retiró del calor después de 2 h. La reacción cruda se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac., se extrajo en DCM y se concentró por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía preparativa. MS: (M+H)/z = 267,0.

20 **Ejemplo preparativo 9: síntesis de N-(4-Cloro-fenil)-2,2-dimetil-propionamida**  
[0112]



25 [0113] A una solución de 4-cloroanilina (5,0 g, 39,2 mmol) en 25 mL de piridina se le adicionaron 5,3 mL (43,1 mmol) de cloruro de pivaloilo y la mezcla de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en HCl 6 M con agitación vigorosa, y el sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó bien con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para producir el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (d, = 9,2 Hz, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 1,32 (s, 9 H) MS (ES) m/z = 212,1

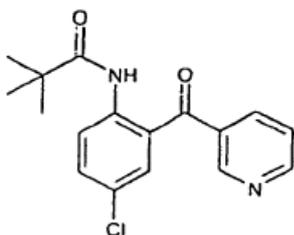
**Ejemplo comparativo 10: síntesis de N-[4-cloro-2-(hidroxi-piridin-3-il-metil)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida**  
[0114]



5 [0115] N-(4-Cloro-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (3,0, 14,2 mmol) se disolvió en 15 mL de THF en un matraz seco de 100 mL equipado con un septum de goma y una entrada de nitrógeno y se enfrió a 0 °C en un baño de agua y hielo durante 25 minutos. Se adicionó una solución de BuLi 2,5 M en hexano (17,0 mL, 42,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Al precipitado amarillo espeso que se formó se le adicionó una solución de piridina-3-carboxaldehído (3,03 g, 28,4 mmol) en 15 mL de THF. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos y la reacción se templó con 25 mL de H<sub>2</sub>O. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, y se descartó la fase acuosa. La fase orgánica se secó al vacío para generar un producto en forma de un aceite naranja. 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (m, 1 H) 8,54 (m, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 8,10 (dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,31 (m, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 5,85 (m, 1 H) 1,70 (d, 1 H) 1,08 (s, 9 H); MS (ES) m/z = 319,1 (MH)<sup>+</sup>

#### Ejemplo comparativo 11: síntesis de N-[4-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida

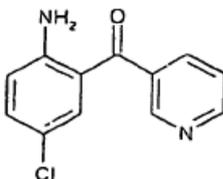
[0116]



15 [0117] Se disolvió N-[4-cloro-2-(hidroxi-piridin-3-il-metil)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida (1,0 g, 3,14 mmol) en 5 mL de piridina y el mismo se trató con CrO<sub>3</sub> (0,75 g, 7,5 mmol, 2,39 eq). La mezcla se agitó bajo N<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante cinco horas, se diluyó con 20 mL de 1:2 EtOAc/H<sub>2</sub>O, y se filtró a través de Celite. La fase acuosa se separó y se descartó, a continuación la fase orgánica se secó bajo vacío generando el producto (680 mg, 70 %). 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,06 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 8,84 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 8,73 (d, J = 9,2 Hz, 1 H) 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 11,2 Hz, 2,0 Hz, 1 H) 7,48 (m, 2 H) 1,36 (s, 9 H) MS (ES) m/z = 317,1 (MH)<sup>+</sup>

#### Ejemplo comparativo 12: síntesis de (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-3-il-metanona

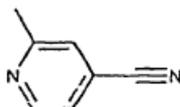
[0118]



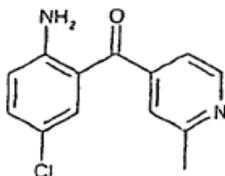
25 [0119] Se suspendió N-[4-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida (0,65 g) en 5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a 70 % y la misma se calentó a 95 °C en un baño de aceite durante la noche. Después de un enfriamiento a temperatura ambiente, la solución se adicionó gota a gota con agitación a 20 mL de solución NaOH a 40 % situada en un baño de agua-hielo. El precipitado amarillo fino formado se recogió por filtración al vacío, se lavó bien con agua y se secó al vacío para proporcionar 370 mg de producto. 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (dd, J = 2,4 Hz, 0,8 Hz, 1 H) 8,77 (dd, J = 4,8 Hz, 2,0 Hz, 1 H) 7,93 (dt, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1 H) 7,43 (m, 1H) 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 6,21 (s, 2 H) MS (ES) m/z = 233,0 (MS)<sup>+</sup>

#### Ejemplo preparativo 13: síntesis de 2-metil-isoniconitrilo

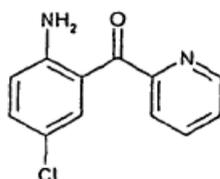
35 [0120]



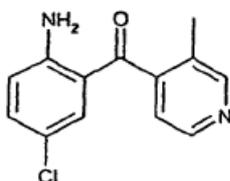
40 [0121] Se adicionó sulfato de dimetilo (18,3 mL, 192,4 mmol) a N-óxido de 2-picolina (20 g) en agitación durante un periodo de 10 minutos. La reacción fue exotérmica y el material se hizo rápidamente homogéneo. La mezcla se calentó en un baño de aceite de 60 °C durante 2 horas, a continuación los volátiles se eliminaron al vacío y el aceite amarillo pálido se diluyó con 25 mL de H<sub>2</sub>O y se adicionó gota a gota durante 10 minutos a 160 mL de KCN/H<sub>2</sub>O 25 % (peso/volumen). Después de agitarlo durante 3,5 horas, el precipitado amarillo formado se recogió por filtración al vacío y se purificó por cromatografía de columna (EtOAc/Hexano) para generar 13,0 g de producto (60 %). 1H NMR (COCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (d, J = 4,8 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1H) 7,31 (d, J = 4,4 Hz, 1 H) 2,62 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H); MS (ES) m/z = 119,0

**Ejemplo preparativo 14: síntesis de (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-4-il)-metanona****[0122]**

5 **[0123]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la Síntesis de (2-Amino-fenil)-aril-metanonas, usando 4-cloro-fenilamina (1,8 g, 14,2 mmol) y 2-metil-isonicotinonitrilo (2,0 g, 16,9 mmol).  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,64 (d, J = 4,8 Hz, 1 H) 7,23 (m, 3 H) 7,20 (d, J = 6,0 Hz, 1 H) 6,70 (d, J = 12,4 Hz, 1 H) 6,28 (s, 2 H) 2,66 (s, 3 H) MS (ES) m/z = 247,0

10 **Ejemplo comparativo 15: síntesis de (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-2-il-metanona****[0124]**

15 **[0125]** A una solución de 2-bromopiridina (5 ml, 52 mmol) en Et<sub>2</sub>O (60 ml) se le adicionaron 40 ml de un n-butil-litio (1,6 M en hexano, 64 mmol) gota a gota a -40 °C durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución amarilla resultante se agitó durante 1 hora adicional a entre -50 °C y -30 °C. En un matraz aparte, se adicionó en una porción a la solución preparada según se ha descrito anteriormente una solución de ácido 2-amino-5-clorobenzoico (2,05 g, 12 mmol) en THF seco (90 ml), bajo atmósfera de nitrógeno y con enfriamiento en hielo. La mezcla de la reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C y, a continuación, se adicionó clorotrimetilsilano (30 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se adicionó HCl 1N ac (100 ml). El sistema resultante bifase se separó. La fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución de NaOH 6N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las extracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía flash usando acetato de etilo/hexano (1:4) como eluyente. La cristalización del producto de la mezcla de Et<sub>2</sub>O/hexano proporcionó 1,26 g (45 %) de producto deseado en forma de sólido amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  6,90 (1 H, d, J = 9 Hz), 7,31 (1 H, dd, J = 9 y 2,5 Hz), 7,40 (2 H, br), 7,53 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 7,61 (1 H, m), 7,79 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,03 (1 H, m), 8,69 (1 H, m). MS (ESI<sup>+</sup>): 233,2 (M+1).

30 **Ejemplo preparativo 16: síntesis de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(3-metil-piridin-4-il)-metanona****[0126]**

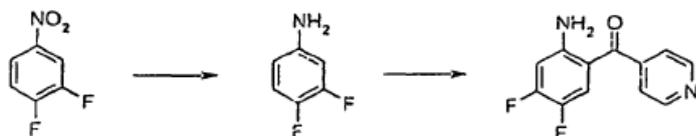
35 **[0127]** A una solución de 3-picolina (50 g, 0,48 mol) en ácido acético glacial (150 ml) se le adicionó peróxido de hidrógeno (25 ml) a RT. La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a RT y se adicionó lentamente más peróxido de hidrógeno (18,5 ml). La mezcla se calentó nuevamente a 90 °C durante 19 horas. El peróxido en exceso se descompuso cuidadosamente usando Pd-C (2,5 g) a 0 °C. El Pd-C se retiró por filtración, y el filtrado se concentró, y el 1-óxido de 3-metil piridina crudo se purificó por destilación fraccionada *al vacío*.

40 **[0128]** Una solución de 1-óxido de 3-metil piridina (10 g, 0,092 mol) en yoduro de metilo (15 ml) se dejó a rt durante 18 horas y el sólido se filtró. El filtrado se diluyó con éter dietílico y se extrajo con agua (40 ml). El sólido se volvió a disolver en el extracto acuoso, se adicionó 1,4-dioxano (50 ml), seguido por cianuro de potasio (15 g, 0,23 mol) y la mezcla se agitó a RT durante 3 horas. El producto se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó *al vacío* y el producto crudo se purificó por destilación fraccionada (61-62 °C/0,2 mm) para producir un sólido blanco de baja fusión.

5 **[0129]** Se adicionó lentamente  $\text{BCl}_3$  (24 ml, 1 M en DCM, 0,024 mol) a una solución de 4-cloroanilina (2 g, 0,016 mol) en 30 ml de tricloroetileno durante un periodo de 15 minutos a  $0^\circ\text{C}$  y el mismo se agitó a esta temperatura durante unos 10 minutos adicionales. Se adicionaron a  $0^\circ\text{C}$  4-ciano-3-metilpiridina (2,2 g, 0,019 mol) y  $\text{AlCl}_3$  (3 g, 0,022 mol). La solución se dejó calentar a RT y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la solución se calentó a entre  $80$  y  $90^\circ\text{C}$  durante 1 hora, y el DCM se destiló. La solución resultante se sometió a reflujo a  $115^\circ\text{C}$  durante 4 horas y se agitó a RT durante la noche. Se adicionó HCl 3 N (20 ml) y la mezcla se sometió a reflujo a  $100^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se ajustó a un pH 12 con NaOH 6 N. La mezcla de la reacción se extrajo con DCM, y la capa de DCM se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se extrajo, y el crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice para producir un sólido amarillo.

#### Ejemplo comparativo 17: síntesis de (2-Amino-4,5-difluoro-fenil)-piridin-4-il-metanona

**[0130]**

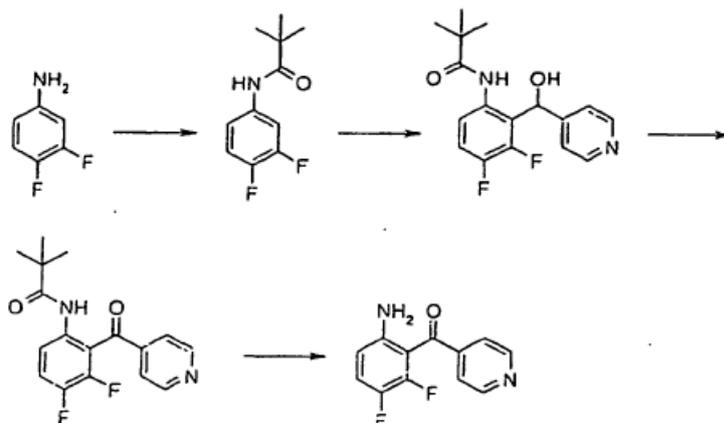


15 **[0131]** Se adicionó polvo de hierro (28,1 g, 0,502 mol) en porciones pequeñas a 1,2-difluoro-nitrobenzono (20,0 g, 0,126 mol) en metanol (200 ml) y el mismo se calentó a  $60^\circ\text{C}$ . Se adicionó gota a gota cloruro de amonio (48,4 g, 0,91 mol) en agua (100 ml) y la mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla de la reacción se filtró sobre Celite y se lavó con metanol. Se eliminó el metanol, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 1,2-difluoro-4-aminobenzono (7 g, 43 %).

20 **[0132]** Se adicionó  $\text{BCl}_3$  (6,2 ml, 1 M en DCM) a 1,2-difluoro-4-aminobenzono (0,5 g, 0,004 mol) en tricloroetileno (6,5 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y esta mezcla se agitó durante 15 minutos. Se adicionó 4-cianopiridina (0,48 g, 0,005 mol) y la solución se calentó a RT y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la solución se calentó a entre  $80$  y  $90^\circ\text{C}$  durante 1 h. La solución resultante se sometió a reflujo a  $160^\circ\text{C}$  durante 4 horas y se agitó a RT durante la noche. Se adicionó HCl 3 N a la mezcla de la reacción y se sometió a reflujo a  $110^\circ\text{C}$  durante 1,5 h. La mezcla de la reacción se enfrió a RT y se hizo básica (pH = 12) con NaOH 6 N. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y DCM. Las dos capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El compuesto se purificó por cromatografía de columna usando gel de sílice para producir el compuesto del título (0,25 g, 27 %).

#### 30 Ejemplo comparativo 18: síntesis de (6-Amino-2,3-difluoro-fenil)-piridin-4-il-metanona

**[0133]**



35 **[0134]** A 3,4-Difluoroanilina (2,0 g, 0,0153 mol) y trietilamina (3,1 g, 0,0307 mol) en benceno seco (100 ml) se les adicionó lentamente trimetilacetilcloruro (2,3 g, 0,0184 mol) a  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla de la reacción se agitó a RT durante la noche. A continuación, la mezcla de la reacción se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El compuesto se recrystalizó a partir de éter de petróleo produciendo 3,2 g, 98 %.

40 **[0135]** Esta 3,4-difluoroanilina protegida (2,7 g, 0,0126 mol) se situó en THF seco (25 ml) y, bajo nitrógeno, se adicionó gota a gota t-butil-litio (2,02 g, 0,032 mol) a  $-78^\circ\text{C}$ . Se continuó con la agitación a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se adicionó lentamente 4-piridina carboxaldehído (3,55 g, 0,033 mol) disuelto en THF seco (10 mL). La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla de la reacción se templó con

agua y se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El compuesto se purificó por cromatografía de columna para producir carbinol (2,6 g, 65 %).

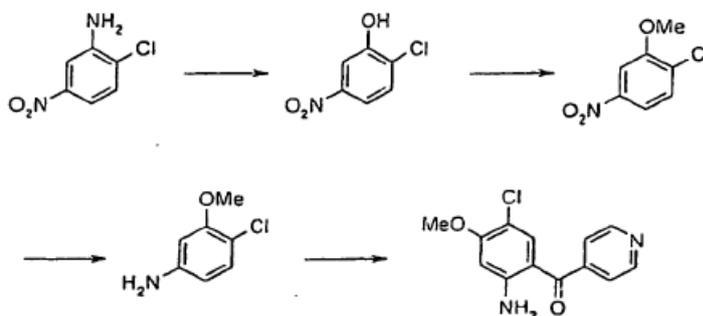
5 **[0136]** A carbinol (2,6 g, 0,0031 mol) en 17,3 ml de piridina se le adicionó una suspensión de trióxido de cromo (0,705 g, 0,007 mol) en piridina (6,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó en agitación a RT durante la noche. La mezcla de la reacción se vertió en agua se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El compuesto se purificó por cromatografía de columna para producir el precursor protegido para el compuesto del título (1,7 g, 65,8 %).

10 **[0137]** A esta amino cetona protegida con pivaloilo (1,7 g, 0,0053 mol) se le adicionó ácido sulfúrico al 70 % (14,6 ml) y la mezcla de la reacción se calentó a entre 95 y 100 °C durante la noche. La mezcla de la reacción se basificó usando hidróxido de sodio al 10 % y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna para producir el compuesto del título (0,58 g, 46,4 %).

15

### Ejemplo comparativo 19: síntesis de (2-Amino-5-cloro-4-metoxi-fenil)-piridin-4-il-metanona

**[0138]**



20 **[0139]** 5-Nitro-2-cloro anilina (50,0 g, 0,289 mol) en ácido sulfúrico al 30 % (300 ml) se agitó a RT durante 2 h. Se adicionó lentamente a 0 °C nitrito de sodio (21,0 g, 0,304 mol) en agua (50 ml). Después de 15 minutos, esta solución se adicionó lentamente a ácido sulfúrico diluido (50 %, 250 ml) a 110 °C. Se continuó con agitación durante 15 minutos. La mezcla de la reacción se enfrió a RT, se adicionó agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto de fenol obtenido al producirse la concentración se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 12,0 g, 24,0 %.

25

**[0140]** Se adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23,84 g, 0,172 mol) a 2-cloro-5-nitrofenol (10,0 g, 0,058 mol) en acetonitrilo (100 ml) a RT. Después de un enfriamiento a 0 °C, se adicionó lentamente yoduro de metilo (19,6 g, 0,138 mol) y la mezcla de la reacción se agitó a RT durante la noche. Se adicionó agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto obtenido al producirse la concentración se purificó por cromatografía de columna para producir el anisol (6,0 g, 55,55 %).

30

**[0141]** Se adicionó lentamente 2-cloro-5-nitro anisol (6,0 g, 0,032 mol) en MeOH (45 ml) a cloruro estañoso (15,1 g, 0,08 mol) en HCl conc. (110 ml) a 40 °C, y la temperatura se elevó lentamente a 50 °C. Se continuó con agitación durante 2 h. Después de un enfriamiento a RT, la mezcla de la reacción se basificó con solución de NaOH al 50 %, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, a continuación salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Al producirse la concentración se obtuvo 3-metoxi-4-cloroanilina y la misma se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna. Rendimiento: 4,0 g, 79,36 %.

35

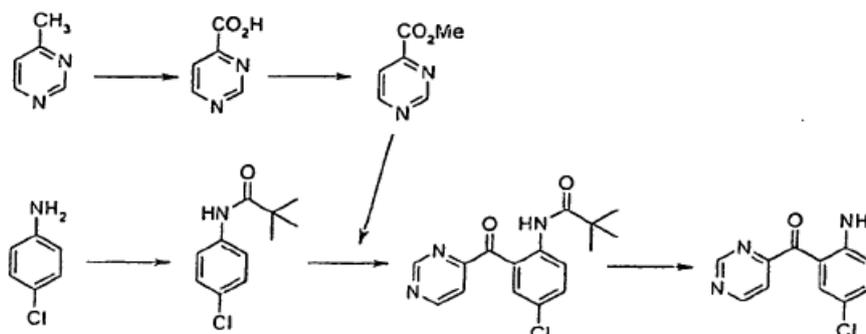
**[0142]** A 3-Metoxi-4-cloroanilina (2,0 g, 0,0126 mol) en tricloroetileno (30 ml) se le adicionó BCl<sub>3</sub> (2,18 g, solución 1 M en DCM, 0,0188 mol) a 0 °C. Después de agitarlo durante 10 minutos, se adicionaron 4-cianopiridina (1,6 g, 0,0153 mol) y AlCl<sub>3</sub> (2,35 g, 0,018 mol), y la temperatura se elevó a RT, con una agitación adicional durante 30 minutos. La temperatura se elevó adicionalmente a 85 °C y se mantuvo a la misma temperatura durante 1 h. Se destiló DCM y la solución se agitó a 115 °C durante 4 h y, a continuación, a RT durante la noche. Se adicionó HCl 3 N a RT y la mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de la reacción se dejó enfriar y se hizo básica usando NaOH (6 N), se diluyó con agua y se extrajo con DCM, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El compuesto crudo del título se obtuvo tras producirse la concentración y se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento: 0,50 g, 15 %.

45

50

**Ejemplo comparativo 20: síntesis de (2-Amino-5-cloro-fenil)-pirimidin-4-il-metanona**

[0143]



5 [0144] A 4-Metil pirimidina (5,0 g, 0,053 mol) en piridina (55 ml) se le adicionó dióxido de selenio (8,82 g, 0,079 mol) a RT con agitación. La mezcla de la reacción se agitó a 55 °C durante 2 h y a 80 °C durante 3,5 horas. Después de un enfriamiento a RT y una agitación durante la noche, la mezcla de la reacción se filtró y el residuo se lavó con piridina. La solución de piridina combinada se concentró y el ácido carboxílico obtenido se lavó con agua para eliminar trazas de dióxido de selenio. Rendimiento: 5,3 g, 80,5 %.

10

[0145] A ácido Pirimidina-4-carboxílico (5,0 g, 0,04 mol) en metanol (170 ml) se le adicionó HCl conc. (2 ml) a RT. Después de someterla a reflujo durante la noche, la mezcla de la reacción se enfrió a RT y se neutralizó con solución de bicarbonato sódico al 10 % y se concentró. El éster se extrajo con éter dietílico, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el éster metílico en forma de un sólido amarillo, rendimiento: 3,3 g, 57,55 %.

15

[0146] Se adicionó cloruro de trimetilacetilo (11,30 g, 0,093 mol) a una solución en benceno (500 ml) de trietilamina (15,75 g, 0,155 mol) y 4-cloroanilina (10,0 g, 0,078 mol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se calentó a RT y se agitó durante 3 h. A continuación la mezcla de la reacción se templó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución de salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto sólido obtenido se cristalizó a partir de éter de petróleo. Rendimiento: 14,0 g, 84,43 %.

20

[0147] A N-(4-clorofenil)-2,2-dimetil propanamida (3,5 g, 0,0165 mol) en THF (50 ml) a 0 °C se le adicionó n-butil litio en hexano (2,64 g, 1,2 M, 0,041 mol). Se continuó con la agitación a 0 °C durante 2 h, a continuación la reacción se enfrió a -70 °C, a continuación se adicionó lentamente carboxilato de pirimidina-4-metilo (3,18 g, 0,023 mol) en THF (25 ml) y la solución se calentó a RT y se agitó durante la noche. Se adicionaron éter dietílico (50 ml) y agua (50 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter. Las capas de éter combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto obtenido tras la concentración se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento: 1,7 g, 32,69 %.

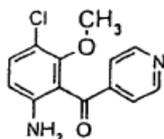
25

[0148] La aminocetona protegida (1,7 g, 0,0054 mol) en ácido sulfúrico (10 ml, 70 %) se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla de la reacción se enfrió a RT y se basificó con NaOH al 10 %, se extrajo con DCM, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto obtenido tras la concentración se purificó por cromatografía de columna usando alúmina básica para producir el compuesto del título (0,20 g, 16 %).

30

**Ejemplo comparativo 21: síntesis de (6-Amino-3-cloro-3-metoxi-fenil)-piridin-4-il-metanona**

[0149]



[0150] 5-Nitro-2-cloro anilina (50,0 g, 0,289 mol) en ácido sulfúrico al 30 % (300 ml) se agitó a RT durante 2 h. Se adicionó lentamente a 0 °C nitrito de sodio (21,0 g, 0,304 mol) en agua (50 ml) y el mismo se mantuvo a esta temperatura durante 15 minutos. Esta solución diazotada se adicionó lentamente a ácido sulfúrico diluido (50 %, 250 ml) a 110 °C. Se continuó con la agitación durante 15 minutos. Después de un enfriamiento a RT, se adicionó agua con hielo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto obtenido tras la concentración se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 12,0 g, 24,0 %.

40

[0151] A K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23,84 g, 0,172 mol) y 2-cloro-5-nitrofenol (10,0 g, 0,0576 mol) en acetonitrilo (100 ml) se le adicionó yoduro de metilo (19,60 g, 0,138 mol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se calentó a RT y se agitó durante la noche. Se

45

adicionó agua y la misma se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto obtenido tras la concentración se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento: 6,0 g, 55,55 %.

5 **[0152]** Se adicionó lentamente 2-Cloro-5-nitro anisol (6,0 g, 0,032 mol) en MeOH (45 ml) a cloruro estañoso (15,1 g, 0,08 mol) en HCl conc. (110 ml) a 40 °C y la temperatura se elevó lentamente a 50 °C. Se continuó con la agitación durante 2 h, la reacción se enfrió a RT, se basificó con una solución de NaOH al 50 % y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto obtenido tras la concentración se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento: 4,0 g, 79,36 %.

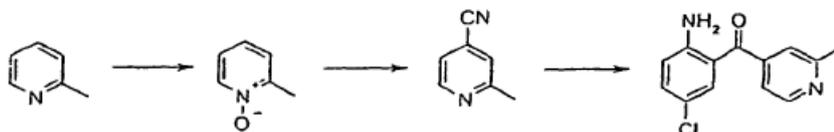
10 **[0153]** A trietilamina (3,83 g, 0,037 mol) y 3-metoxi-4-cloro anilina (3,0 g, 0,0190 mol) en benceno (50 ml) se les adicionó lentamente cloruro de trimetilacetilo (2,75 g, 0,022 mol) a 0 °C. La temperatura se elevó a RT y se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se adicionó a hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. Rendimiento: 3,7 g, 80,43 %.

15 **[0154]** A N-pivaloil-3-metoxi-4-cloroanilina (1,50 g, 0,0062 mol) en THF (30 ml) se le adicionó n-butil litio (1,0 g, 0,0156 mol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 2 horas. Después de un enfriamiento a -70°C, se adicionó lentamente isonicotinato de metilo (1,3 g, 0,0094 mol) en THF (12 ml). La reacción se calentó a RT y se agitó durante la noche, y a continuación se templó con agua y se extrajo con éter. La capa de agua se extrajo adicionalmente y las capas de éter combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto obtenido tras la concentración se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0,50 g, 23,25 %.

20 **[0155]** La cetona protegida de la etapa 5 (0,500 g, 0,001 4 mol) se suspendió en HCl concentrado (5 ml) a RT, a continuación la temperatura se elevó a 95 °C y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a RT, se basificó con solución de NaOH al 20 % y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto obtenido tras la concentración se purificó por cromatografía de columna usando alúmina básica para producir el compuesto del título (0,140 g, 37,33 %).

#### Ejemplo preparativo 22: síntesis de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-4-il)-metanona

30 **[0156]**



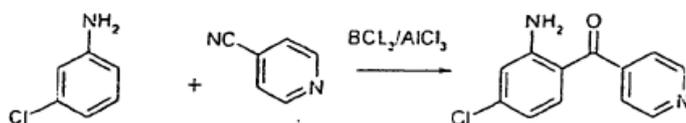
35 **[0157]** A una solución de 2-picolina (50 g, 0,48 mol) en ácido acético glacial (150 ml) se le adicionó peróxido de hidrógeno (25 ml) a RT. La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a RT y se adicionó lentamente más peróxido de hidrógeno (18,5 ml). La mezcla se calentó nuevamente a 90 °C durante 19 horas. El peróxido en exceso se descompuso cuidadosamente usando Pd-C (2,5 g) a 0 °C. El Pd-C se filtró, el filtrado se concentró y el 1-óxido de 2-metil piridina se purificó por destilación fraccionada al vacío. Rendimiento: 40 g, 69 %.

40 **[0158]** Una solución de 1-óxido de 2-metil piridina (10 g, 0,092 mol) en yoduro de metilo (15 ml) se agitó a RT durante 18 horas. El sólido se filtró. El filtrado se diluyó con éter dietílico, se extrajo con agua (40 ml). El sólido se volvió a disolver en la capa acuosa, se adicionó 1,4-dioxano (50 ml), seguido por cianuro de potasio (15 g, 0,23 mol). La mezcla se agitó a RT durante 3 horas. El producto se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó *al vacío* y el material crudo se purificó por destilación fraccionada (61-62 °C/0,2 mm) para producir un sólido blanco de baja fusión (6 g, 35 %).

45 **[0159]** Se adicionó lentamente  $\text{BCl}_3$  (24 ml, 1 M en DCM, 0,024 mol) a una solución de 4-cloroanilina (2 g, 0,016 mol) en 30 ml de tricloroetileno durante un periodo de 15 minutos a 0 °C, y el mismo se agitó a esta temperatura durante unos 10 minutos adicionales. Se adicionaron a 0 °C 4-ciano-2-metilpiridina (2,2 g, 0,019 mol) y  $\text{AlCl}_3$  (3 g, 0,022 mol). La solución se calentó a RT y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la solución se calentó a entre 80 y 90 °C durante 1 h y el DCM se destiló. La solución resultante se sometió a reflujo a 115 °C durante 4 horas y se agitó a RT durante la noche. A la mezcla se le adicionó HCl 3 N (20 ml) y el mismo se sometió a reflujo a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a 0 °C y se hizo básica (pH 12) con NaOH 6 N, y la mezcla de la reacción se extrajo con DCM. La capa de DCM se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se eliminó, el crudo se purificó por cromatografía de columna (sal de sílice) para producir el compuesto del título en forma de sólido amarillo (1,55 g, 40 %).

**Ejemplo comparativo 23: síntesis de (2-Amino-4-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona**

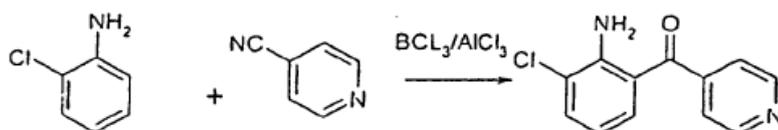
[0160]



5 [0161] A  $\text{BCl}_3$  (1 M en DCM) (24 mL, 24 mmol), enfriado a 0 °C, se le adicionó gota a gota una solución de 3-cloroanilina (2,0 g, 16 mmol) en 30 mL de TCE durante un periodo de 15 minutos y la mezcla se agitó a esa temperatura durante unos 10 minutos adicionales. Bajo un enfriamiento de agua y hielo se adicionaron 4-cianopiridina (2,0 g, 19 mmol) y  $\text{AlCl}_3$  (3,0 g, 22 mmol). La solución se dejó calentar a rt y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la solución se calentó a entre 80 y 90 °C durante 1 h y el DCM se destiló. La solución resultante se sometió a reflujo a 160 °C durante 4 h y se agitó a rt durante la noche. A la mezcla de la reacción se le adicionó HCl 3 N (aproximadamente 20 ml) y, a continuación, la misma se sometió a reflujo a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a rt y la solución se hizo básica (pH 12) con NaOH 6 N. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y DCM. Las dos capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x150 mL), y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Después de la eliminación del disolvente, el sólido se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar 650 mg (24 %) de producto deseado.

**Ejemplo comparativo 24: síntesis de (2-Amino-3-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona**

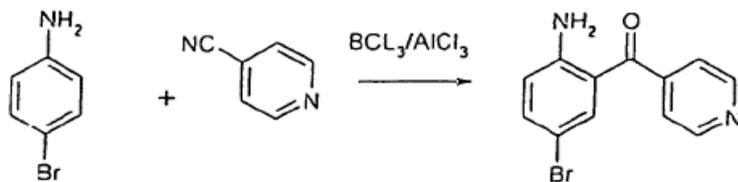
[0162]



20 [0163] A una solución de  $\text{BCl}_3$  (1 M en DCM) (24 mL, 24 mmol), enfriada a 0 °C, se le adicionó una solución de 2-cloroanilina (2,0 g, 16 mmol) en 30 mL de TCE gota a gota durante un periodo de 15 minutos, y la reacción se agitó durante unos 10 minutos adicionales. Bajo un enfriamiento con agua y hielo se adicionaron 4-cianopiridina (2,0 g, 19 mmol) y  $\text{AlCl}_3$  (3,0 g, 22 mmol). La solución se dejó calentar a rt y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la solución se calentó a entre 80 y 90 °C durante 1 h y el DCM se destiló. La solución resultante se sometió a reflujo a 160 °C durante 4 h y se agitó a rt durante la noche. A la mezcla de la reacción se le adicionó HCl 3 N (aproximadamente 20 ml) y la misma se sometió a reflujo a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a rt y la solución se hizo básica (pH 12) con NaOH 6 N. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y DCM. Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x150 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Después de la eliminación del disolvente, el sólido se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar 600 mg (21 %) de producto deseado.

**Ejemplo comparativo 26: síntesis de (2-Amino-5-bromo-fenil)-piridin-4-il-metanona**

[0164]



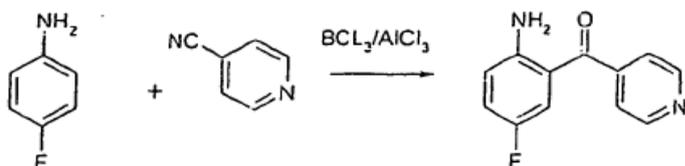
35 [0165] A una solución de  $\text{BCl}_3$  (1 M en DCM) (18 mL, 18 mmol), enfriada a 0 °C, se le adicionó gota a gota durante un periodo de 15 minutos una solución de 4-bromoanilina (2 g, 11,6 mmol) en 30 mL de TCE y la mezcla se agitó durante unos 10 minutos adicionales. Bajo un enfriamiento de agua y hielo se adicionaron 4-cianopiridina (2,0 g, 19 mmol) y  $\text{AlCl}_3$  (3,0 g, 22 mmol). La solución se calentó a rt y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la solución se calentó entre 80 y 90 °C durante 1 h y el DCM se destiló. La solución resultante se sometió a reflujo a 160 °C durante 4 h y se agitó a rt durante la noche. A la mezcla de la reacción se adicionó HCl 3 N (aproximadamente 20 ml) y la misma se sometió a reflujo a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se dejó a enfriar y la solución se hizo básica (pH 12) con NaOH 6 N. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y DCM. Las dos capas resultantes se separaron y la

capa acuosa se extrajo con DCM (3x150 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Después de la eliminación del disolvente, el sólido se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar 1,050 g de producto deseado.

#### Ejemplo comparativo 26: síntesis de (2-amino-5-fluoro-fenil)-piridin-4-il-metanona

5

[0166]



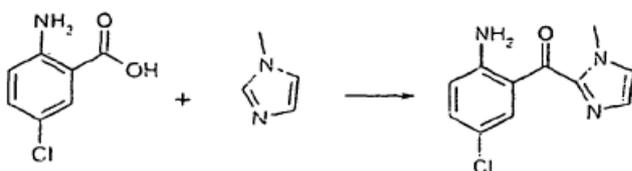
10 [0167] A una solución de  $\text{BCl}_3$  (1 M en DCM) (27 mL, 27 mmol), enfriada a 0 °C, se le adicionó gota a gota durante un periodo de 15 minutos una solución de 4-fluoroanilina (2,0 g, 18 mmol) en 30 mL de TCE y la mezcla se agitó a esa temperatura durante unos 10 minutos adicionales. Bajo enfriamiento de agua y hielo se adicionaron 4-cianopiridina (2,6 g, 25 mmol) y  $\text{AlCl}_3$  (3,0 g, 22 mmol). La solución se dejó calentar a rt y a continuación se agitó durante 30 minutos. A continuación, la solución se calentó a entre 80 y 90 °C durante 1 h y el DCM se destiló. La solución resultante se sometió a reflujo a 160 °C durante 4 h y se agitó a rt durante la noche. A la mezcla de la reacción se le adicionó HCl 3 N (aproximadamente 20 ml) y la misma se sometió a reflujo a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se dejó enfriar y la solución se hizo básica (pH 12) con NaOH 6 N. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y DCM. Las dos capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x150 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Después de la eliminación del disolvente, el sólido se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar 1,05 g (27 %) del producto deseado.

15

20

#### Ejemplo comparativo 27: síntesis de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metanona

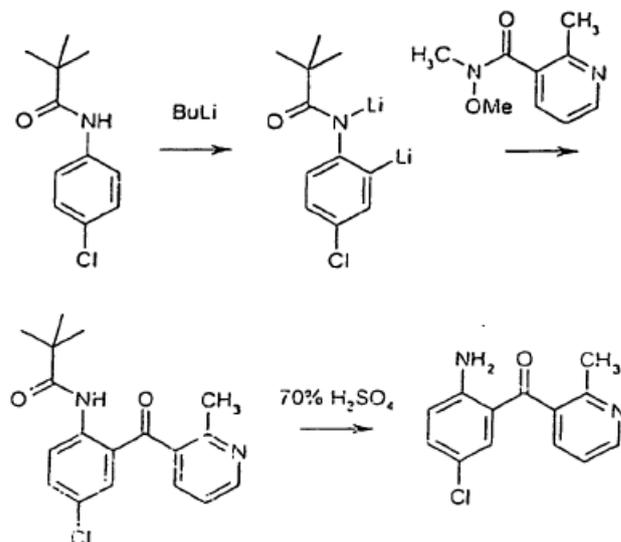
[0168]



25 [0169] A una solución de "BuLi (0,0730 mol) en hexano se le adicionó N-metil imidazol (0,0603 mol) gota a gota a -40 °C durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución amarilla reasentada se agitó durante 3 horas adicionales a rt, y a continuación se sometió a reflujo durante 1 h. a continuación, a la mezcla de la reacción se le adicionó ácido 2-amino-5-clorobenzoico (1,75 g, 0,01014 mol) en éter seco (60 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a rt. A la mezcla de la reacción se le adicionó solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante la cromatografía flash usando acetato de etilo/hexano (1:4) como eluyente. La cristalización del producto a partir de la mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano proporcionó 300 mg (13,7 %) de producto en forma de sólido amarillo.

30

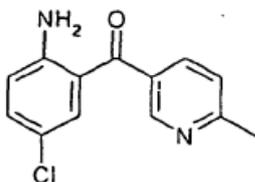
35

**Ejemplo comparativo 28: síntesis de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-3-il metanona****[0170]**

5 **[0171]** Se adicionó gota a gota cloruro de trimetilacetilo (35 g) a una solución de 4-cloroanilina (31,9 g) en piridina seca y la reacción se agitó bajo nitrógeno durante la noche. Aproximadamente la mitad de la piridina se eliminó mediante evaporación rotatoria, y a continuación la mezcla se trató con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y con agua, a continuación se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El producto cristalino resultante se filtró al vacío y se secó con un alto vacío a peso constante. Dando como resultado un buen rendimiento de N-(4-cloro-fenil)-2,2-dimetil-propionamida en forma de aguas finas. Se agitaron magnéticamente EDC (10 g) y ácido 2-metil-nicotínico (7,15 g) en acetonitrilo-THF con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (9,75 g) y trietilamina (25 mL). Después de agitarla durante la noche a temperatura ambiente, la suspensión blanca resultante se adicionó a agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos se secaron, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite de color ámbar claro.

10 **[0172]** A una solución agitada magnéticamente de N-(4-cloro-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (3,16 g, 14,9 mmol) en THF seco se le adicionó n-butil-litio 2,5 M en hexano a -40 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, y se obtuvo como resultado una suspensión de sólido blanco. Una solución de la amida de Weinreb (1,80 g, 10,0 mmol) en THF seco se adicionó gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Una cromatografía sobre gel de sílice (20-30 % EtOAc/Hexano) proporcionó la N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida deseada en forma de un sólido amarillo brillante ceroso (2,28 g, 6,89 mmol): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,71 (s, 1H, NH), 8,82 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,67 (dd, 1 H, J = 4,8 Hz, J = 1,8 Hz), 7,55 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,25 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 1,39 (s, 9 H).

20 **[0173]** El intermedio de N-[4-cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida (2,28 g, 6,89 mmol) se agitó magnéticamente con ácido sulfúrico al 70 % y se calentó a 75 °C y el avance de la solvolisis se monitorizó por LC/MS. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se lavó con éter-hexano para eliminar subproductos oleosos. La capa acuosa ácida se enfrió en un baño de ácido y se adicionó gota a gota NaOH acuoso para basificar la mezcla. El producto se extrajo con acetato de etilo y los extractos se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 100 mL), con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto amarillo brillante cristalizó al reposar: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (dd, 1 H, J = 5,2 Hz, J = 1,6 Hz), 7,45 (dd, 1 H, J = 7,6 Hz, J = 1,5 Hz), 7,15 (m, 2 H), 7,00 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 6,61 (d, 1 H, J = 9,1 Hz), 6,39 (br s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

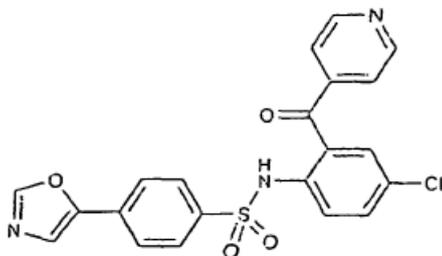
**Ejemplo comparativo 29: síntesis de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-metil-piridin-3-il)-metanona****[0174]**

[0175] El compuesto del título se preparó usando procedimientos descritos anteriormente para la síntesis de 2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-3-il)-metanona.

**Ejemplo 30: síntesis de N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida**

5

[0176]



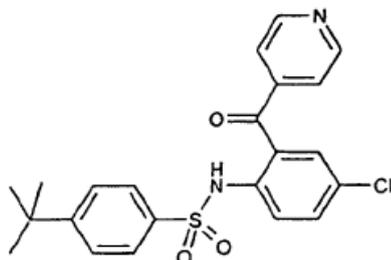
10

[0177] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 122 mg de cloruro de 4-oxazol-5-il-bencenosulfonilo. La purificación por HPLC de fase reversa proporcionó el producto puro. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,21 (dd, H, J = 1,5, 4,4 Hz), 7,30 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 7,42 (s, 1 H), 7,54 (dd, 1 H, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,61 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,77 (s, 1 H), 7,78 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,95 (s, 1 H), 8,69 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 10,0<sup>δ</sup> (br, 1 H). MS: m/z 440,9 (M<sup>+</sup> + 1).

15

**Ejemplo 31: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0178]



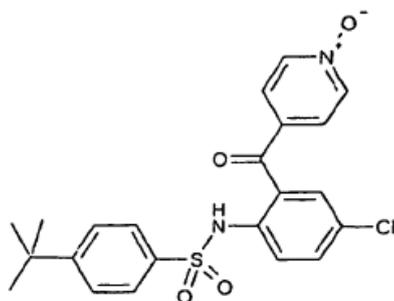
20

[0179] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 116 mg de cloruro 4-tert-Butil-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (s, 9 H), 7,02 (d, 1 H, j = 8,4 Hz), 7,44 (m, 3 H), 7,66 (d, 2 H, J = 8,4), 7,79 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 8,11 (d, 2 H, J = 6,4), 8,88 d, 2 H, J = 6,0 Hz), 10,51 (s, 1 H). MS: m/z 429,9 (M<sup>+</sup> + 1).

25

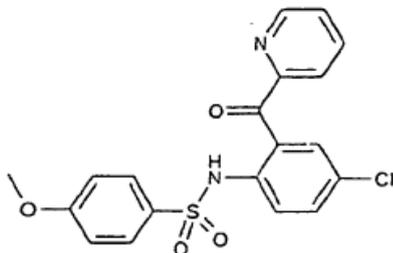
**Ejemplo 32: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0180]

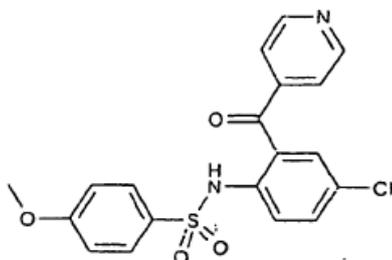


30

[0181] Se disolvió 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (107 mg, 0,25 mmol) en 4 mL de DCM y se adicionó m-cloroperoxibenzoico (0,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio y el producto se purificó por HPLC de fase reversa para producir el compuesto del título. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (s, 9 H), 7,32-7,4 (m, 5 H), 7,52 (dd, 1 H, J = 8,8, Hz, 2,4 Hz), 7,63 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,74 (d 1 H, J = 8,8 Hz), 8,18 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 9,60 (s, 1 H). MS: m/z 445,9 (M<sup>+</sup> + 1).

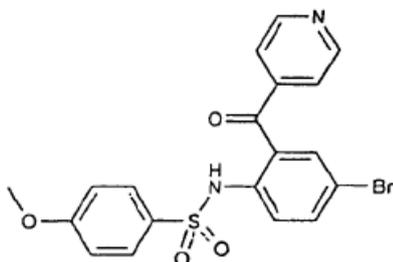
**Ejemplo comparativo 33: síntesis de N-[4-Ioro-2-(piridina-2-carbonil)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida****[0182]**

5 **[0183]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-piridin-2-il-metanona y 101 mg de cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,75 (s, 3 H), 6,76 (m, 2 H, 7,45 (m, 2 H), 7,63 (m, 2 H), 7,71 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,78 (m, 1 H), 7,88 (m, 2 H), 8,64 (m, 1 H), 10,24 (s, 1 H). MS: m/z 403,9 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**10 Ejemplo 34: síntesis de N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida****[0184]**

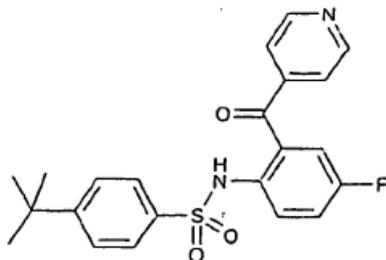
15 **[0185]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 101 mg de cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,74 (s, 3 H), 6,77 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,21 (m, 2 H), 7,27 (d, 1 H, J = 2 Hz), 7,52 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,63 (m, 2 H), 7,76 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,76 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 9,88 (s, 1 H). MS: m/z 403,9 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

20

**Ejemplo comparativo 35: síntesis de N-[4-Bromo-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida****[0186]**

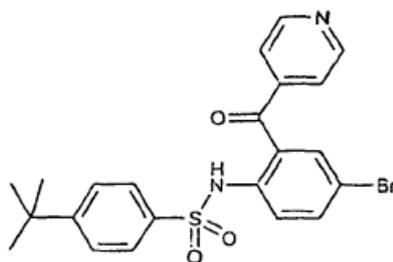
25 **[0187]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 138 mg de (2-amino-5-bromo-fenil)-piridin-4-il-metanona y 101 mg de cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,69 (s, 3 H), 6,68 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,36-7,47 (m, 4 H), 7,46, 7,55-7,69 (m, 5 H), 9,65 (s, 1 H). MS: m/z 448,3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

30

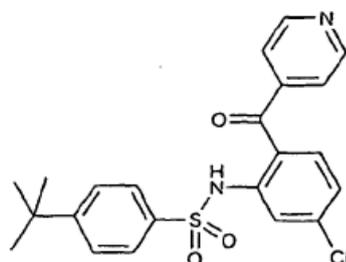
**Ejemplo comparativo 36: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-fluoro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida****[0188]**

5 **[0189]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 108 mg de (2-Amino-5-fluoro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 116 mg de cloruro de 4-tert-butil-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (s, 9 H), 6,98 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 3,2 Hz), 7,30-7,38 (m, 3 H), 7,43 (m, 2 H), 7,62 (m, 2 H), 7,80 (dd, 1 H, 9,2 Hz, 4,8 Hz), 8,82 (d, 2 H, 4,8 Hz), 9,82 (s, 1 H). MS: m/z 413,5 (M<sup>+</sup> + 1).

10

**Ejemplo comparativo 37: síntesis de N-[4-Bromo-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-tert-butil-bencenosulfonamida****[0190]**

15 **[0191]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 138 mg de (2-Amino-5-fluoro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 116 mg de cloruro de 4-tert-butil-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (s, 9 H), 7,41 (m, 3H), 7,50 (dd, 2H, J = 4,8 Hz, 1,6 Hz), 7,67-7,72 (m, 4H), 8,85 (d, 2H, J = 6Hz), 10,19 (s, 1 H). MS: m/z 473,9 (M<sup>+</sup> + 1).

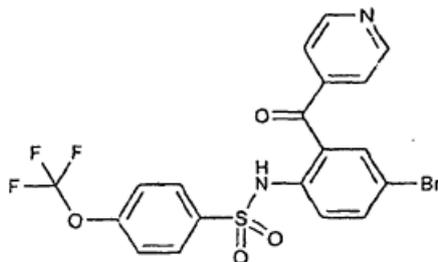
**Ejemplo comparativo 38: síntesis de 4-tert-Butil-N-[5-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida****[0192]**

25 **[0193]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-amino-4-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 116 mg de cloruro de 4-tert-butil-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400, MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.30 (s, 9 H), 7,04 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,25 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,45-7,52 (m, 4 H), 7,74 (dd, 2 H, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz), 7,52 (dd, 2H, J = 4,4 Hz, 1,6 Hz), 7,78 (m, 2H), 7,84 (d, 1,6 Hz) 8,84 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 10,61 (s, 1 H). MS: m/z 429,0 (M<sup>+</sup> + 1).

30

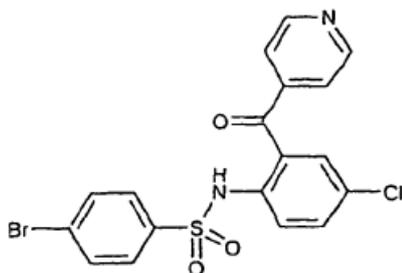
**Ejemplo comparativo 39: síntesis de N-[4-Bromo-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida**

[0194]



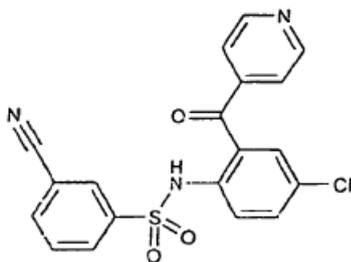
- 5 **[0195]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 138 mg de (2-Amino-5-bromo-fenil)-piridin-4-il-metanona y 130 mg de cloruro de 4-trifluorometoxi-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,21 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,35 (m, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,83 (m, 2 H), 8,82 (dd, 2 H, J = 4,8 Hz, 1,6 Hz), 10,21 (s, 1 H). MS: m/z 502,3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

10 **Ejemplo 40: síntesis de 4-Bromo-N-[4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**  
[0196]



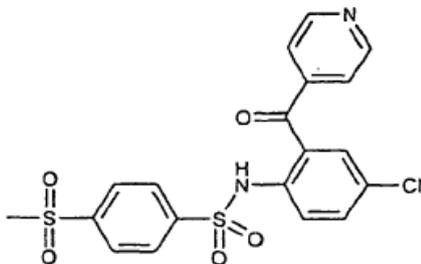
- 15 **[0197]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 122 mg de cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,21 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,49-7,61 (m, 5 H), 7,73 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,86 (dd, 2 H, J = 4,4 Hz, 1,2 Hz), 10,00 (s, 1 H). MS: m/z 451,9 ( $\text{M}^+ + 1$ )

20 **Ejemplo 41: síntesis de N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-3-ciano-bencenosulfonamida**  
[0198]



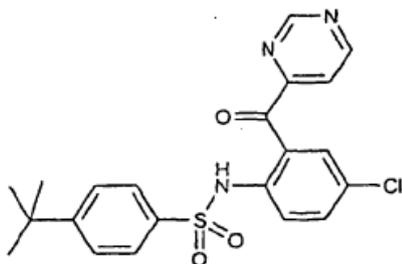
- 25 **[0199]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 100 mg de cloruro de 3-ciano-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,36 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,57-7,62 (m, 4 H), 7,68 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,80 (m, 1 H), 8,04 (m, 2 H), 8,90 (dd, 2 H, J = 4,8 Hz, 1,6 Hz), 10,3 (b, 1 H). MS: m/z 398,8 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

30

**Ejemplo 42: síntesis de N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida****[0200]**

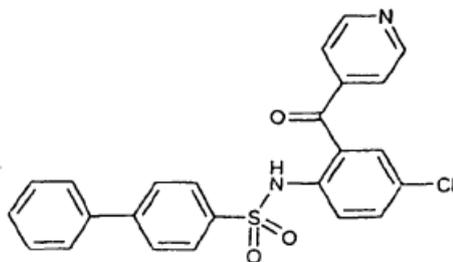
5 **[0201]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 127 mg de cloruro de 4-metanosulfonil-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,06 (s, 3 H), 7,31 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,45 (m, 2 H), 7,58 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,99 (b, 4 H), 8,88 (dd, 2 H, J = 4,8 Hz, 1,6 Hz), 10,29 (b, 1 H). MS: m/z 451,9 (M<sup>+</sup> + 1).

10

**Ejemplo comparativo 43: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(pirimidina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida****[0202]**

15 **[0203]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-pirimidin-4-il-metanona y 116 mg de cloruro de 4-tert-butil-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23 (s, 9 H), 7,40 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,51 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2 Hz), 7,71-7,80 (m, 6 H), 9,03 (d, 1 H, J = 4,8 Hz), 9,33 (d, 1,2 Hz), 10,91 (b, 1 H). MS:m/z 434,0 (M<sup>+</sup> + 1).

20

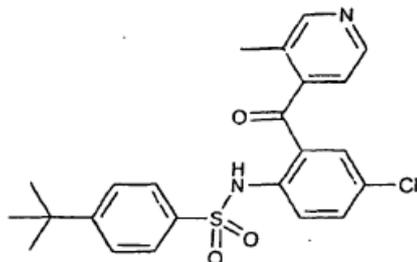
**Ejemplo 44: síntesis de [4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido bifeníl-4-sulfónico****[0204]**

25 **[0205]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 126 mg de cloruro de bi-fenil-4-sulfonil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24 (m, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,42 (m, 5 H), 7,55 (m, 3 H), 7,77-7,84 (m, 3 H), 8,73 (d, 2 H, J = 4,4 Hz), 10,01 (s, 1 H). MS: m/z 449,0 (M<sup>+</sup> + 1).

30

**Ejemplo 45: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(3-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0206]

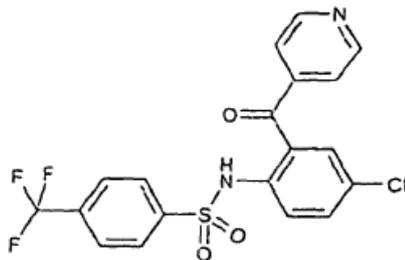


5 [0207] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 123 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(3-metil-piridina-4-il)-metanona y 116 mg de cloruro de 4-tert-butil-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,32 (s, 9 H), 2,19 (s, 3 H), 7,04 (d, 1 H, J = 1,4 Hz), 7,21 (d, 1 H, J = 5,2 Hz), 7,48 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,52 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,77-7,83 (m, 3 H), 8,64 (d, 1 H, J = 5,2 Hz), 8,71 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H). MS: m/z 443,0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

10

**Ejemplo 46: síntesis de N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]4-trifluorometil-bencenosulfonamida**

[0208]

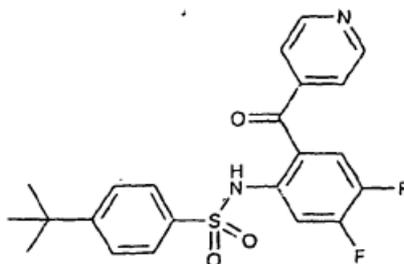


15 [0209] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 122 mg de cloruro de 4-Trifluorometil-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,31 (d, 1 H, J = 2,8 Hz), 7,36 (m, 2 H), 7,54-7,59 (m, 2 H), 7,73 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,77 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,97 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 8,00 (s, 1 H), 8,82 (dd, 2 H, J = 6,0 Hz, 1,2 Hz), 10,16 (s, 1 H), MS: m/z 441,8 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

20

**Ejemplo comparativo 47: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4,5-difluoro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

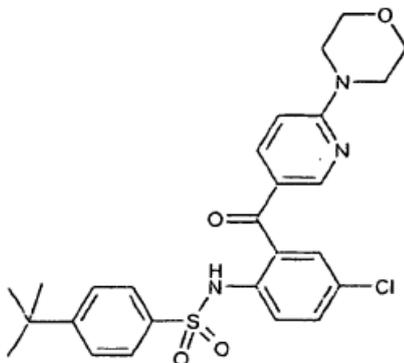
[0210]



25 [0211] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 117 mg de (2-Amino-4,5-difluoro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 116 mg de cloruro de 4-tert-butil-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,28 (s, 9 H), 7,17 (t, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,45 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,54 (d, 2 H, J = 4,4 Hz), 7,64 (dd, 1 H, J = 11,6 Hz, 6,8 Hz), 7,72 (d, 2 H, J = 8,4), 8,85 (d, 2 H, J = 5,2 Hz), 10,42 (s, 1 H). MS: m/z 431,1 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Ejemplo comparativo 48: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0212]

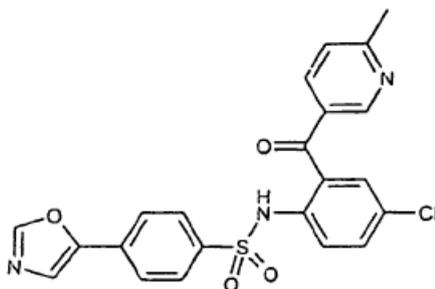


5 [0213] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 158 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-metanona y 116 mg de cloruro 4-tert-butil-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{COCl}_3$ ):  $\delta$  1,22 (s, 3 H), 3,76 (t, 4 H, J = 4,6 Hz), 3,857 (t, 4 H, J = 4,6 H), 8,78 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,30 (m, 2 H), 7,34 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,54-7,56 (m, 3 H), 7,99 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 8,16 (v, 1 H), 9,29 (s, 1 H). MS: m/z 515,1 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

10

**Ejemplo comparativo 49: síntesis de N-[4-Cloro-2-(6-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida**

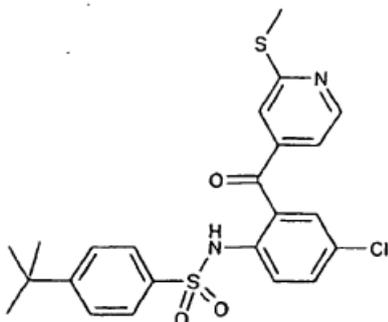
[0214]



15 [0215] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 123 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-metil-piridin-3-il)-metanona y 122 mg de cloruro de 4-oxazol-5-il-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,63 (s, 3 H), 7,33 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,56 (m, 3 H), 7,67-7,3 (m, 3 H), 7,94 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,52 (b. 1 H), 9,45 (s, 1 H). MS: m/z 454,1 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Ejemplo 50: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-metilsulfanil-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0216]

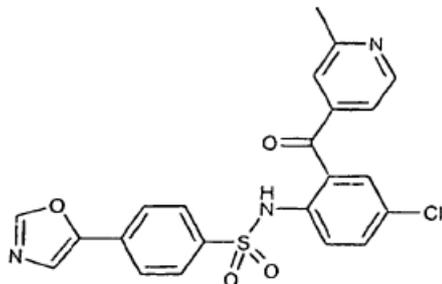


25 [0217] Se disolvió 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-cloro-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (475 mg, 1,0 mmol) en 10 mL de THF seco y la misma se trató con tiometóxido sódico sólido (355 mg, 5 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. El disolvente se concentró a aproximadamente 2 mL y se adicionó a 5 mL de HCl 1 M frío. El precipitado sólido se color amarillo claro se recogió por filtración y el producto se purificó por HPLC.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

1,26 (s, 9 H), 2,61 (s, 3 H), 6,86 (d, 1 H, J = 5,2 Hz), 7,18 (s, 1 H), 7,28 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,39 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,51 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,67 (m, 2 U), 7,76 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,56 (d, 1 H, J = 5,2 Hz), 10,13 (s, 1 H). MS: m/z 476,1 ( $M^+ + 1$ ).

5 **Ejemplo 51: síntesis de N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida**

[0218]

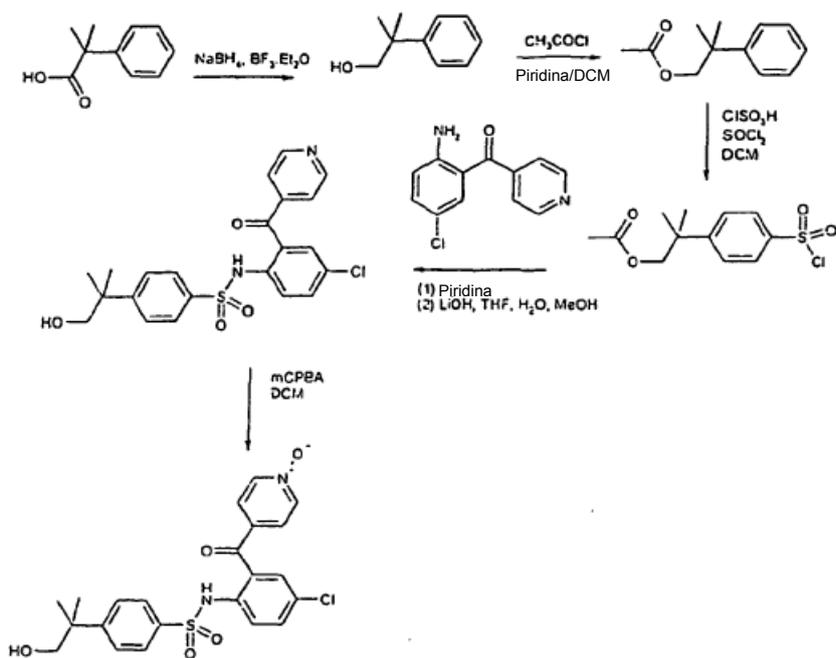


10 [0219] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 123 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-4-il)-metanona y 122 mg de cloruro de 4-oxazol-5-il-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,78 (s, 3 H), 7,29 (d, 1 H, J = 2,8 Hz), 7,45 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,55 (dd, 1 H, J = 9,2 Hz, 2,8 Hz), 7,67 (m, 3 H), 7,83 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 8,03 (s, 1 H), 8,81 (d, 1 H, J = 5,6 Hz), 10,10 (s, 1 H). MS: m/z 454,9 ( $M^+ + 1$ ).

15

**Ejemplo 52: síntesis de N-[4-Cloro-2-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida**

[0220]



20 [0221] A una suspensión de  $\text{NaBH}_4$  (0,70 g, 18,3 mmol) en THF seco (20 mL) se le adicionó gota a gota  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0,25 mL, 20,1 mmol) a 0 °C durante 5 minutos y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se adicionó gota a gota una solución de ácido 2-metil-2-fenil-propiónico (1,0 g, 6,1 mmol) en THF seco (10 mL) a 0 °C durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de la reacción se le adicionó lentamente metanol hasta que se detuvo el desprendimiento de hidrógeno. La mezcla se diluyó con HCl al 10 % y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y a continuación al vacío para producir aceite incoloro.

25

[0222] Este material se disolvió en DCM (25 mL), piridina (1,2 mL, 15,3 mmol) y se adicionó cloruro de acetilo (2,2 mL, 30,5 mmol), y la mezcla de la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se lavó con HCl al 10 % y la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ .

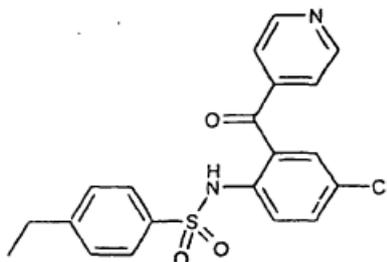
5 [0223] A continuación, el material se disolvió en DCM (25 mL) y se enfrió a 0 °C. Se adicionó ácido clorosulfónico (1,2 mL, 18 mmol) gota a gota durante 15 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Los volátiles se evaporaron y se adicionó SOCl<sub>2</sub> (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El SOCl<sub>2</sub> en exceso se evaporó y el residuo se trató con agua y hielo y se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró *al vacío* para obtener el cloruro de aril sulfonilo en forma de un aceite amarillento.

10 [0224] Este aceite se trató con una solución de (2-amino-5-clorofenil)-piridina-4-il-metanona (1,2 g, 5 mmol) en 10 mL de piridina y se calentó a 60 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en HCl 3 M (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de la reacción se colocó en un baño de hielo y se neutralizó con solución de NaOH concentrada. El precipitado blanco formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó *al vacío* y se purificó mediante cromatografía flash para producir 320 mg de N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-bencenosulfonamida.

15 [0225] La oxidación de este intermedio con mCPBA según el procedimiento general proporcionó N-[4-cloro-2-(1-oxipiridina-4-carbonil)-fenil]-4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-bencenosulfonamida. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (s, 6 H), 3,58 (s, 2 H), 7,29 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,37 (m, 4 H), 7,53 (m, 2 H), 7,62 (m, 2 H), 7,78 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,23 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 9,51 (s, 1 H). MS: m/z 461,1 (M<sup>+</sup> + 1).

20 **Ejemplo 53: síntesis de N-[4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida**

[0226]

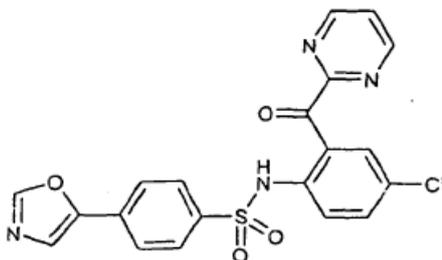


25 [0227] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 102 mg de cloruro de 4-etil-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,94 (t, 3 H, J = 7,6), 2,38 (q, 2 H, J = 15,2 Hz, 7,6 Hz), 6,94 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 7,16 (m, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 7,30 (m, 4 H), 8,60 (b, 2 H), 9,73 (b, 1 H). MS: m/z 401,1 (M<sup>+</sup> + 1).

30

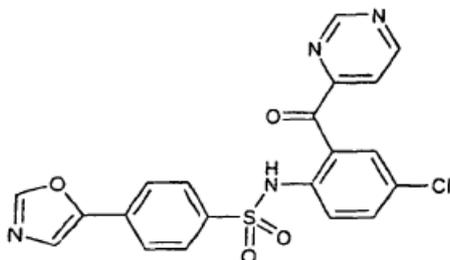
**Ejemplo comparativo 54: síntesis de N-[4-Cloro-2-(pirimidina-2-carbonil)-fenil]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida**

[0228]



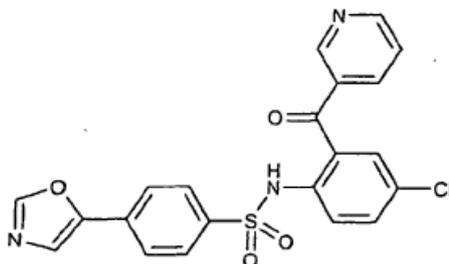
35 [0229] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-Amino-5-clor-fenil)-pirimidin-2-il-metanona y 122 mg de cloruro de 4-oxazol-5-il-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (s, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,64 (m, 2 H), 7,66 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,86 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 8,86 (d, 2 H), 10,63 (s, 1 H). MS: m/z 441,9 (M<sup>+</sup> + 1).

40

**Ejemplo comparativo 55: síntesis de N-[4-cloro-2-(pirimidina-4-carbonil)-fenil]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida****[0230]**

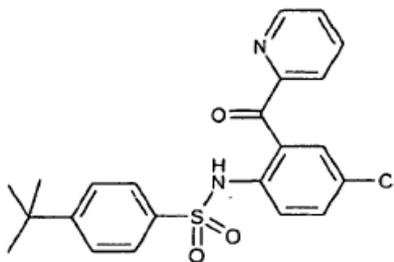
5 **[0231]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-pirimidin-4-il-metanona y 122 mg de cloruro de 4-oxazol-5-il-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, COCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (s, 1 H), 7,53 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,62 (m, 2 H), 7,75 (m, 2 H), 7,80 (m, 3 H), 7,98 (s, 1 H), 8,99 (d, 1 H, J = 5,2 Hz), 9,25 (b, 1 H), 10,29 (b, 1 H). MS: m/z 441,9 (M<sup>+</sup> + 1).

10

**Ejemplo comparativo 56: síntesis de N-[4-Cloro-2-(piridina-3-carbonil)-fenil]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida****[0232]**

15 **[0233]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-piridin-3-il-metanona y 122 mg de cloruro de 4-oxazol-5-il-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,23 (m, 2 H), 7,42-7,47 (m, 3 H), 7,58-7,62 (m, 3 H), 7,71 (dt, 1 H, J = 7,6 Hz, 2,0 Hz), 7,88 (s, 1 H), 8,45 (b, 1 H), 8,58 (bd, 1 H, J = 3,6 Hz), 9,67 (s, 1 H). MS: m/z 458,1 (M<sup>+</sup> + 1).

20

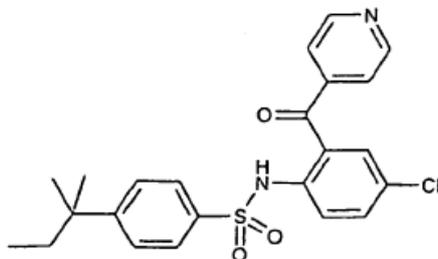
**Ejemplo comparativo 57: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(piridina-2-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida****[0234]**

25 **[0235]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-piridin-2-il-metanona y 116 mg de cloruro de 4-tert-Butil-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (s, 9 H), 7,34-7,38 (m, 2 H), 7,47 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,60 (m, 1 H), 7,65-7,68 (m, 4 H), 7,85 (d, 1 H, J = 8 Hz), 8,00 (td, 1 H, J = 7,6 Hz, 2 Hz), 8,71 (bd, 1 H, J = 4,8 Hz). MS: m/z 429,9 (M<sup>+</sup> + 1).

30

**Ejemplo 58: síntesis de N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-(1,1-dimetil-propil)-bencenosulfonamida**

[0236]

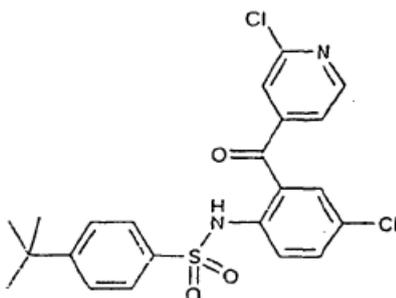


5 [0237] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 123 mg de cloruro de 4-(1,1-dimetil-propil)-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,59 (t, 3 H, J = 7,2 Hz), 1,23 (s, 6 H), 1,61 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 7,28 (d, 1 H, J = 2,8 Hz), 7,36 (m, 2 H), 7,53 (m, 3 H), 7,67-7,74 (m, 3 H), 8,84 (m, 2 H), 10,14 (s, 1 H). MS: m/z 443,9 (M<sup>+</sup> + 1).

10

**Ejemplo 58: síntesis de 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(2-cloro-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0238]

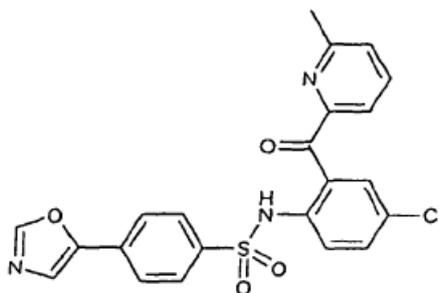


15 [0239] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 133 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-cloro-piridin-4-il)-metanona y 116 mg de cloruro de 4-tert-Butil-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (s, 9 H), 7,18 (dd, 5,2 Hz, 1,6 Hz), 7,25 (m, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,41 (d, 2 H, J = 6,4 Hz), 7,54 (dd, 1 H, J = 9,2 Hz, 2,4 Hz), 7,67 (m, 2 H), 7,77 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,55 (d, 1 H, J = 5,2 Hz), 10,09 (s, 1 H). MS: m/z 463,0 (M<sup>+</sup> + 1).

20

**Ejemplo comparativo 60: síntesis de N-[4-Cloro-4-(6-metil-piridina-2-carbonil)-fenil]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida**

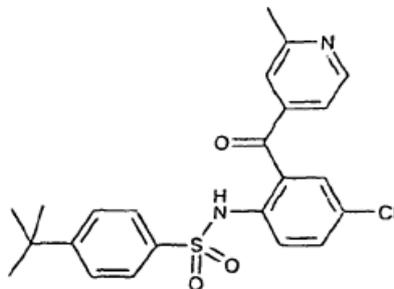
[0240]



25 [0241] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 123 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-metil-piridin-2-il)-metanona y 122 mg de cloruro de 4-oxazol-5-il-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,67 (s, 3 H), 7,46-7,50 (m, 4 H), 7,61-7,70 (m, 4 H), 7,65 (m, 2 H), 7,94-8,00 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H). MS: m/z 454,0 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo 61: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0242]

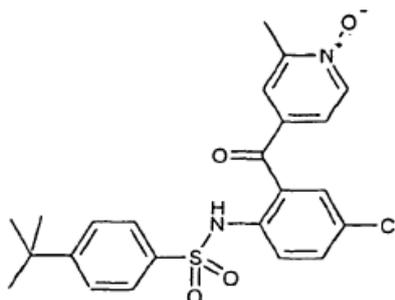


- 5 [0243] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 123 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridini-4-il)-metanona y 116 mg de cloruro de 4-tert-Butil-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (s, 9 H), 2,53 (s, 3 H), 7,29 (d, 1 H, J = 2,8 Hz), 7,45-7,55 (m, 3 H), 7,67 (m, 2 H), 7,83 (m, 2 H), 8,03 (s, 1 h), 8,81 (d, 1 H, J = 5,6 Hz), 10,10 (s, 1 H). MS: m/z 443,9 (M<sup>+</sup> + 1).

10

**Ejemplo 62: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

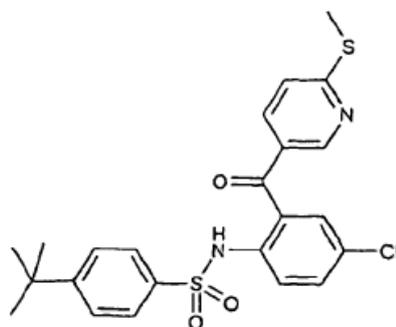
[0244]



- 15 [0245] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general por oxidación, con *m*CPBA, de 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (s, 9 H), 2,63 (s, 3 H), 7,29 (d, 1 H, J = 2,8 Hz), 7,50-7,57 (m, 3 H), 7,67 (m, 2 H), 7,87 (m, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 8,89 (d, 1 H, J = 5,6 Hz), 10,31 (s, 1 H). MS:m/z 459,0 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo comparativo 63: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(6-metilsulfanil-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0246]

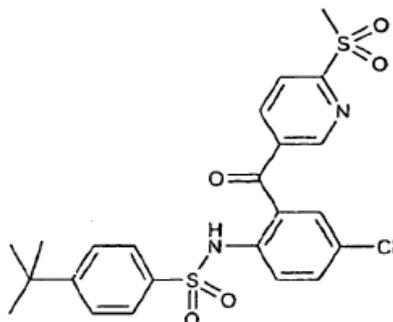


- 25 [0247] Se disolvió 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(6-cloro-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (231 mg, 0,5 mmol) en THF seco (5 mL) y el mismo se trató con tiometóxido sódico (175 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se calentó a 70 ° C durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en agua (5 mL) y el producto se precipitó mediante la adición gota a gota de HCl 3 M y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,19 (s, 9 H), 2,60 (s, 3 H), 7,21-7,28 (m, 3

H), 7,31 (m, 1 H), 7,50-7,54 (m, 3 H), 7,65 (dd, 1 H, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 7,78 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,19 (m, 1 H), 9,62 (s, 1 H), MS: m/z 476,0 ( $M^+ + 1$ ).

5 **Ejemplo comparativo 64: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(6-metanosulfonyl-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0248]

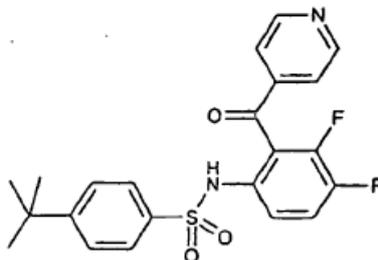


10 **[0249]** 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(6-metilsulfanil-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (48 mg, 0,1 mmol) y mCPBA (35 mg, 0,2 mmol) se disolvieron en DCM (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 (s, 9 H), 3,30 (s, 3 H), 7,27 (m, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,56 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,66 (m, 2 H), 7,80 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,04 (dd, 1 H, J = 8 Hz, 2 H), 8,18 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 8,61 (m, 1 H), 10,00 (s, 1 H). MS: m/z 508,0 ( $M^+ + 1$ ).

15

**Ejemplo comparativo 65: síntesis de 4-tert-Butil-N-[3,4-difluoro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0250]

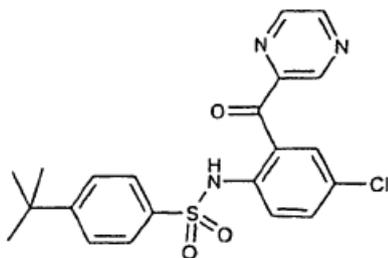


20 **[0251]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 117 mg de (6-Amino-2,3-difluoro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 116 mg de cloruro de 4-tert-Butil-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22 (s, 9 H), 7,31 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,40-7,47 (m, 3 H), 7,55 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,59 (m, 1 H), 8,69 (b, 1 H), 8,82 (d, 2 H, J = 6,0 Hz). MS: m/z 431,0 ( $M^+ + 1$ ).

25

**Ejemplo comparativo 66: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(piracina-2-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

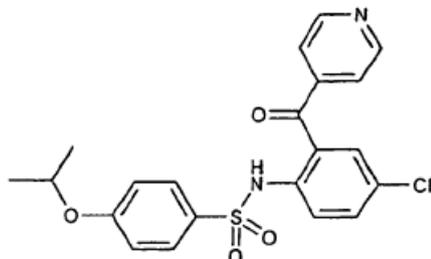
[0252]



30 **[0253]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 117 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-piracina-2-il-metanona y 116 mg de cloruro de 4-tert-butyl-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,24 (s, 9 H), 7,38 (dm, 2 H, J = 6,8 Hz), 7,50 (dd, 1 H, J = 9,2 Hz, 1,6 Hz), 7,70 (m, 2 H), 7,76 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 8,62 (m, 1 H), 8,77 (m, 1 H), 9,06 (m, 1 H), 10,37 (s, 1 H). MS: m/z 430,0 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 67: síntesis de N-[4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida**

[0254]

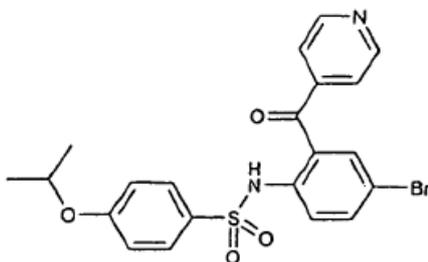


5 [0255] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 116 mg de (2-Amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y 117 mg de cloruro de 4-isopropoxi-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,01 (d, 6 H, J = 5,6 Hz), 4,27 (m, 1 H), 6,51 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,87 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,15-7,25 (m, 4 H), 7,60 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 8,64 (d, 2 H, J = 6 Hz), 9,60 (s, 1 H). MS: m/z 431,9 (M<sup>+</sup> + 1).

10

**Ejemplo comparativo 68: síntesis de N-[4-Bromo-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida**

[0256]

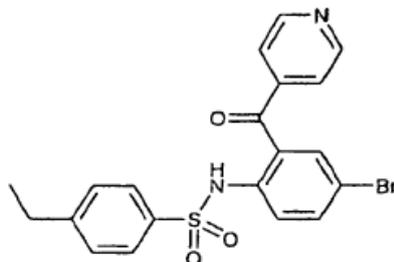


15 [0257] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 138 mg de (2-Amino-5-bromo-fenil)-piridin-4-il-metanona y 117 mg de cloruro de 4-isopropoxi-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,31 (d, 6 H, J = 6 Hz), 4,49 (q, 1 H, J = 6,0 Hz), 6,73 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 7,39 (m, 3 H), 7,63-7,70 (m, 4 H), 8,82 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 9,99 (s, 1 H). MS: m/z 476,0 (M<sup>+</sup> + 1).

20

**Ejemplo comparativo 69: síntesis de N-[4-Bromo-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida**

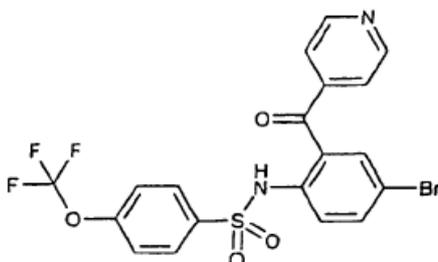
[0258]



25 [0259] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 138 mg de (2-Amino-5-bromo-fenil)-piridin-4-il-metanona y 102 mg de cloruro de 4-etil-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,19 (t, 3 H, J = 7,6 Hz), 2,62 (q, 2 H, J = 7,6 Hz), 7,20 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,38 (m, 3 H), 7,65-7,72 (m, 4 H), 8,81 (d, 2 H, 6,4 Hz), 10,06 (s, 1 H). MS: m/z 446,0 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo comparativo 70: síntesis de N-[4-Bromo-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida**

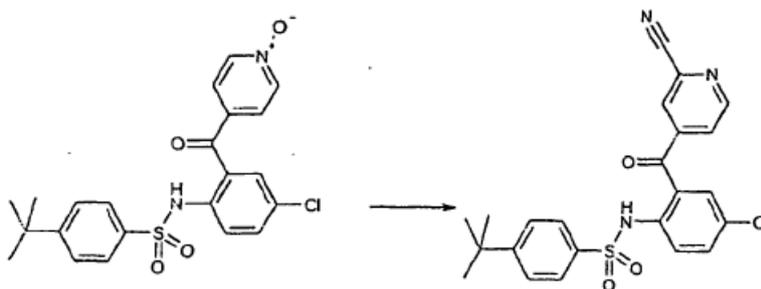
5 [0260]



10 [0261] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 138 mg de (2-Amino-5-bromo-fenil)-piridin-4-il-metanona y 130 mg de cloruro de 4-trifluorometoxi-bencenosulfonilo.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23 (d, 2 H,  $J = 8,0$  Hz), 7,45 (m, 3 H), 7,71 (m, 2 H), 7,85 (d, 2 H,  $J = 8,8$  Hz), 8,85 (d, 2 H,  $J = 6,4$  Hz), 10,23 (s, 1 H). MS:  $m/z$  502,9 ( $M^+ + 1$ ).

**15 Ejemplo 71: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-ciano-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

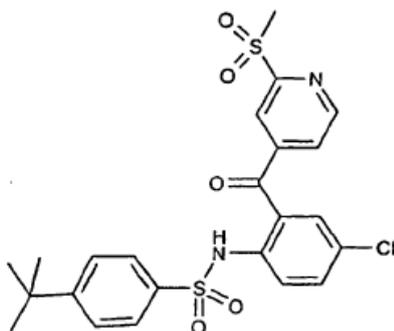
[0262]



20 [0263] Sulfato de dimetilo (126 mg, 1 mmol) y 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (445 mg, 1 mmol) se disolvieron en THF seco (5 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 60 °C durante dos horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, a la solución se le adicionó solución de KCN acuosa (5 mL) al 25 % (peso/volumen) y la mezcla se agitó durante 16 h. El disolvente se evaporó *al vacío* y el producto se purificó por HPLC.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27 (s, 9 H), 7,22 (d, 1 H,  $J = 2,0$  Hz), 7,41-7,47 (m, 3 H), 7,56 (dd, 1 H,  $J = 2,4$  Hz), 7,69 (m, 3 H), 7,79 (d, 1 H,  $J = 9,2$  Hz), 8,87 (d, 1 H,  $J = 5,2$  Hz), 10,06 (s, 1 H). MS:  $m/z$  454,0 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 72: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-metanosulfonil-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

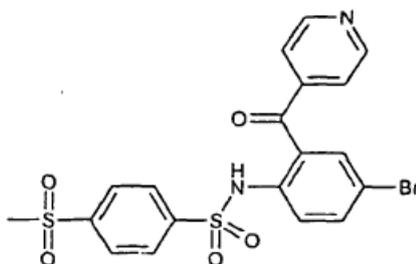
30 [0264]



5 [0265] Se disolvió 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-cloro-piridina-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (232 mg, 0,5 mmol) en THF seco (5 mL) y la misma se trató con tiometóxido sódico (175 mg, 2,5 mmol), y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en agua (5 mL) y el producto se precipitó mediante la adición  
 10 gota a gota de HCl 3 M. El precipitado se recogió por filtración, se disolvió en DCM (10 mL) y se trató con *m*CPBA (172 mg, 1 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 16 h, la solución de DCM se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (10 mL). La capa orgánica se lavó con agua, se secó y el disolvente se evaporó. El producto se purificó por HPLC para proporcionar un polvo blanco después de la liofilización. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28 (s, 9 H), 3,30 (s, 3 H), 7,24 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,45 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,48 (m, 1 H), 7,54 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,74 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,78 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,87 (d, 1 H, J = 5,2 Hz), 10,23 (s, 1 H). MS: m/z 507,0 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo comparativo 73: síntesis de N-[4-Bromo-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonyl-bencenosulfonamida**

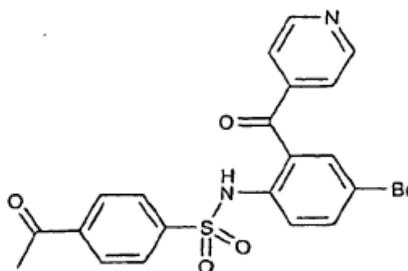
15 [0266]



20 [0267] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 138 mg de (2-Amino-5-bromo-fenil)-fenil-metanona y 127 mg de cloruro de 4-Metanosulfonyl-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,07 (s, 3 H), 7,45 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,49 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 7,15 (m, 3 H), 8,00 (s, 4 H), 8,89 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 10,32 (b, 1 H). MS: m/z 496,9,0 (M<sup>+</sup> + 1).

25 **Ejemplo comparativo 74: síntesis de 4-Acetil-N-[4-bromo-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0268]

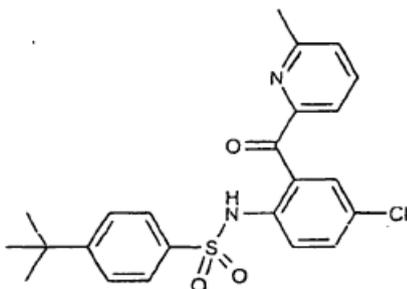


30 [0269] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando 138 mg de (2-Amino-5-bromo-fenil)-fenil-metanona y 109 mg de cloruro de 4-acetil-bencenosulfonilo. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,59 (s, 3 H), 7,44 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,56 (d, 2 H, J = 6,4 Hz), 7,64-7,71 (m, 2 H), 7,90 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,97 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 8,88 (d, 2 H, J = 6,4 Hz), 10,24 (b, 1 H). MS: m/z 459,8 (M<sup>+</sup> + 1).

35

**Ejemplo comparativo 75: síntesis de 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(6-metil-piridina-2-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0270]

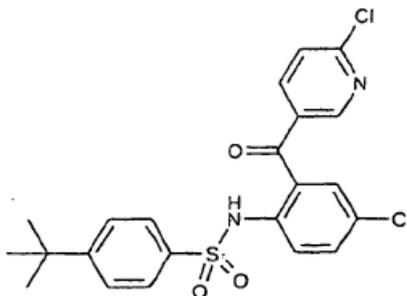


5 [0271] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-metil-piridin-2-il)-metanona y cloruro de 4-tert-Butil-bencenosulfonilo y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H-NMR: δ 1,29 (s, 9 H), 2,94 (s, 3 H), 7,42-7,46 (m, 3 H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,0 hz, 1 H), 8,1 (bs, 1 H). MS: M/z 443,1 (M<sup>+</sup> + 1).

10

**Ejemplo comparativo 76: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(6-cloro-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0272]

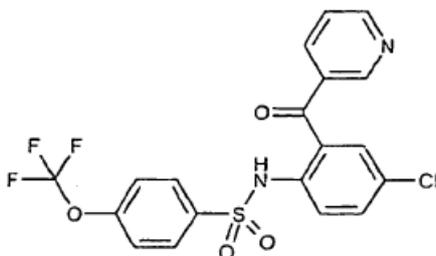


15 [0273] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-cloro-piridin-3-il)-metanona y cloruro de 4-tert-butil-bencenosulfonilo y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H-NMR: δ 1,21 (s, 9 H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,52 & 7,55 (dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,79 (m, 3 H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,73 (s, 1 H). MS: M/z 463,0 (M<sup>+</sup> + 1).

20

**Ejemplo comparativo 77: síntesis de N-[4-Cloro-2-(piridina-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida**

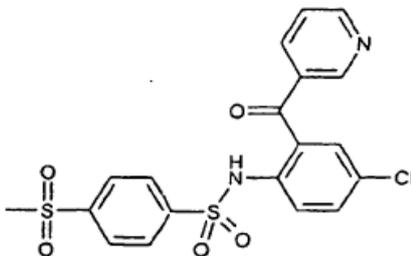
[0274]



25 [0275] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-3-il-metanona y cloruro de 4-Trifluorometoxi-bencenosulfonilo y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H-NMR: δ 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,58-7,61 (m, 3 H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,03-8,05 (m, 1 H), 8,74 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,79 & 8,80 (dd, J = 6,0 Hz, 1,6 Hz, 1 H), 9,73 (s, 1 H). MS: M/z 456,9 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo comparativo 78: síntesis de N-[4-Cloro-2-(piridina-3-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonyl-bencenosulfonamida**

[0276]

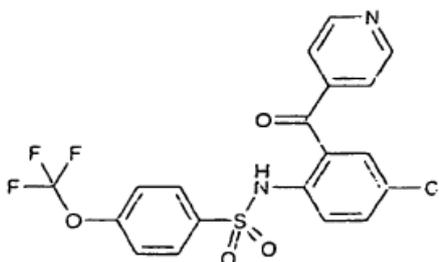


5 [0277] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-3-il-metanona y cloruro de 4-Metanosulfonyl-bencenosulfonyl y se purificó por HPLC.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,01 (s, 3 H), 7,36-7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,54 & 7,57 (dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 7,70-7,73 (m, 1 H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,90 (m, 4 H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,80 & 8,82 (dd, J = 4,8 Hz, 1,6 Hz, 1 H), 9,98 (s, 1 H). MS: M/z 450,9 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

10

**Ejemplo 79: síntesis de N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida**

[0278]

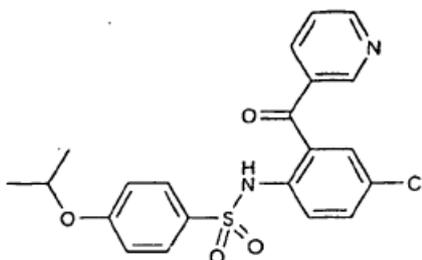


15 [0279] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y cloruro de 4-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl y se purificó por HPLC.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,49-7,61 (m, 4 H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 10,26 (s, 1 H). MS: M/z 456,9 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

20

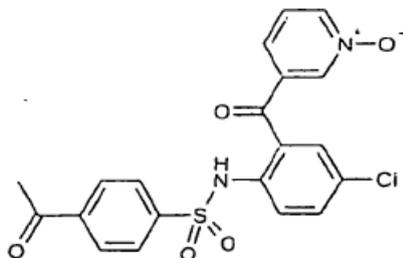
**Ejemplo comparativo 80: síntesis de N-[4-Cloro-2-(piridina-3-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida**

[0280]



25 [0281] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-3-il-metanona y cloruro de 4-isopropoxi-bencenosulfonyl y se purificó por HPLC.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,19 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 4,35-4,38 (m, 1 H), 6,63 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,24 (m, 2 H), 7,35-7,38 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,45-7,49 (m, 2 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,70-7,73 (m, 1 H), 8,51 (bs, 1 H), 8,68 (bs, 1 H), MS: M/z = 431,0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

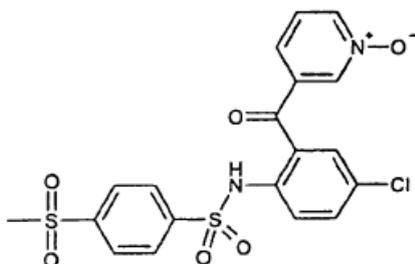
30

**Ejemplo comparativo 81: síntesis de 4-Acetil-N-[4-cloro-2-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida****[0282]**

5 **[0283]** El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de 4-Acetil-N-[4-cloro-2-(piridina-3-carboinl)-fenil]-bencenosulfonamida según el procedimiento general.

**Ejemplo comparativo 82: síntesis de N-[4-Cloro-2-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonyl-bencenosulfonamida**

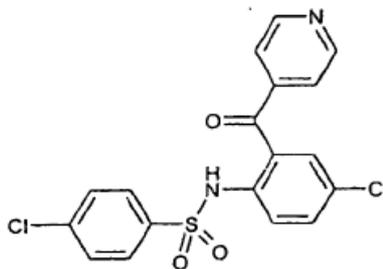
10

**[0284]**

15 **[0285]** El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de 4-metanosulfonyl-N-[4-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida según el procedimiento general.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3,27 (s, 3 H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,47 & 7,49 (dd, J = 8,0 Hz, 1,2 Hz, 1 H), 7,51-7,55 (m, 1 H), 7,56 & 7,58 (dd, J = 8,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,41 & 8,42 (dd, J = 6,8 Hz, 1,2 Hz, 1 H), 10,46 (s, 1 H). MS: M/z 467,0 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 83: síntesis de 4-Cloro-N-[4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

20

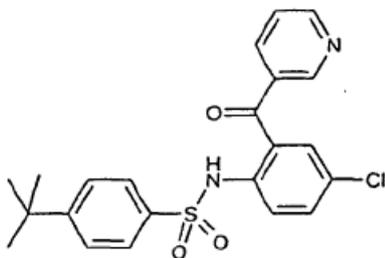
**[0286]**

25 **[0287]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-4-il-metanona y cloruro de 4-cloro-bencenosulfonyl y se purificó por HPLC.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,20 (dd, 2 H, J = 4,4 Hz, 2,0), 7,31 (m, 2 H), 7,53 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,65 (m, 2 H), 7,76 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,79 (dd, 2 H, J = 4,4 Hz, 1,6 Hz), 10,00 (s, 1 H). MS: m/z 407,1 ( $M^+ + 1$ ).

30

**Ejemplo comparativo 84: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

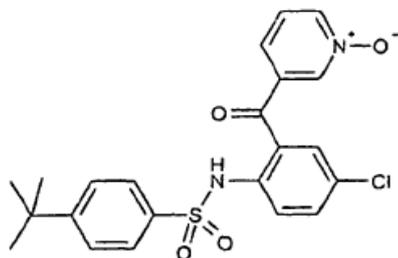
[0288]



- 5 [0289] A (2-amino-5-cloro-fenil)-piridin-3-il-metanona (150 mg, 0,64 mmol) disuelta en 750 uL de piridina se le adicionó cloruro de 4-tert-butilbencenosulfonilo (225 mg, 0,97 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con 1,0 mL de H<sub>2</sub>O y el precipitado formado se recogió por filtración al vacío. El producto crudo se recristalizó a partir de EtOAc/hexano produciendo 190 mg de compuesto puro del título. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,87 (s, 1 H), 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,52 (dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 7,6 Hz, 4,8 Hz, 1 H), 7,33-7,31 (m, 3 H), 1,22 (s, 9 H). MS: m/z = 429,0 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo comparativo 85: Síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

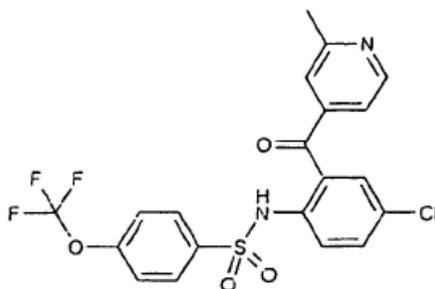
15 [0290]



- 20 [0291] El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de 4-tert-Butil-N-(4-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-fenil)-bencenosulfonamida según el procedimiento general y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,71 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 7,71-7,66 (m, 4 H) 7,61-7,53 (m, 2 H) 7,44-7,38 (m, 3 H) 1,28 (s, 9 H). MS(ES) m/z = 445,0 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo 86: síntesis de N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida**

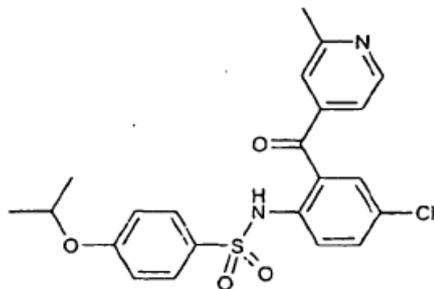
[0292]



- 30 [0293] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-4-il)-metanona y cloruro de 4-trifluorometoxi-bencenosulfonilo y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,0,17 (s, 1 H) 8,63 (d, J = 4 Hz, 1 H) 7,78 (m, 3 H) 7,51 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,97 (d, J = 4 Hz, 2 H) 2,64 (s, 3 H). MS (ES) m/z = 471,0 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo 87: síntesis de N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida**

[0294]

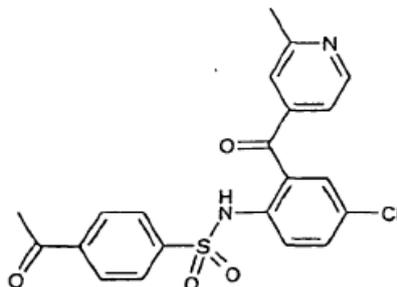


5 [0295] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-4-il)-metanona y cloruro de 4-isopropoxi-bencenosulfonilo y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,94 (s, 1 H) 8,61 (d, J = 5, Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 8,8, 1 H) 7,61 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 11 Hz, 2 Hz, 2 H) 7,27 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 6,96 (d, J = 4 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 4,47 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 1,27 (s, 6 H). MS (ES) m/z = 445,0 (M<sup>+</sup> + 1).

10

**Ejemplo 88: síntesis de 4-Acetil-N-[4-cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0296]

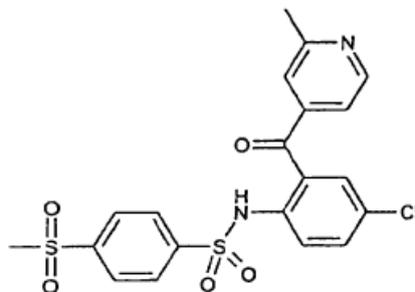


15 [0297] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-4-il)-metanona y cloruro de 4-acetil-bencenosulfonilo y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1 H) 7,67- 7,25 (m, 5 H) 7,20-6,85 (m, 4 H) 2,52 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H). MS: (ES) m/z = 429,0 (M<sup>+</sup> + 1).

15

**Ejemplo 89: síntesis de N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida**

[0298]

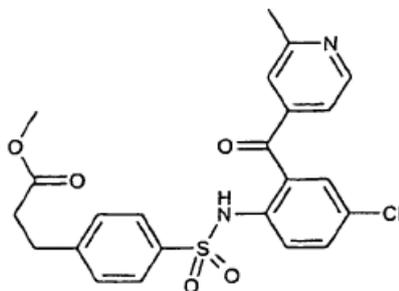


20

25 [0299] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-4-il)-metanona y cloruro de 4-metanosulfonil-bencenosulfonilo y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,38 (s, 1 H) 8,64 (s 1 H) 7,95 (s, 4 H) 7,72 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 3,04 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H). MS: (ES) m/z = 464,9 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo 90: síntesis de éster metílico de ácido 3-[4-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenilsulfamoil]-fenil]-propiónico**

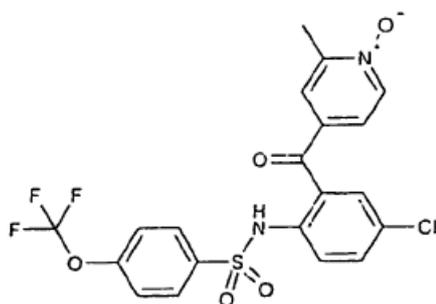
[0300]



5 [0301] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-4-il)-metanona y éster metílico de ácido 3-(4-cloro-sulfonil-fenil)-propiónico y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,13 (s, 1 H) 8,62 (d, J = 4,8 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,49 (dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 12 Hz, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 6,95 (d, J = 4,8 Hz, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 2,90 (t, J = 8 Hz, 2 H) 2,63 (s, 3 H) 2,56 (t, J = 8 Hz, 2 H). MS: m/z = 473,0 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo 91: síntesis de N-[4-Cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida**

15 [0302]

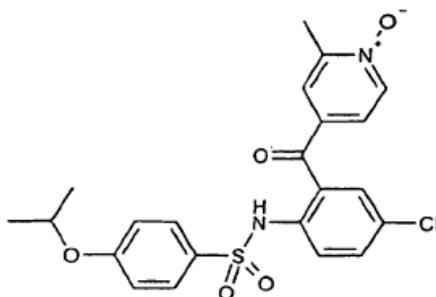


20 [0303] El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida según el procedimiento general y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,66 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,89 (d, 2 H, J = 8,4 Hz) 7,85 (s, 1 H) 7,81 (d, 2 H, J = 8,4 Hz) 7,73 (d, 1 H, J = 8,8 Hz) 7,54 (dd, 1 H, J = 12 Hz, 2 Hz) 7,36 (t, 1 H, J = 5,6 Hz, 3,2 Hz) 7,24-7,19 (m, 1 H) 2,55 (s, 3 H). MS (ES) m/z = 486,9 (M<sup>+</sup> + 1).

25

**Ejemplo 92: síntesis de N-[4-Cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida**

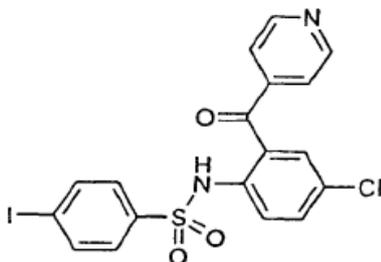
[0304]



30 [0305] El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida según el procedimiento general y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,39 (s, 1 H) 8,32 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 11,2, 1 H) 7,57-7,52 (m, 3 H) 7,36 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 7,2 Hz, 2,8 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 7,2 Hz, 2 H) 4,46 (p, J = 6,0 Hz, 1 H) 2,57 (s, 3 H) 1,29 (d, J = 5,6 Hz, 6 H). MS (ES) m/z = 461,0 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo 93: síntesis de N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-yodo-bencenosulfonamida**

[0306]



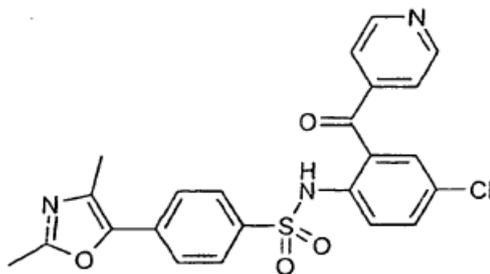
5 [0307] A una mezcla agitada magnéticamente del precursor aminocetona (2,32 g, 10,0 mmol) en piridina seca (20 mL) se le adicionó una solución de cloruro de pipsilo (4,78 g, 15,8 mmol) en tolueno (20 mL) bajo nitrógeno seco. La adición se realizó durante un periodo de 2 h. La reacción se agitó durante la noche a 50 °C, y a continuación se añadió cloruro de pipsilo adicional (850 mg), en forma de una solución en tolueno. Después de 6 h, la reacción se concentró y el residuo fue captado en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y a continuación la mezcla se filtró. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar material cristalino.

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,95 (br s, 1 H, NH), 8,82 (dm, 2 H, J = 5,2 Hz), 7,76 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,54 (dm, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz), 7,41 (dm, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,30 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 7,19 (dm, 2 H, J = 5,2 Hz). MS: m/z 499 (M+1).

**Ejemplo 94: síntesis de N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida**

15

[0308]



20 [0309] Se adicionó ácido trifluorometanosulfónico (4,5 mmol) a una solución agitada de diacetato de yodobenceno (0,39 g, 1,2 mmol) en acetonitrilo (10 mL), y el mismo se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta reacción se le adicionó propiofenona (1,0 mmol), y la reacción se sometió a reflujo durante 2,5 h. Después de completar la reacción, según se valoró por TLC, se evaporó el acetonitrilo en exceso y el producto crudo se extrajo en diclorometano (3 x 40 mL). A continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso (2 x 50 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido ceroso de color ámbar oscuro. El producto se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo-hexano (5:95, 10:90) para proporcionar un sólido cristalino.

30 [0310] Se trató 2,4-dimetil-5-feniloxazol (53 mg, 0,31 mmol) con ácido clorosulfónico (3,0 equivalentes) en diclorometano seco (8 mL) a 0 °C. La solución se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se monitorizó mediante LC/MS para comprobar la finalización de la reacción, a continuación la reacción se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró.

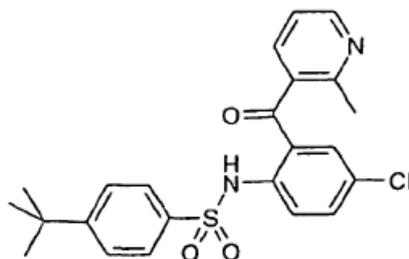
35 [0311] El residuo se trató con cloruro de tionilo (2 equivalentes) en diclorometano seco (5 mL). El producto deseado se aisló por concentración de la mezcla de la reacción para proporcionar cloruro de 4-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)bencenosulfonilo, el cual se usó inmediatamente en la siguiente etapa: espectro de masas m/z 272 (M + 1);

40 [0312] A una solución agitada magnéticamente de la aminocetona (1,62 g, 7,0 mmol) en piridina seca (30 mL) se le adicionó gota a gota una solución del cloruro de sulfonilo en 1,0 mL de diclorometano y la reacción ligeramente turbia se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con HCl 3 M frío, seguido por un lavado con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, y a continuación se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un sólido ceroso amarillo pálido. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y el material puro se liofilizó para proporcionar el producto deseado. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (br s, 2H), 7,69 (dm, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,65 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,46 (dm, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,43 (dm, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,36

(ddd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz, J = 0,7 Hz), 7,24 (2 H, con oscuraciones), 7,15 (br s, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H). MS: m/z 468 (M + 1).

5 **Ejemplo comparativo 95: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

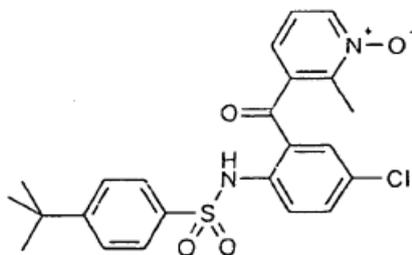
[0313]



10 [0314] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-3-il)-metanona (243 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 4-tert-Butil-bencenosulfonilo (232 mg, 1,0 mmol) y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,71 (br s, 1 H, NH), 8,63 (dd, 1 H, J = 5,1 Hz, J = 1,6 Hz), 7,83 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,73 (dm, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,49 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz), 7,43 (dm, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,27 (dd, 1 H, J = 9,5 Hz, J = 1,8 Hz), 7,18 (dd, 1 H, J = 7,7 Hz, J = 4,8 Hz), 7,13 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 2,29 (s, 3 H), 1,29 (s, 9 H). MS: m/z 443 (M + 1).

**Ejemplo comparativo 96: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

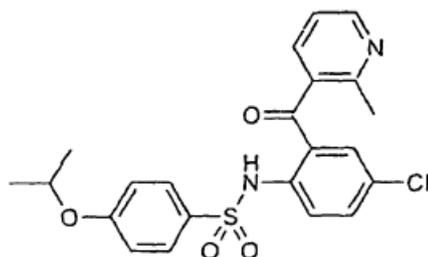
20 [0315]



25 [0316] El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida según el procedimiento general. <sup>1</sup>H NMR (COCl<sub>2</sub>) δ 10,71 (br s, 1 H, NH), 8,62 (dm, 1 H, J = 5,9 Hz), 7,81 (d, 1 H, J = 9,1 Hz), 7,78 (dm, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,54 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz), 7,48 (dm, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,44 (m, 2 H), 7,18 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 2,32 (s, 3 H), 1,32 (s, 9 H). MS: m/z 459 (M + 1).

30 **Ejemplo comparativo 97: síntesis de N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida**

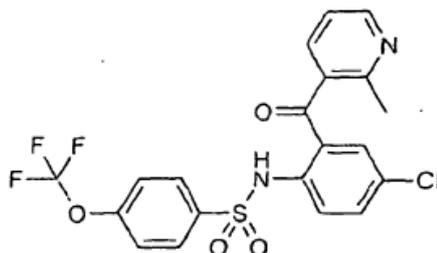
[0317]



[0318] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-encenosulfonamidas descritas previamente usando (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-3-il)-metanona y cloruro de 4-isopropoxi-bencenosulfonilo y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,63 (brs, 1H, NH), 8,63 (dd, 1H, J = 4,8 Hz, J = 1,8 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 2,2 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1,8 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 4,8 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,55 (septeto, 1H, J = 6 Hz), 2,35 (s, 3H), 1,35 (d, 3H, J = 6 Hz). MS: m/z 445 (M +1).

**Ejemplo comparativo 98: síntesis de N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida**

[0319]

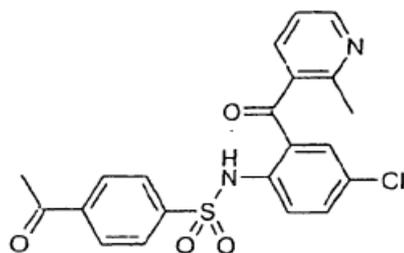


[0320] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-3-il)-metanona y cloruro de 4-trifluorometoxi-bencenosulfonilo y se purificó por HPLC.

[0321] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,76 (br s, 1 H, NH), 8,65 (dd, 1 H, J = 4,8 Hz, J = 2,0 Hz), 7,88 (dm, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,80 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,52 (dd, 1 H, J = 9,0 Hz, J = 2,2 Hz), 7,1-7,3 (m, 4 H), 7,18 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 2,35 (s, 3 H). MS: m/z 471 (M +1).

**Ejemplo comparativo 99: síntesis de 4-Acetil-N-[4-cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

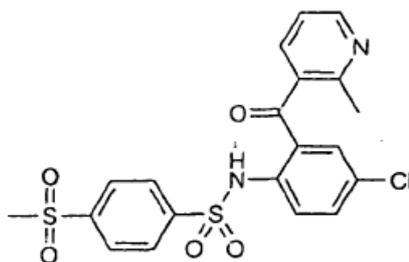
[0322]



[0323] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-3-il)-metanona y cloruro de 4-acetil-bencenosulfonilo y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,79 (br s, 1 H, NH), 8,65 (dd, 1 H, J = 4,8 Hz, J = 1,8 Hz), 7,98 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,92 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,79 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,50 (dd, 1 H, J = 9,0 Hz, J = 2,2 Hz), 7,22 (dd, 1 H, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz), 7,15 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H). MS: m/z 429 (M +1).

**Ejemplo comparativo 100: síntesis de N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida**

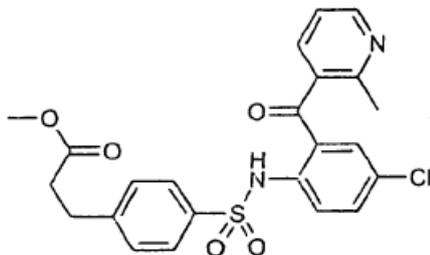
[0324]



[0325] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-3-il)-metanona y cloruro de 4-metanosulfonil-bencenosulfonilo y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,86 (br s, 1, NH), 8,65 (dd, 1 H, J = 4,8 Hz, J = 1,8 Hz), 8,02 (m, 4 H), 7,78 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,53 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz), 7,1-7,3 (m, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H). MS: m/z 465 (M + 1).

**Ejemplo comparativo 101: síntesis de éster metílico de ácido 3-{4-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenilsulfamoil]-fenil}-propiónico**

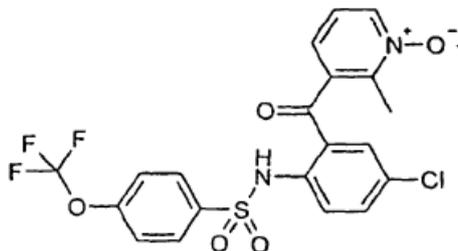
[0326]



[0327] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-3-il)-metanona y éster metílico de ácido 3-(4-cloro-sulfonil-fenil)-propiónico y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,75 (br s, 1 H, NH), 8,64 (dm, 1 H, J = 4,8 Hz), 7,79 (dd, 1 H, J = 9,2 Hz, J = 1,1 Hz), 7,75 (d, 2 H, J = 7,3 Hz), 7,49 (dm, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,1-7,3 (m, 5 H), 3,65 (s, 3 H), 2,97 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,61 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,35 (s, 3 H). MS: m/z 473 (M + 1).

**Ejemplo comparativo 102: síntesis de N-[4-Cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida**

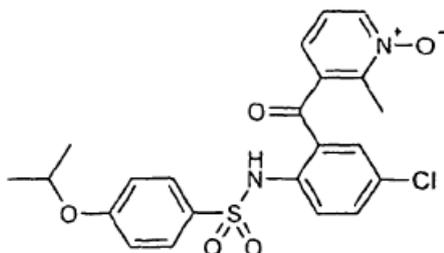
[0328]



[0329] El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida según el procedimiento general. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,68 (br s, 1 H, NH), 8,54 (dm, 1 H, J = 6,6 Hz), 7,92 (dm, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,78 (d, 1, J = 8,8 Hz), 7,56 (dd, 1, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz), 7,45-7,15 (m, 4), 7,18 (d, 1, J = 2,6 Hz), 2,33 (s, 3 H). MS: m/z 487 (M + 1).

**Ejemplo comparativo 103: síntesis de N-[4-Cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida**

[0330]

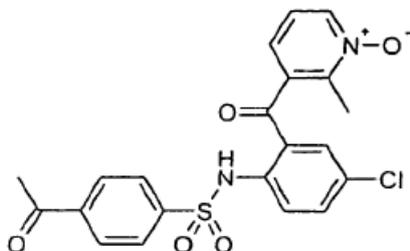


[0331] El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida según el procedimiento general. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,56 (br s, 1 H, NH), 8,56 (dm, 1 H, J = 6,6 Hz), 7,79 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,75 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,53 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz),

7,39 (t, 1 H, J = 7,2 Hz), 7,21 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,17 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 6,87 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 4,58 (septeto, 1 H, J = 6 Hz), 2,32 (s, 3 H), 1,35 (d, 3 H, J = 6 Hz). MS: m/z 461 (M +1).

5 **Ejemplo comparativo 104: síntesis de 4-Acetil-N-[4-cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

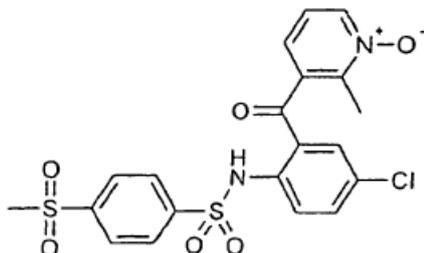
[0332]



10 **[0333]** El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de 4-Acetil-N-[4-cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida según el procedimiento general.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10,7 (br s, 1 H, NH), 8,54 (d, 1 H, J = 6,6 Hz), 8,02 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,95 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,76 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,54 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz), 7,33 (m, 1 H), 7,22 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 7,16 (dm, 1 H, J = 7,7 Hz), 2,62 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H). MS: m/z 445 (M +1).

15 **Ejemplo comparativo 105: síntesis de N-[4-Cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonyl-bencenosulfonamida**

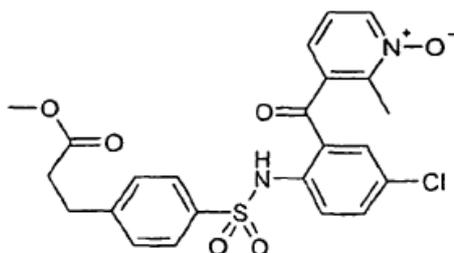
[0334]



20 **[0335]** El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonyl-bencenosulfonamida según el procedimiento general.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10,78 (br s, 1 H, NH), 8,38 (dm, 1 H, J = 6,6 Hz), 8,05 (s, 4 H), 7,76 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,55 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,22 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,76 (dm, 1 H, J = 7,7 Hz), 3,09 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H). MS: m/z 481 (M+1).

25 **Ejemplo comparativo 106: síntesis de éster metílico de ácido 3-{4-[4-Cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenilsulfamoil]-fenil}-propiónico**

[0336]

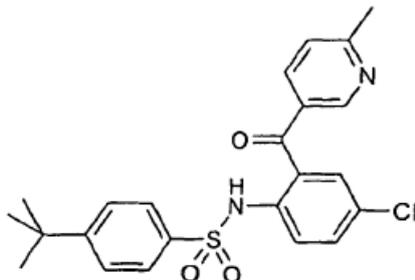


30 **[0337]** El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de éster metílico de ácido 3-{4-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-fenilsulfamoil]-fenil}-propiónico según el procedimiento general.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10,66 (br s, 1 H, NH), 8,54 (dm, 1 H, J = 6,2 Hz), 7,78 (m, 3 H), 7,52 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz), 7,39 (t, 1 H, J = 7,2 Hz),

7,31 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,18 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 2,99 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,64 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,31 (s, 3 H). MS: m/z 489 (M +1).

5 **Ejemplo comparativo 107: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(6-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0338]

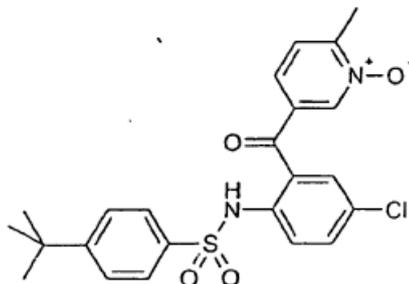


10 **[0339]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-metil-piridin-3-il)-metanona y cloruro de 4-tert-butil-bencenosulfonilo, y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ9,77 (br s, 1 H, NH), 8,40 (dm, 1 H, J = 1,8 Hz), 7,77 (dm, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,71 (dd, 1 H, J = 8,1 Hz, J = 2,2 Hz), 7,58 (dm, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,50 (dd, 1 H, J = 9,0 Hz, J = 2,4 Hz), 7,32 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,29 (dm, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,23 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 2,63 (s, 3 H), 1,20 (s, 9 H). MS: m/z 443 (M +1).

15

**Ejemplo comparativo 108: síntesis de 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(6-metil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

20 **[0340]**

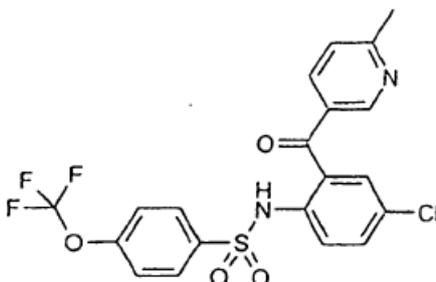


**[0341]** El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(6-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida según el procedimiento general. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ9,64 (br s, 1 H, NH), 8,47 (m, 1 H), 7,68 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,66 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,64 (m, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,41 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,40 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 2,69 (s, 3 H), 1,26 (s, 9 H). MS: m/z 459 (M +1).

25

**Ejemplo comparativo 109: síntesis de N-[4-Cloro-2-(6-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida**

**[0342]**

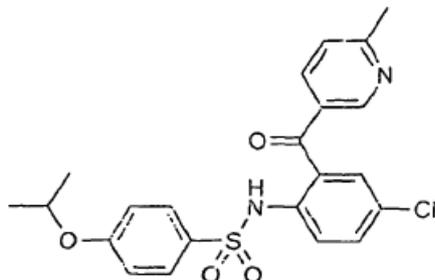


30 **[0343]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-metil-piridin-3-il)-metanona y cloruro de 4-trifluorometil-bencenosulfonilo, y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ9,76 (br s, 1, NH), 8,50 (d, 1 H, J = 2,2 Hz),

7,76 (d, 1 H, J = 8,8), 7,73 (d, 2 H, J = 9,2), 7,66 (dd, 1 H, J = 8,0, J = 2,2), 7,54 (ddm, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz), 7,37 (d, 1 H, J = 2,6), 7,24 (d, 1 H, J = 6 Hz), 7,10 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 2,35 (s, 3). MS: m/z 471 (M +1).

5 **Ejemplo comparativo 110: síntesis de N-[4-Cloro-2-(6-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida**

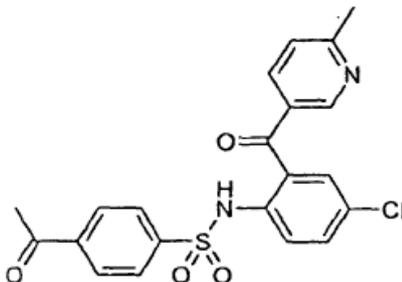
[0344]



10 **[0345]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-metil-piridin-3-il)-metanona y cloruro de 4-isopropoxi-bencenosulfonilo, y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,67 (br s, 1 H, NH), 8,45 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 7,75 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,68 (dd, 1 H, J = 8,0 Hz, J = 2,2 Hz), 7,55 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 7,50 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz), 7,32 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 7,24 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,68 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 4,43 (septeto, 1 H, J = 6 Hz), 2,65 (s, 3H), 1,28 (d, 3 H, J = 6 Hz). MS: m/z 445 (M +1).

**Ejemplo comparativo 111: síntesis de 4-Acetil-N-[4-cloro-2-(6-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

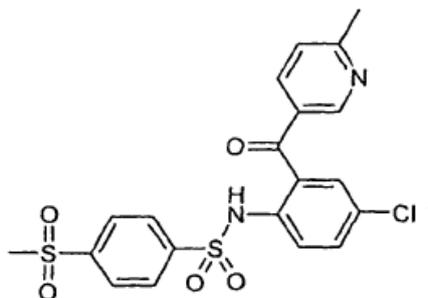
20 [0346]



25 **[0347]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-metil-piridin-3-il)-metanona y cloruro de 4-acetil-bencenosulfonilo, y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,54 (br s, 1, NH), 8,30 (m, 1), 7,77 (d, 2, J = 8,8 Hz), 7,71 (d, 2, J = 8,8 Hz), 7,69 (m, 1), 7,54 (dd, 1, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz), 7,33 (d, 1, J = 2,2 Hz), 7,26 (m, 1), 7,21 (d, 1, J = 8,0 Hz), 2,63 (s, 3), 2,52 (s, 3). MS: m/z 429 (M +1).

**Ejemplo comparativo 112: síntesis de N-[4-Cloro-2-(6-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida**

30 [0348]

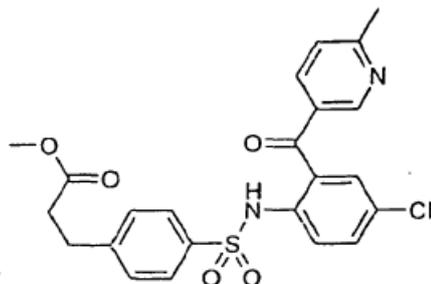


**[0349]** El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-metil-piridin-3-il)-metanona y cloruro de 4-Metanosulfonil-bencenosulfonilo, y se purificó por HPLC. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,77 (br s, 1 H, NH), 8,44 (dm, 1 H, J =

2,2 Hz), 7,87 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,83 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,76 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,60 (dd, 1 H, J = 8,0 Hz, J = 2,2 Hz), 7,55 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz), 7,36 (d, 1 H, J = 2,2), 7,26 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 3,00 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H). MS: m/z 465 (M + 1).

5 **Ejemplo comparativo 113: síntesis de éster metílico de ácido 3-{4-[4-Cloro-2-(6-metil-piridina-3-carbonil)-fenilsulfamoil]-fenil}-propiónico**

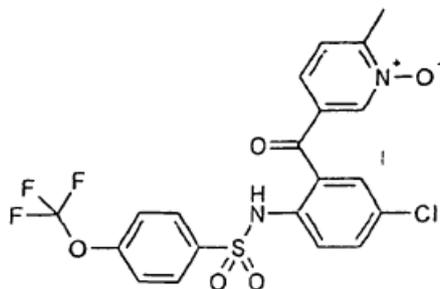
[0350]



10 [0351] El compuesto del título se preparó según el procedimiento general para la síntesis de N-Aril-bencenosulfonamidas descritas previamente usando (2-Amino-5-cloro-fenil)-(6-metil-piridin-3-il)-metanona y éster metílico de ácido 3-(4-Cloro-sulfonil-fenil)-propiónico, y se purificó por HPLC.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,66 (brs, 1 H, NH), 8,34 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,75 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,72 (d, 1 H, J = 8,0 Hz, J = 2,2 Hz), 7,56 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,51 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz), 7,32 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,26 (d, 1 H, J = 7 Hz), 7,09 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 3,65 (s, 3 H), 2,97 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,66 (s, 3 H), 2,51 (t, 2 H, J = 7,6 Hz). MS: m/z 473 (M + 1).

**Ejemplo comparativo 114: síntesis de N-[4-Cloro-2-(6-metil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida**

20 [0352]



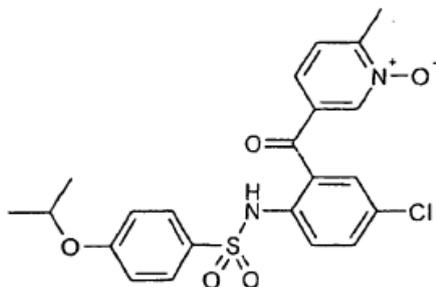
25 [0353] El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de N-[4-Cloro-2-(6-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida según el procedimiento general.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,60 (br s, 1, NH), 8,42 (m, 1 H), 7,78 (dm, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,70 (dm, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,56 (dd, 1 H, J = 8,0 Hz, J = 2,2 Hz), 7,44 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,41 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,33 (dm, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,20 (dm, 2 H, J = 8,4 Hz), 2,65 (s, 3 H), MS: m/z 487 (M + 1).

30

**Ejemplo comparativo 115: síntesis de N-[4-Cloro-2-(6-metil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida**

[0354]

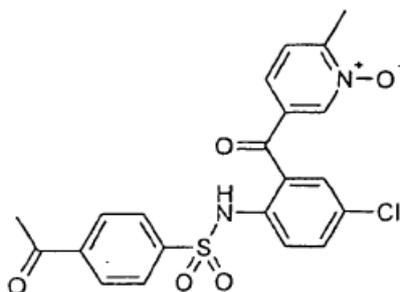
35



5 **[0355]** El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con MCPBA, de N-[4-Cloro-2-(6-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida según el procedimiento general. <sup>1</sup>H. NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,53 (br s, 1 H, NH), 8,25 (dm, 1 H, J = 1,5 Hz), 7,74 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,59 (dm, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,52 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz), 7,24 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,33 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 8,0 Hz, J = 1,6 Hz), 6,75 (dm, 2 H, J = 8,8 Hz), 4,51 (septeto, 1 H, J = 6 Hz), 2,59 (s, 3 H), 1,30 (d, 3 H, J = 6 Hz). MS: m/z 461 (M+1).

**Ejemplo comparativo 116: síntesis de 4-Acetil-N-[4-cloro-2-(6-metil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

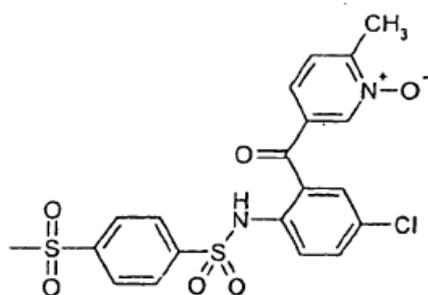
10 **[0356]**



15 **[0357]** El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de 4-Acetil-N-[4-cloro-2-(6-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida según el procedimiento general. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,16 (br s, 1 H, NH), 8,15 (dm, 1H, J = 2,0 Hz), 7,83 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,71 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,71-7,67 (m, 2 H), 7,58 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz), 7,52 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,37 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 2,66 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). MS: m/z 445 (M + 1).

20 **Ejemplo comparativo 117: síntesis de N-[4-Cloro-2-(6-metil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida**

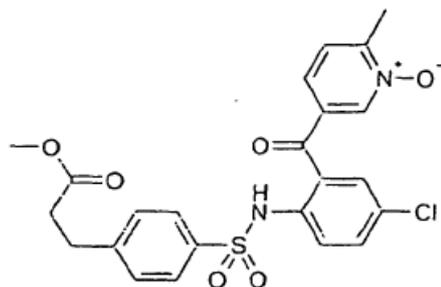
**[0358]**



25 **[0359]** El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de N-[4-Cloro-2-(6-metil-piridina-3-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida según el procedimiento general. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,39 (br s, 1H, NH), 8,61 (m, 1H), 7,88 (m, 4H), 7,68 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), m/z 481 (M + 1)

30 **Ejemplo comparativo 118: síntesis de éster metílico de ácido 3-{4-[4-Cloro-2-(6-metil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]sulfamoiil}-fenil}-propiónico**

**[0360]**



**[0361]** El compuesto del título se preparó mediante la oxidación, con mCPBA, de éster metílico de ácido 3-{4-[4-Cloro-2-(6-metil-piridina-3-carbonil)-fenilsulfamoil]-fenil}-propiónico según el procedimiento general. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,47 (br s, 1 H, NH), 8,26 (m, 1 H), 7,69 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,59 (dm, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,53 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz), 7,48 (m, 2 H), 7,35 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 7,18 (dm, 2 H, J = 8,4 Hz), 3,64 (s, 3 H), 2,8,8 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,67 (s, 3 H), 2,51 (t, 2 H, J = 7,6 Hz). MS: m/z 489 (M +1).

#### Medición de la eficacia de los moduladores del CCR9

##### Ensayos in vitro

**[0362]** Se puede usar una variedad de ensayos para evaluar los compuestos proporcionados en el presente documento, incluyendo ensayos de señalización, ensayos de migración, y otros ensayos de respuesta celular. Se pueden usar ensayos de señalización del receptor CCR9 para medir la capacidad de un compuesto, tal como un antagonista potencial del CCR9, de bloquear la señalización inducida por un ligando de CCR9 (por ejemplo, TECK). Se puede usar un ensayo de migración para medir la capacidad de un compuesto de interés, tal como un posible antagonista del CCR9, de bloquear la migración celular mediada por CCR9 in vitro. Se cree que esta última tiene un parecido con la migración celular inducida por quimiocinas in vivo.

**[0363]** En un ensayo adecuado, se usa una proteína CCR9 (ya sea aislada o recombinante) que tiene por lo menos una propiedad, actividad, o característica funcional de una proteína CCR9 de mamífero. La propiedad puede ser una propiedad de unión (a, por ejemplo, un ligando o inhibidor), una actividad de señalización (por ejemplo, activación de una proteína G de mamífero, inducción de un incremento rápido y transitorio en la concentración de calcio libre citosólico [Ca<sup>++</sup>]), función de respuesta celular (por ejemplo, estimulación de quimiotaxis o liberación de mediadores inflamatorios por leucocitos).

**[0364]** El ensayo puede ser un ensayo basado en células que utilice células transfectadas de manera estable o transitoria con un vector o casete de expresión que tenga una secuencia de ácido nucleico que codifique el receptor CCR9. Las células se mantienen bajo condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se hace entrar en contacto con las mismas un agente putativo bajo condiciones apropiadas para que se produzca la unión. La unión se puede detectar usando técnicas convencionales. Por ejemplo, el alcance de la unión se puede determinar con respecto a un control adecuado (por ejemplo, con respecto al nivel de fondo en ausencia de un agente putativo, o con respecto a un ligando conocido). Opcionalmente, en lugar de células completas se puede usar una fracción celular, tal como una fracción de membrana, que contenga el receptor.

**[0365]** La detección de la unión o la formación de complejos se puede detectar de manera directa o indirecta. Por ejemplo, el agente putativo se puede marcar con un marcador adecuado (por ejemplo, marcador fluorescente, marcador quimioluminiscente, marcador isotópico, marcador enzimático) y la unión se puede determinar mediante la detección del marcador. Se puede evaluar la unión específica y/o competitiva mediante estudios de competición o desplazamiento, usando agente no marcado o un ligando (por ejemplo, TECK) como competidor.

**[0366]** Se pueden usar ensayos de inhibición de la unión para evaluar los presentes compuestos. En estos ensayos, los compuestos se evalúan como inhibidores de la unión de ligandos usando, por ejemplo, TECK. En esta realización, el receptor CCR9 se hace entrar en contacto con un ligando tal como TECK y se realiza una medición de la unión del ligando. A continuación, el receptor se hace entrar en contacto con un agente de prueba en presencia de un ligando (por ejemplo, TECK) y se realiza una segunda medición de la unión. Una reducción del alcance de la unión del ligando es indicativa de la inhibición de la unión por parte del agente de prueba. Los ensayos de inhibición de la unión se pueden llevar a cabo usando células completas que expresen CCR9, o una fracción de membrana de células que expresen CCR9.

**[0367]** La unión de un receptor acoplado a proteína G por, por ejemplo, un agonista, puede dar como resultado un evento de señalización por parte del receptor. Por consiguiente, también se pueden usar ensayos de señalización para evaluar los compuestos de la presente invención y se puede monitorizar la inducción de una función de señalización por un agente usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, mediante métodos conocidos se puede someter a ensayo la actividad de la proteína G, tal como la hidrólisis de GTP a GDP, o eventos de señalización posteriores activados por la unión del receptor (véase, por ejemplo, el documento 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)).

**[0368]** También se pueden usar ensayos de quimiotaxis para valorar la función del receptor y evaluar los compuestos proporcionados en el presente documento. Estos ensayos se basan en la migración funcional de células in vitro o in vivo inducida por un agente, y se pueden usar para valorar la unión y/o el efecto sobre la quimiotaxis de ligandos, inhibidores, o agonistas. En la técnica se conoce una variedad de ensayos de quimiotaxis, y se puede usar cualquier ensayo adecuado para evaluar los compuestos de la presente invención. Entre los ejemplos de ensayos adecuados se

incluyen aquellos descritos en el documento PCT/US97/15915; Springer, et al., WO 94/20142; Berman et al., Immunol. Invest., 17:625-677 (1988); Kavanaugh et al., J. Immunol., 146:4149-4156 (1991)).

5 **[0369]** Los ensayos de señalización por calcio miden la concentración de calcio con el tiempo, preferentemente antes y después de la unión del receptor. Estos ensayos se pueden usar para cuantificar la generación de un mediador de señalización de receptores,  $Ca^{++}$ , tras la unión del receptor (o ausencia de la misma). Estos ensayos resultan útiles en la determinación de la capacidad de un compuesto, tal como los de la presente invención, de generar el mediador de señalización del receptor mediante unión a un receptor de interés. Además, estos ensayos resultan útiles en la determinación de la capacidad de un compuesto, tal como los correspondientes de la presente invención, de inhibir la generación del mediador de señalización de un receptor interfiriendo con la unión entre un receptor de interés y un ligando.

15 **[0370]** En ensayos de señalización por calcio usados para determinar la capacidad de un compuesto de interferir con la unión entre CCR9 y un ligando de CCR9 conocido, en primer lugar se incuban células que expresan el CCR9 (tales como células MOLT-4 de la línea celular T) con un compuesto de interés, tal como un antagonista potencial del CCR9, a concentraciones crecientes. El número de células puede estar entre  $10^5$  y  $5 \times 10^5$  células por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. La concentración del compuesto que se somete a prueba puede estar comprendida entre 0 y 100  $\mu$ M. Después de un periodo de incubación (que puede estar comprendido entre 5 y 60 minutos), las células tratadas se colocan en un Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR<sup>®</sup>) (disponible en Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA) según las instrucciones del fabricante. El sistema FLIPR es bien conocido para aquellos expertos en la materia, como método convencional de realización de ensayos. A continuación, las células se estimulan con una cantidad apropiada del ligando de CCR9 TECK (por ejemplo, concentración final de entre 5 y 100 nM) y se registra la señal de incremento del calcio intercelular (denominado también flujo de calcio). La eficacia de un compuesto como inhibidor de la unión entre el CCR9 y el ligando se puede calcular como una IC50 (la concentración necesaria para provocar el 50 % de inhibición en la señalización) o IC90 (a una inhibición del 90 %).

25 **[0371]** Se pueden realizar ensayos de migración celular in vitro (pero sin limitarse a este formato) usando la microcámara de 96 pocillos (denominada ChemoTX<sup>™</sup>). El sistema ChemoTX es bien conocido para aquellos expertos en la materia como un tipo de instrumento de migración quimiotáctica/celular. En este ensayo, en primer lugar se incuban células que expresan el CCR9 (tales como MOLT-4) con un compuesto de interés, tal como un antagonista posible del CCR9, a concentraciones crecientes. Típicamente, se usan cincuenta mil células por pocillo, aunque la cantidad puede estar comprendida entre  $10^3$  y  $10^6$  células por pocillo. El ligando del CCR9 TECK, típicamente a 50 nM (aunque puede estar comprendido entre 5 y 100 nM), se sitúa en la cámara inferior y se ensambla el aparato de migración. A continuación, en la membrana se colocan veinte microlitros de células tratadas con el compuesto de prueba. Se permite que tenga lugar la migración a 37 °C durante un periodo de tiempo, típicamente 2,5 h. Al final de la incubación, se cuantifica entonces el número de células que migraron cruzando la membrana hacia la cámara inferior. La eficacia de un compuesto como inhibidor de la migración celular mediada por el CCR9 se calcula como una IC50 (la concentración necesaria para reducir la migración celular en el 50 %) o IC90 (para el 90 % de inhibición).

#### 40 **Modelos de eficacia in vivo para la IBD en humanos**

45 **[0372]** La infiltración de células T en el intestino delgado y el colon ha estado vinculada a la patogénesis de enfermedades inflamatorias intestinales de humanos que incluyen la enfermedad celiaca, la enfermedad de Crohn, y la colitis ulcerosa. Se cree que el bloqueo del tráfico de poblaciones de células T relevantes hacia el intestino es un planteamiento eficaz para tratar la IBD humana. El CCR9 se expresa en células T que retornan al intestino en sangre periférica, elevadas en pacientes con inflamación del intestino delgado, por ejemplo, enfermedad de Crohn y enfermedad celiaca. El ligando del CCR9 TECK se expresa en el intestino delgado. De este modo, se cree que este par ligando-receptor juega un papel fundamental en el desarrollo de la IBD al mediar la migración de células T al intestino. Existen varios modelos animales y los mismos se pueden usar para evaluar compuestos de interés, tales como antagonistas potenciales del CCR9, en relación con una capacidad de influir en dicha migración de células T y/o condición o enfermedad, lo cual podría permitir predicciones de la eficacia de antagonistas en humanos.

#### **Modelos animales con patología similar a la colitis ulcerosa humana**

55 **[0373]** Un modelo murino descrito por Panwala y colaboradores (Panwala, et al., J Immunol., 161(10):5733-44 (1998)) implica la eliminación genética del gen de resistencia a múltiples fármacos (MDR) murino. Los ratones knockout MDR (MDR<sup>-/-</sup>) son susceptibles de desarrollar una inflamación intestinal espontánea, severa, cuando se mantienen bajo condiciones específicas de instalaciones exentas de patógenos. La inflamación intestinal observada en ratones MDR<sup>-/-</sup> tiene una patología similar a la de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) humana y queda definida por la infiltración de células T de tipo Th1 en la lámina propia del intestino grueso.

60 **[0374]** Davidson et al. Describieron otro modelo murino, J Exp Med., 184(1):241-51 (1986). En este modelo, se eliminó el gen IL-10 murino y los ratones resultaron deficientes en la producción de interleucina 10 (IL-10<sup>-/-</sup>). Estos ratones

desarrollan una enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) crónica que predomina en el colon y comparte características histopatológicas con la IBD humana.

[0375] Powrie et al., *Int Immunol.*, 5(11):1461-71 (1993), han descrito otro modelo murino para la IBD, en el cual un subconjunto de células T CD4<sup>+</sup> (denominadas CD45RB(high)) de ratones inmunocompetentes se purifica y se transfiere de manera adoptiva a ratones inmunodeficientes (tales como ratones scid C.B-17). El animal recuperado con la población celular T CD4<sup>+</sup> CD45RB *high* desarrolló una enfermedad debilitante mortal con infiltrados celulares mononucleares severos en el colon, patológicamente similar a la IBD humana.

#### 10 Modelos murinos con patología similar a la enfermedad de Crohn humana

[0376] **Modelo del TNF ARE(-/-)**. El papel del TNF en la enfermedad de Crohn en humanos se ha demostrado más recientemente mediante el éxito de un tratamiento usando anticuerpo anti-TNF alfa por parte de Targan et al., *N Engl J Med.*, 337(15):1029-35 (1997). Los ratones con producción anómala de TNF-alfa debido a una alteración genética en el gen TNF (ARE<sup>-/-</sup>) desarrollan enfermedades inflamatorias intestinales de tipo Crohn (véase Kontoyiannis et al., *Immunity*, 10(3):387-98 (1999)).

[0377] **Modelo de SAMP/yit**. Este modelo ha sido descrito por Kosiewicz et al., *J Clin Invest.*, 107(6):695-702 (2001). La cepa de ratones, SAMP/Yit, desarrolla espontáneamente una inflamación crónica localizada en el ileon terminal. La ileitis resultante está caracterizada por una infiltración masiva de linfocitos T activados en la lámina propia, y tiene un parecido notable con la enfermedad de Crohn humana.

#### Ejemplo 119

[0378] Este ejemplo ilustra la actividad asociada a compuestos representativos de la invención.

#### Materiales y métodos (ensayos in vitro)

##### Reactivos y células

[0379] Se obtuvieron células MOLT-4 de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, VA) y las mismas se cultivaron en medio de cultivo celular RPMI complementado con suero de ternera fetal (FCS) al 10 % en un incubador de CO<sub>2</sub> al 5 %, humidificado, a 37 °C. Se obtuvo proteína de quimiocina humana recombinante TECK de R&D Systems (Minneapolis, MN). Se compraron microcámaras de quimiotaxis ChemoTX<sup>®</sup> en Neuro Probe (Gaithersburg, MD). Se compraron kits de proliferación celular CyQUANT<sup>®</sup> en Molecular Probes (Eugene, Oregon). Se compró colorante indicador de calcio Fluo-4 AM en Molecular Devices (Mountain View, CA).

##### Ensayo de migración convencional

[0380] Se usó un ensayo de migración convencional para determinar la eficacia de antagonistas potenciales del receptor en el bloqueo de la migración mediada a través del CCR9. Este ensayo se realizó de manera rutinaria usando el sistema de microcámaras ChemoTX<sup>®</sup> con una membrana de policarbonato de un poro de tamaño de 5 µm. Para comenzar dicho ensayo, se recolectaron células MOLT-4 mediante centrifugación de suspensión celular a 1.000 PRM en una centrifuga Beckman GS-6R. El pellet celular se resuspendió en tampón de quimiotaxis (HBSS con BSA al 0,1 %) a 5x10<sup>6</sup> células/mL. Se prepararon compuestas de prueba a concentraciones deseadas a partir de soluciones madre 10 mM mediante diluciones seriadas en tampón de quimiotaxis. Un volumen igual de células y compuestos se mezcló y se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de esto, 20 µL de la mezcla se transfirieron a la membrana porosa de una microcámara de migración, con 20 µL de proteína de quimiocina TECK 50 nM situada en la cámara inferior. Tras una incubación de 150 minutos a 37 °C, durante la cual las células migraron en oposición al gradiente de las quimiocinas, se finalizó el ensayo retirando las gotas de células de enzima del filtro. Para cuantificar las células que migraron a través de la membrana, se adicionaron a cada pocillo en la cámara inferior 7X CyQUANT<sup>®</sup>, y se midió la señal de fluorescencia en un lector de placas de fluorescencia Spectrafluor Plus (TECAN, Durham, NC). Se determinó el grado de inhibición comparando señales de migración entre células tratadas con compuesto y sin tratamiento. Se realizó además un cálculo de IC50 mediante análisis de regresión no lineal por cuadrados usando Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA).

##### Ensayo de RAM

[0381] El cribado principal para identificar antagonistas del CCR9 se llevó a cabo usando el ensayo de RAM (documento WO 02101350), que detecta aciertos potenciales por su capacidad de activar migración celular bajo concentración de TECK inhibitoria. Para comenzar dicho ensayo, se recolectaron células MOLT-4 mediante centrifugación de suspensión celular a 1.000 RPM en una centrifuga Beckman GS-6R. El pellet celular se resuspendió en tapón de quimiotaxis HBSS/0,1 % BSA a 5x10<sup>6</sup> células/mL. Se mezclaron veinticinco microlitros de células con un volumen igual de un compuesto de prueba diluido a 20 µM en el mismo tampón. Se transfirieron veinte microlitros de la mezcla al filtro en la

cámara de quimiotaxis superior, con 29  $\mu$ L de proteína de quimiocina TECK 500 nM colocada en la cámara inferior. Tras una incubación de 150 minutos a 37 °C, el ensayo se finalizó retirando las gotas de células de enzima del filtro. Para cuantificar las células que migraron a través de la membrana, a cada pocillo en la cámara inferior se le adicionaron 5  $\mu$ L de solución 7X CyQUANT<sup>®</sup> y se midió la señal de fluorescencia en un lector de placas de fluorescencia Spectrafluor Plus (TECAN, Durham, NC).

[0382] Para la selección de ciertos potenciales, se calculó el nivel de activación de la migración en forma de un índice RAM – la relación entre la señal de un pocillo particular y la señal mediana de la placa completa. Los compuestos con un índice RAM mayor que 1,8 se consideraron como RAM positivos, y se seleccionaron para determinaciones de IC<sub>50</sub> en ensayos funcionales convencionales.

#### Ensayo del flujo de calcio

[0383] El ensayo del flujo de calcio mide un incremento del calcio intracelular tras una activación de receptores inducida por ligandos. En la criba de los antagonistas del CCR9, el mismo se usó como un ensayo secundario llevado a cabo en una máquina FLIPR<sup>®</sup> (Molecular Devices, Mountain View, CA). Para comenzar un ensayo, se recolectaron células MOLT-4 por centrifugación de suspensión celular, y las mismas se resuspendieron a 1,5x10<sup>6</sup> células/mL en HBSS (con suera de ternera fetal al 1 %). A continuación se marcaron células con un colorante indicador de calcio Fluo-4 AM durante 45 minutos a 37 °C con agitación suave. Tras la incubación, las células se peletizaron, se lavaron una vez con HBSS y se resuspendieron en el mismo tampón a una densidad de 1,6x10<sup>6</sup> células/mL. Cien microlitros de células marcadas se mezclaron con 10  $\mu$ L de compuesto de prueba a las concentraciones apropiadas en una placa de ensayo. Se adicionó proteína de quimiocina TECK a una concentración final de 25 nM para activar el receptor. El grado de inhibición se terminó comparando señales de calcio entre células tratadas con compuesto y sin tratamiento. Se realizaron además cálculos de IC<sub>50</sub> mediante análisis de regresión no lineal por cuadrados usando Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA).

#### Descubrimiento de antagonistas del CCR9

[0384] El descubrimiento de antagonistas del CCR9 se llevó a cabo en dos etapas: en primer lugar, se usó un ensayo de RAM para cribar una biblioteca de compuestos en un modo de alto rendimiento. El ensayo detectó compuestos por su capacidad de provocar una señal de migración positiva bajo una condición de RAM. En segundo lugar, compuestos RAM positivos se sometieron a prueba para determinar sus IC<sub>50</sub>s usando los ensayos convencionales de migración y de flujo de calcio.

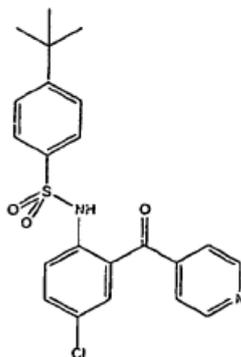
[0385] Por ejemplo, en una criba de aproximadamente 100.000 compuestos, 2.000 pocillos individuales que representaban aproximadamente el 2 % de compuestos totales mostraron un índice RAM mayor que 1,8. Estos compuestos se seleccionaron cuidadosamente y se volvieron a someter a prueba en pocillos duplicados mediante ensayo de RAM. Se confirmó que un total de 270 compuestos, o el 0,27 % de la biblioteca, era RAM positivo.

[0386] Puesto que una señal positiva de RAM indica únicamente la presencia de un antagonista del receptor y no con qué intensidad bloquea funciones del receptor, los compuestos RAM positivos se sometieron adicionalmente a prueba en relación con su poder en el ensayo de flujo de calcio usando células MOLT-4. Las determinaciones de IC<sub>50</sub> en este subconjunto descubrieron varios compuestos con IC<sub>50</sub> menores que 1  $\mu$ M y que no interfirieron a otros receptores de quimiocina examinados a niveles significativos.

#### Estudios de eficacia in vivo

[0387] Los ratones knockout MDR1a, que carecen del gen de la glicoproteína P, desarrollan espontáneamente colitis bajo condiciones específicas exentas de patógenos. La patología en estos animales se ha caracterizado como una inflamación mediada por células T de tipo Th1 similar a la colitis ulcerosa en humanos. La enfermedad comienza a desarrollarse normalmente de manera aproximada entre las 8 y 10 semanas después del nacimiento. No obstante, las edades a las que aparece la enfermedad y el nivel de penetración definitivo varían frecuentemente de manera considerable entre diferentes estabularios.

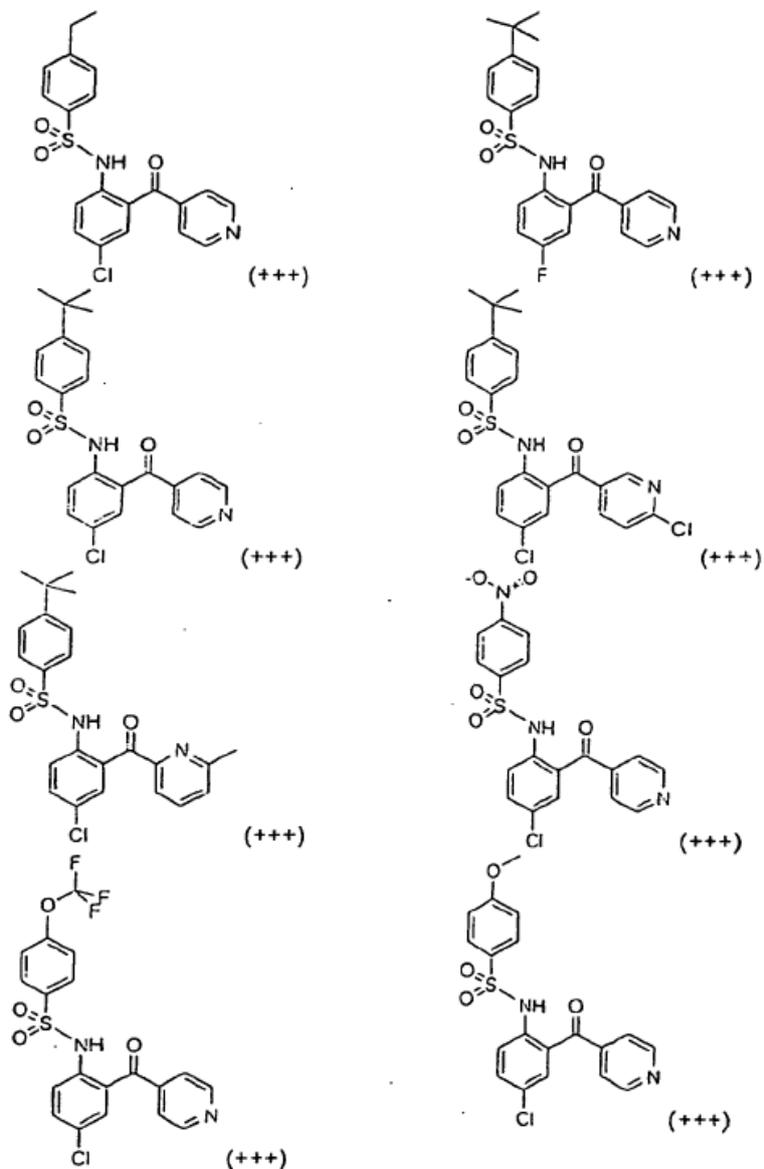
[0388] En un estudio que usaba los ratones knockout MDR1a, se evaluó el antagonista del CCR9, que se muestra a continuación

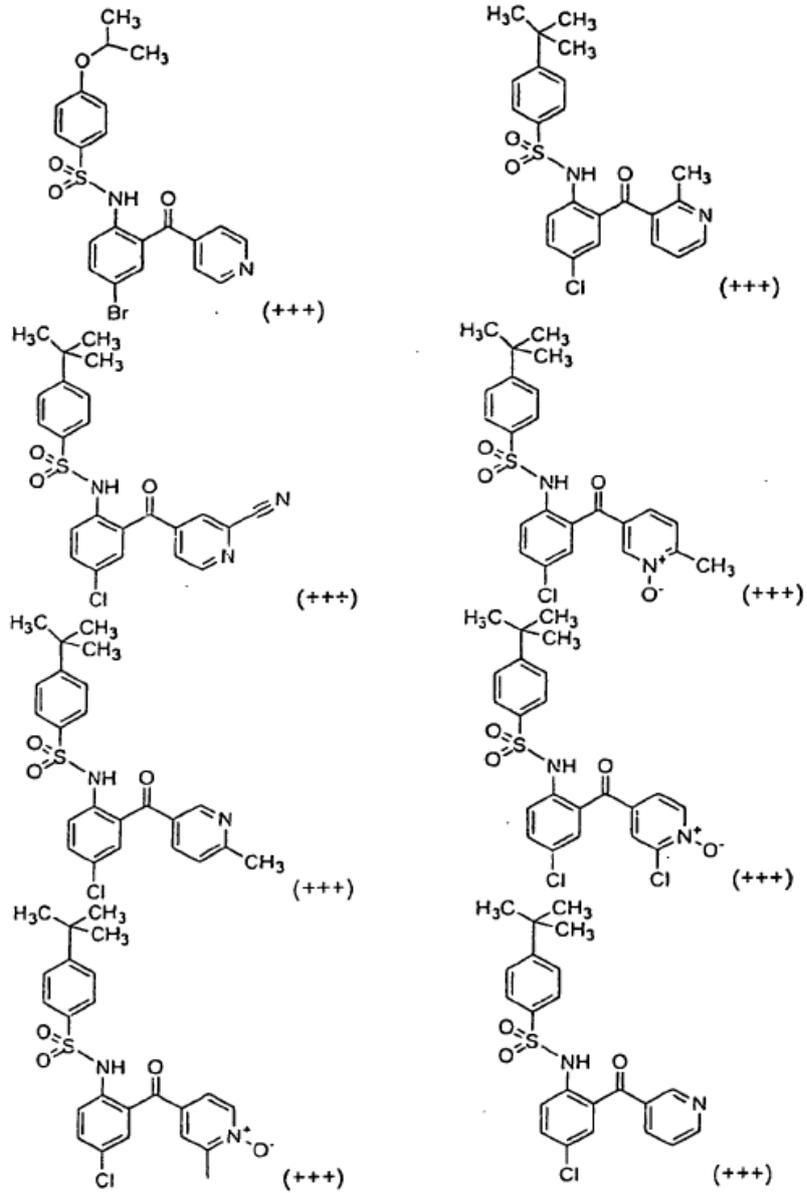


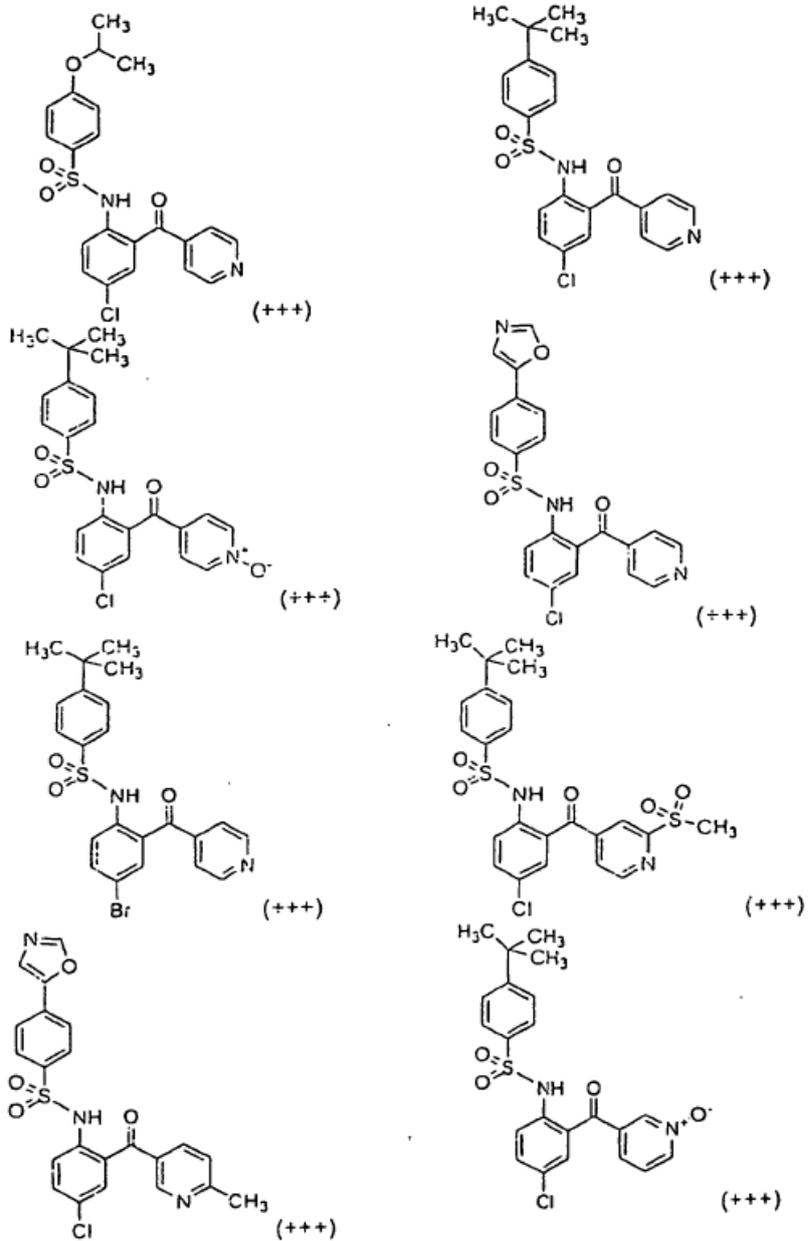
5 mediante administración profiláctica, en relación con su capacidad de retrasar la aparición de la enfermedad. Ratones  
hembra (n=34) se dosificaron con 50 mg/kg dos veces al día mediante inyecciones subcutáneas durante 14 semanas  
consecutivas comenzando a una edad de 10 semanas. El estudio mostró que el compuesto evitaba el retraso del  
crecimiento asociado a la IBD. Por otra parte, el número de ratones que desarrollaron diarrea fue también menor entre  
10 ratones tratados con el compuesto (17 %), en comparación con ratones que recibieron solamente vehículo (24 %)  
(Figura 1).

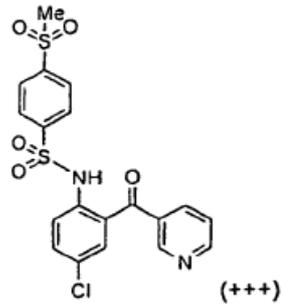
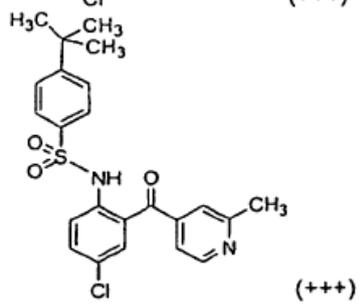
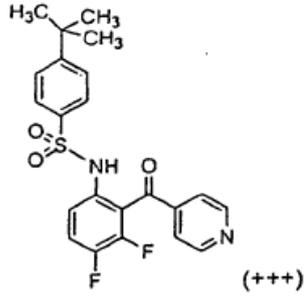
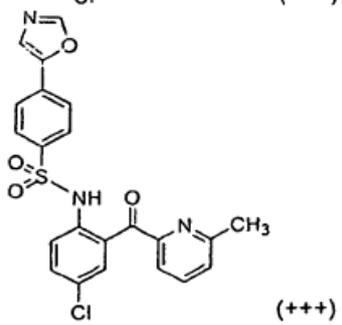
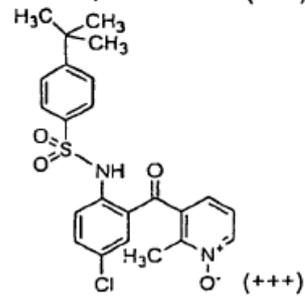
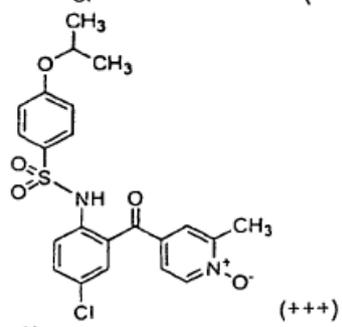
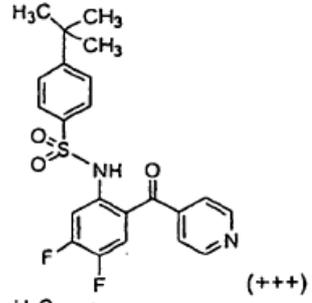
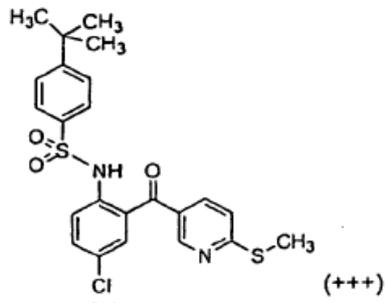
**[0389]** En la siguiente tabla, se proporcionan estructuras y actividad para compuestos representativos descritos en el  
presente documento. Se proporciona la actividad de la manera siguiente para uno de entre el ensayo de quimiotaxis y/o  
15 ensayos de movilización de calcio o para ambos, descritos anteriormente:  
+ 1.000 nM < IC<sub>50</sub> < 10.000 nM; ++, 100 nM < IC<sub>50</sub> < 1.000 nM; y +++, IC<sub>50</sub> < 100 nM.

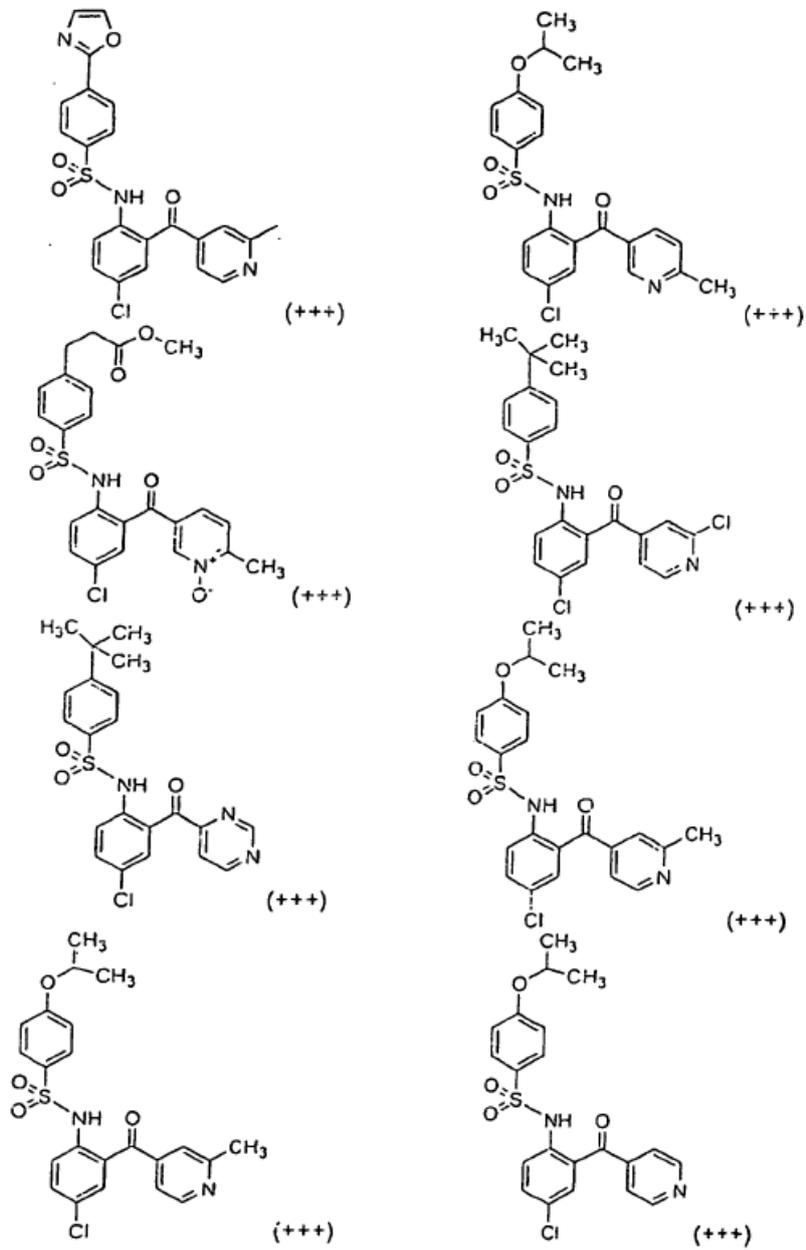
Tabla 1: compuestos con actividad o bien en el ensayo de quimiotaxis o bien en los ensayos de movilización de calcio, o en ambos, con  $IC_{50} < 100$  nM (+++)

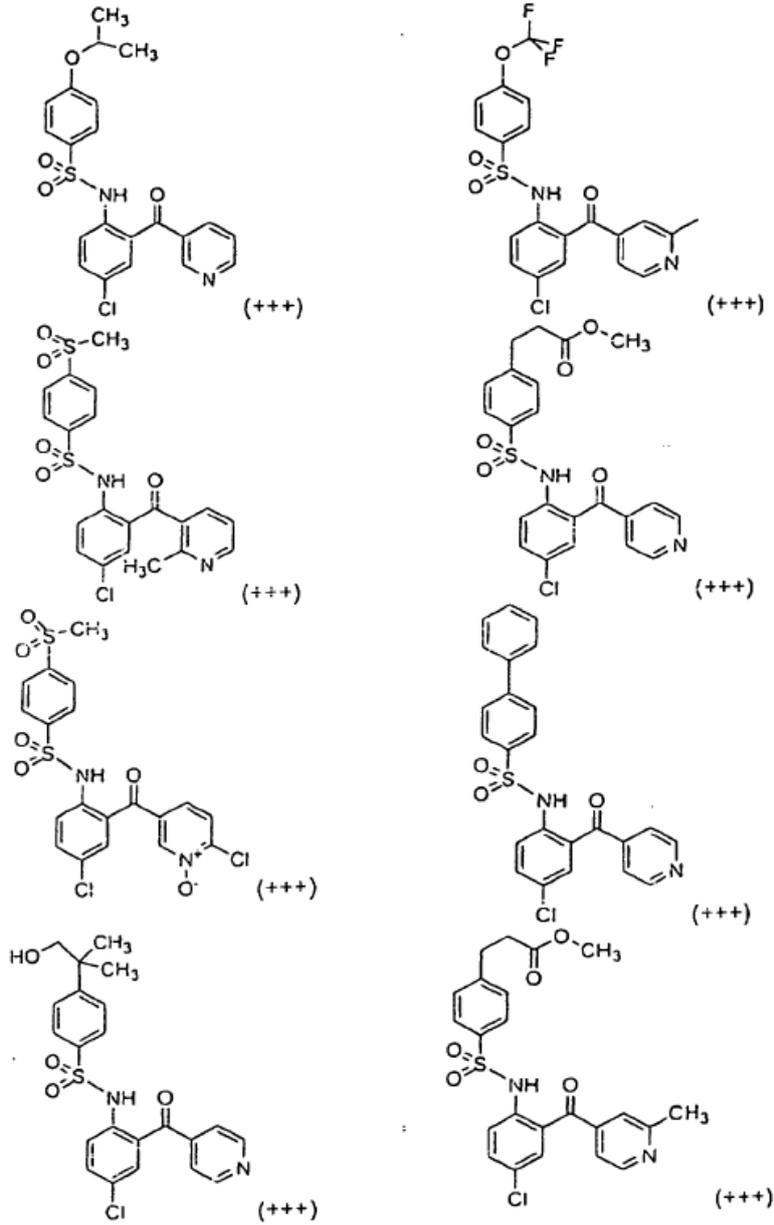


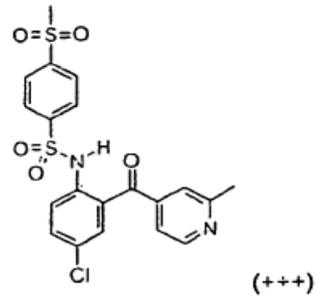
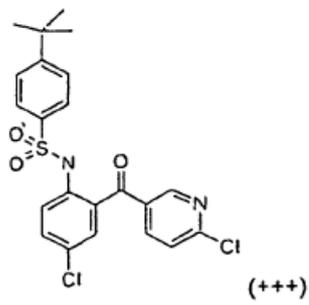
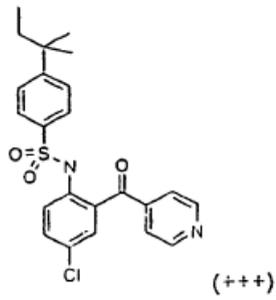
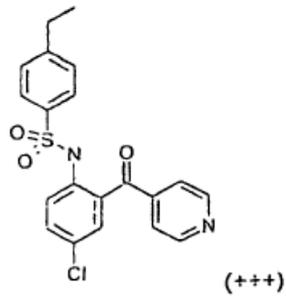
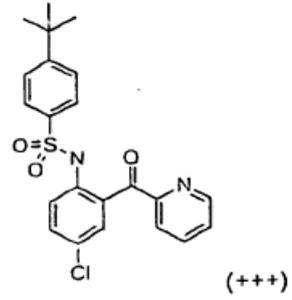
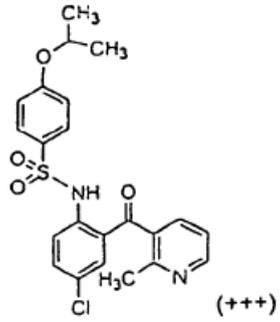


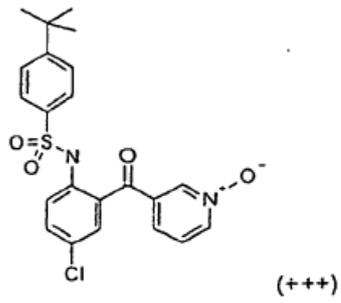
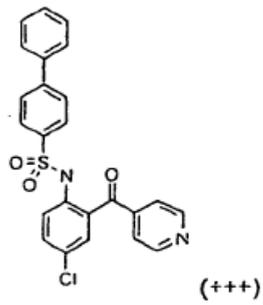
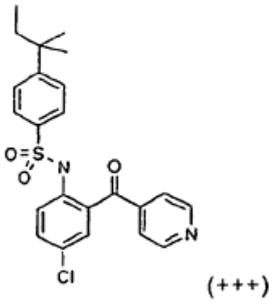
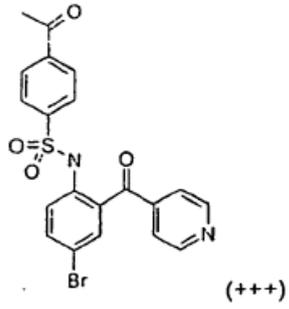
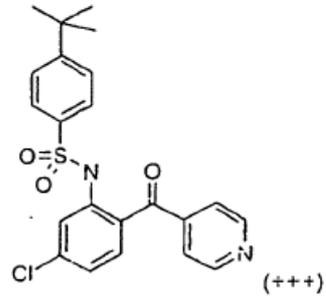
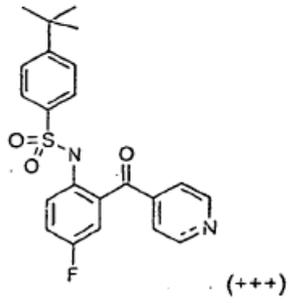
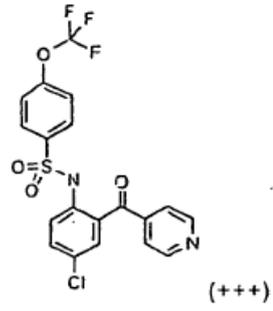
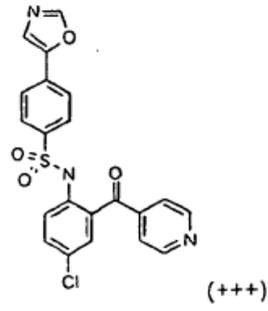












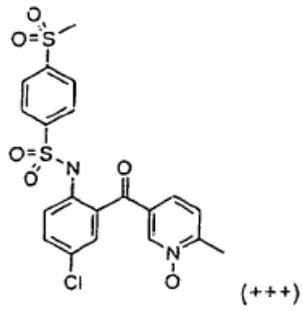
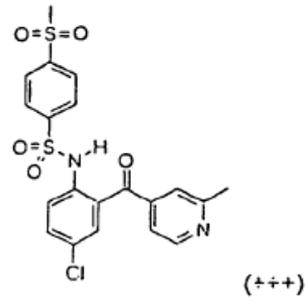
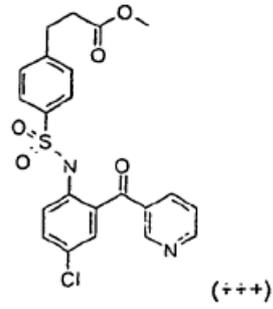
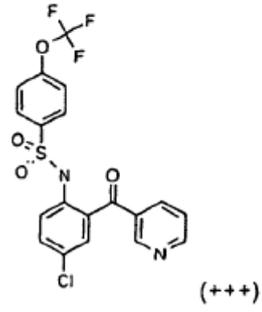
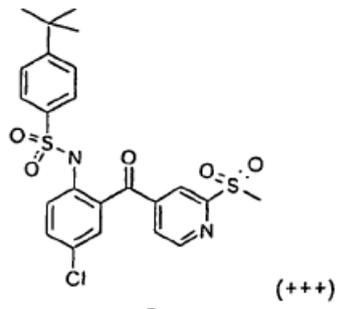
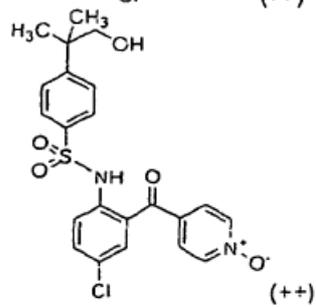
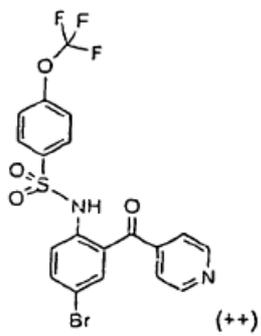
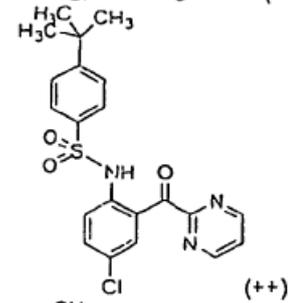
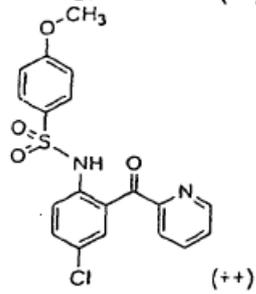
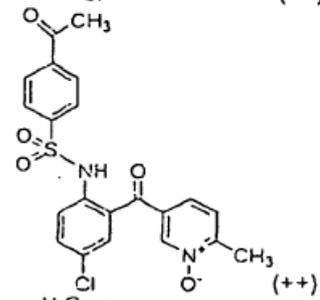
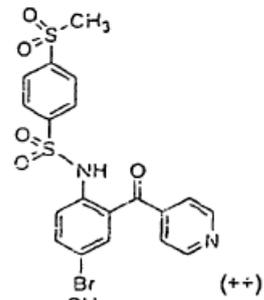
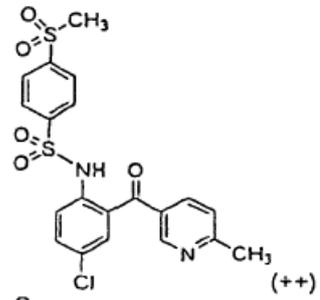
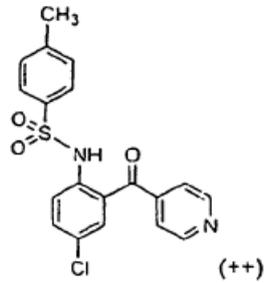
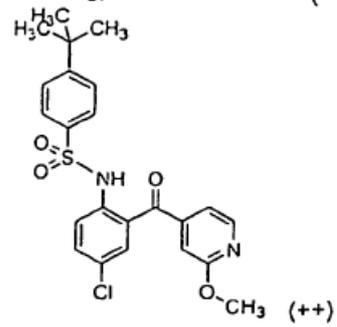
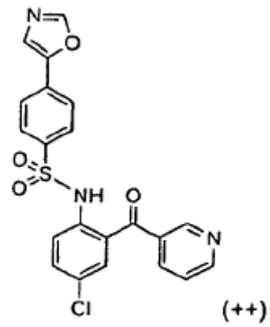
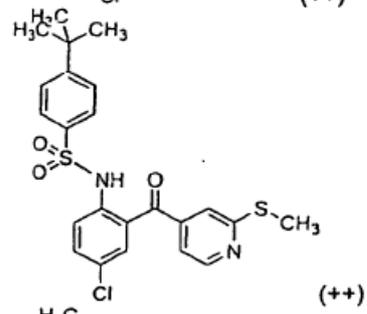
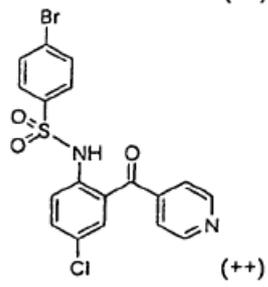
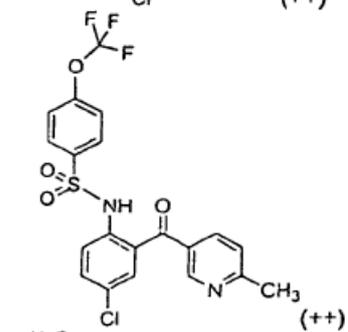
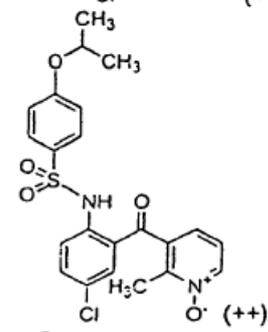
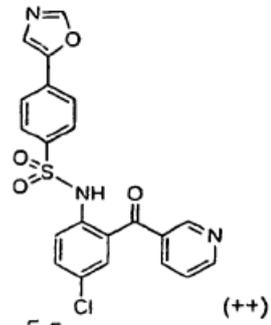
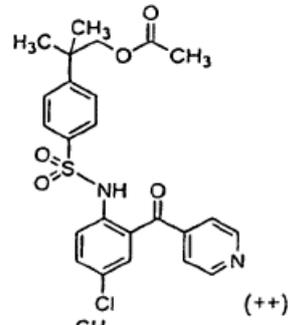
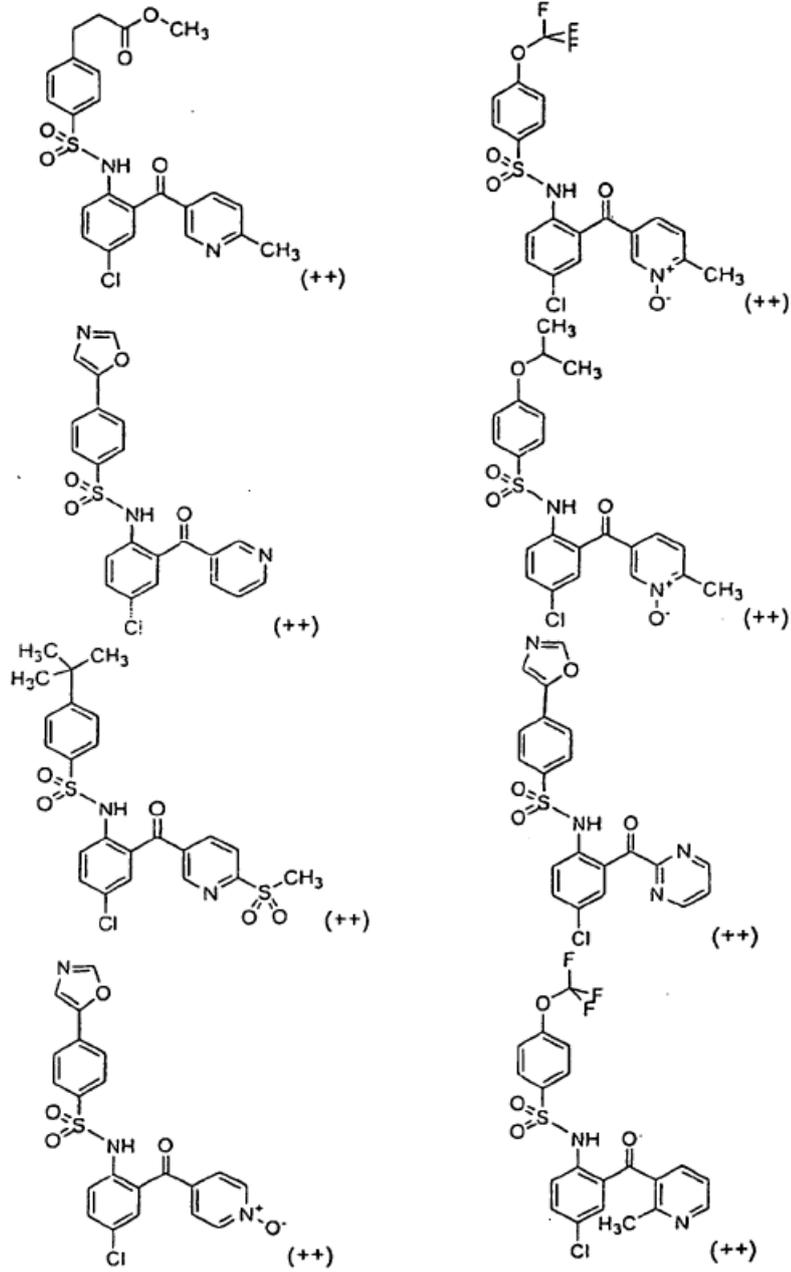
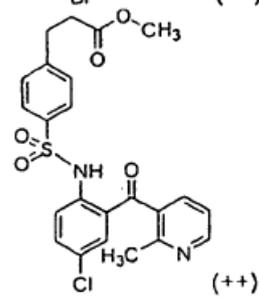
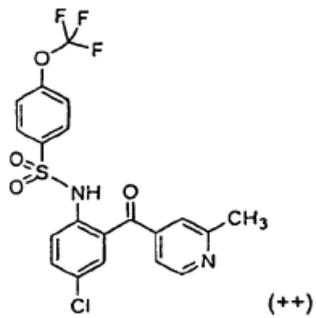
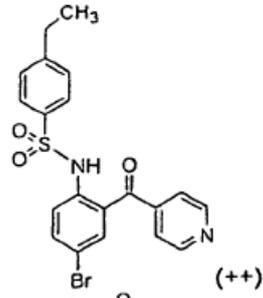
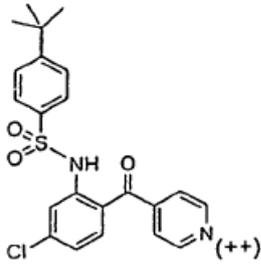
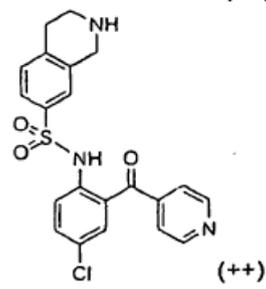
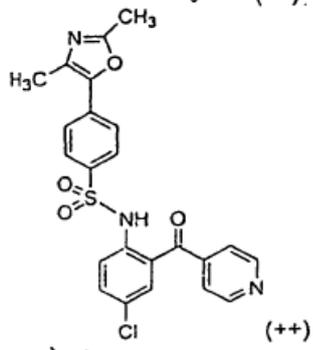
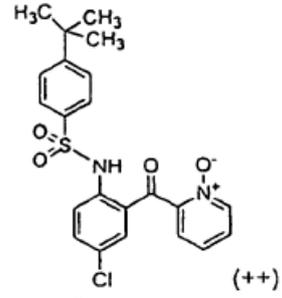
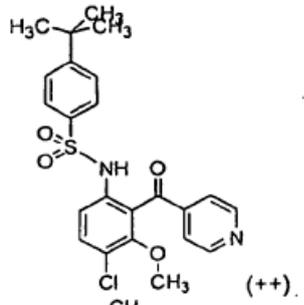


Tabla 2: compuestos con actividad o bien en el ensayo de quimiotaxis o bien en los ensayos de movilización de calcio, o en ambos, con  $100 \text{ nM} < \text{IC}_{50} < 1.000 \text{ nM}$  (++)









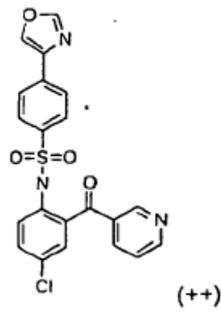
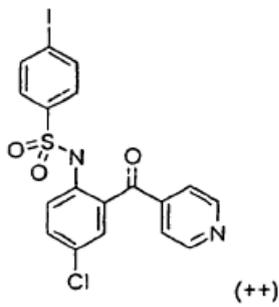
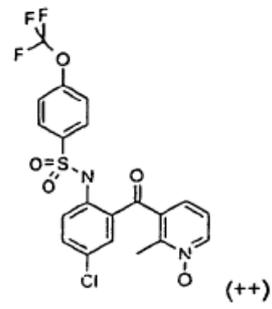
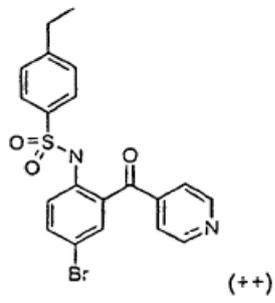
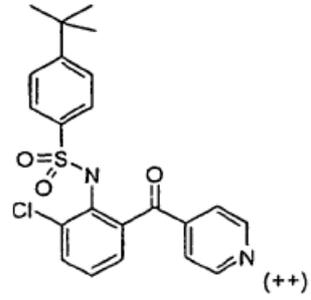
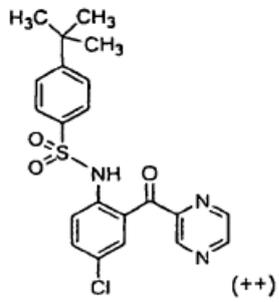
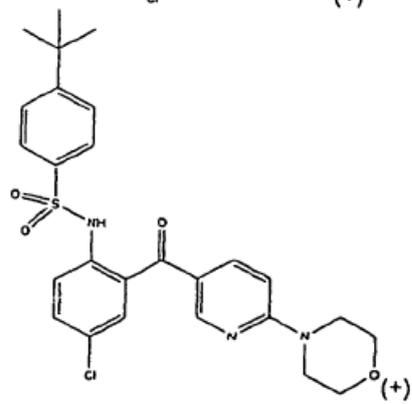
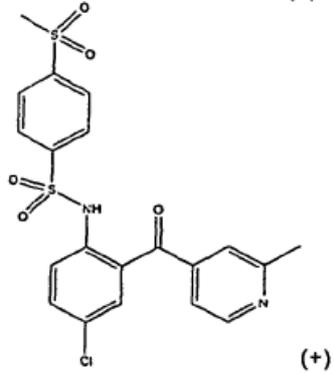
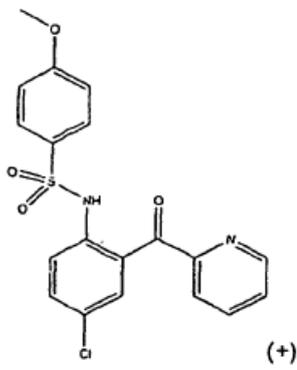
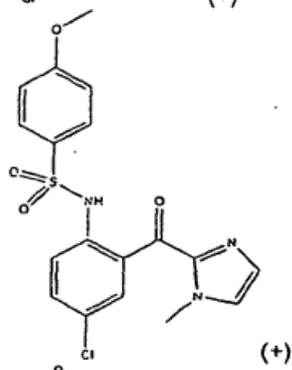
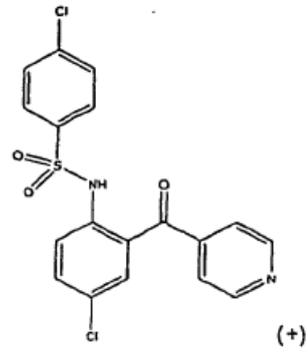
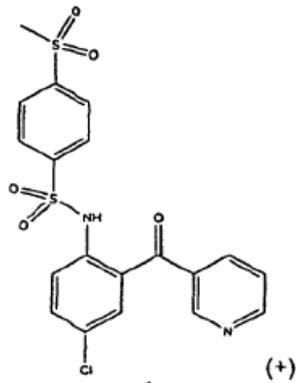
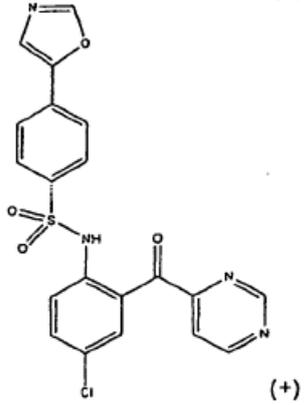
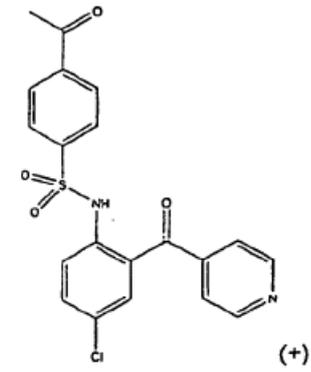
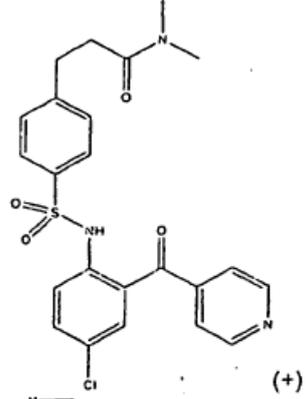
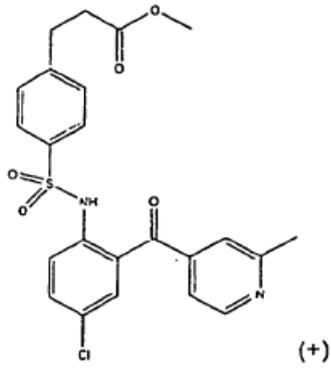
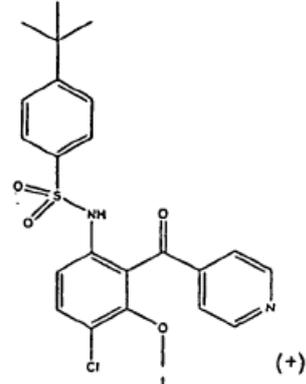
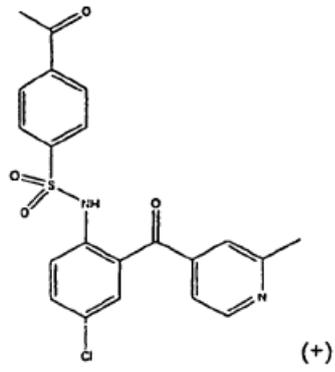
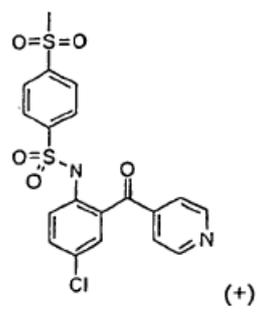
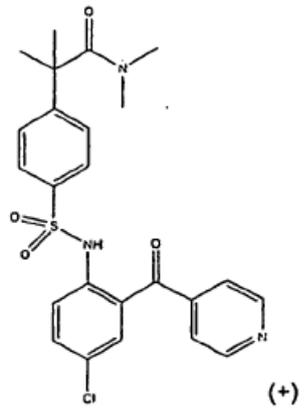
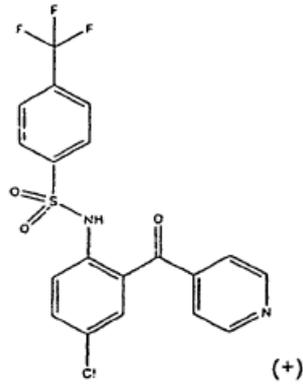
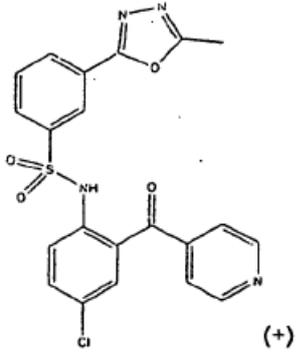
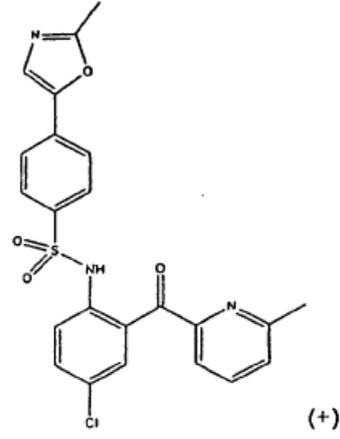
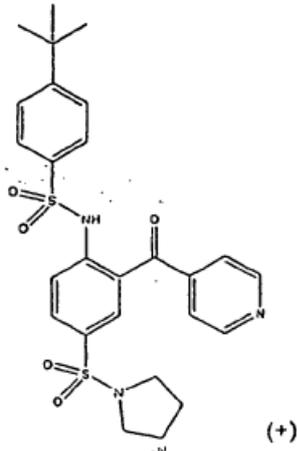
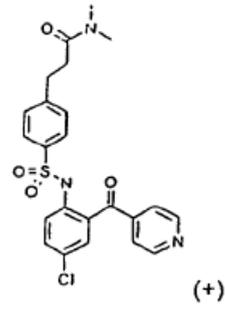
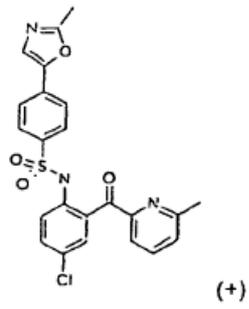
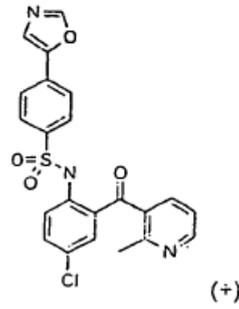
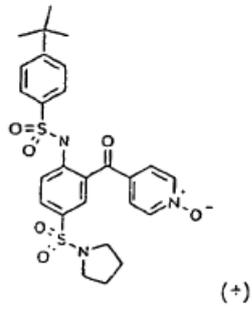
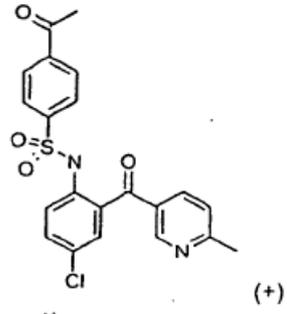
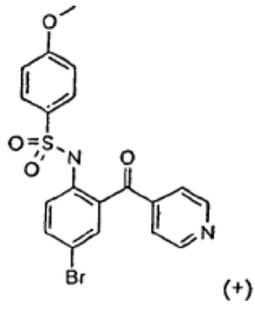


Tabla 3: compuestos con actividad o bien en el ensayo de quimiotaxis o bien en ensayos de movilización de calcio, o en ambos, con  $1.000 \text{ nM} < \text{IC}_{50} < 10.000 \text{ nM}$  (+):



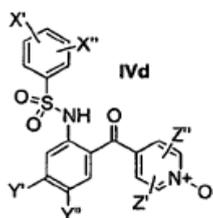






## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula:



5

en donde

$Y' = H$  e  $Y'' = Cl$ ;

$X'$  y  $X''$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno,  $-CF_3$ ,  $-CH=CH_2$ , isoamilo, fenilacetileno, t-butilo, etilo (Et), i-propilo (<sup>i</sup>Pr),  $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ , hidroxibutilo,  $C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CO_2Me$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OMe$ ,  $-O^1Pr$ ,  $-C(O)Me$ ,  $-SO_2Me$ , fenilo (Ph),  $-OEt$ , pirazol, oxazol, y morfolinilo, con la condición de que  $X'$  y  $X''$  no puedan ser ambos hidrógeno simultáneamente,

10

$Z'$  y  $Z''$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno,  $-CN$ ,  $-OR^7$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-SR^7$ ,  $-SOR^7$ ,  $-SO_2R^7$ ,  $C_{1-6}$  alcoxilo,  $C_{1-6}$  alquilo, fenilo, y heterociclilo no sustituido de 5 ó 6 miembros, donde  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno,  $C_{1-6}$  haloalquilo,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-6}$  cicloalquilo,  $C_{2-6}$  alquenilo,  $C_{2-6}$  alquinilo, fenilo, heteroarilo no sustituido, aril- $C_{1-4}$  alquilo, y ariloxi- $C_{1-4}$  alquilo; o

15

donde  $R^7$  y  $R^8$  junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están fijados, forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros, en donde alquilo se refiere a un grupo hidrocarburo que puede ser lineal, cíclico, o ramificado o una combinación de los mismos,

en donde el grupo alquenilo puede ser lineal, cíclico, o ramificado o una combinación de los mismos,

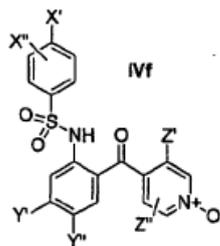
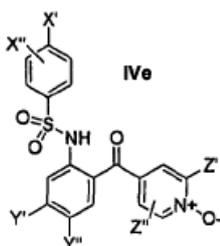
en donde el grupo alquinilo puede ser lineal, cíclico o ramificado o una combinación de los mismos,

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

con la condición de que dicho compuesto no sea N-[4-Cloro-2-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida.

2. Compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula IVe ó IVf:



25

y en donde  $X'$ ,  $X''$ ,  $Y'$ ,  $Y''$ ,  $Z'$  y  $Z''$  están definidas tal como en la reivindicación 1.

3. Compuesto de la reivindicación 1 ó 2, que es

30

N-[4-Cloro-2-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida,

4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida,

N-[4-Cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida,

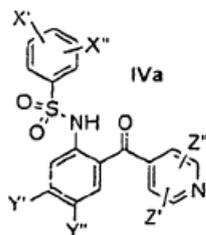
35

N-[4-Cloro-2-(2-metil-1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida,

4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-cloro-1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, o

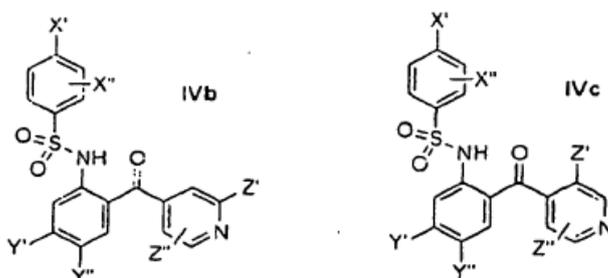
N-[4-Cloro-2-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida.

4. Compuesto de la fórmula



5 en donde X', X'', Y', Y'', Z' y Z'' se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, con la condición de que dicho compuesto no sea N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida, o N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida.

10 5. Compuesto de la reivindicación 4, que tiene la fórmula IVb ó IVc:



15 y en donde X', X'', Y', Y'', Z' y Z'' están definidos como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

6. Compuesto de la reivindicación 4 ó 5, que es

20 N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida, 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida, N-[4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida, [4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido Bifenil-4-sulfónico, 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(3-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-metilsulfanil-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-(1,1-dimetil-propil)-bencenosulfonamida, 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-cloro-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida, 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-ciano-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(2-metanosulfonil-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida, 4-Cloro-N-[4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida, 4-Acetil-N-[4-cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, N-[4-cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida, éster metílico de ácido 3-{4-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]sulfamoil}-fenil}-propiónico, éster metílico de ácido 3-{4-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]sulfamoil}-fenil}-propiónico, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-yodo-bencenosulfonamida, 4-Nitro-N-[4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(2-metil-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-oxazol-2-il-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida, ó 4-Acetil-N-[4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida.

45 7. Compuesto de la reivindicación 6, que es

4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida, o

N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida.

8. Composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 5 9. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para tratar una condición o enfermedad mediada por el CCR9.
- 10 10. Compuesto de la reivindicación 9, en el que la enfermedad o condición mediada por el CCR9 es una condición inflamatoria o un trastorno inmunoregulador.
- 15 11. Compuesto de la reivindicación 9 ó 10, en el que la condición o enfermedad mediada por el CCR9 se selecciona del grupo consistente en enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades neurodegenerativas, encefalitis, meningitis, hepatitis, sepsis, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y gota.
- 20 12. Compuesto de la reivindicación 9 ó 10, en el que la condición o enfermedad mediada por CCR9 se selecciona del grupo consistente en una enfermedad alérgica, psoriasis, dermatitis atópica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, asma, enfermedades fibróticas y rechazo a injertos.
- 25 13. Compuesto de la reivindicación 9, 10 ó 12, en el que la condición o enfermedad mediada por el CCR9 se selecciona del grupo consistente en alergias a alimentos y enfermedades autoinmunes.
- 30 14. Compuesto de la reivindicación 9, 10, 12 ó 13, en el que la condición o enfermedad mediada por el CCR9 se selecciona del grupo consistente en alergias a alimentos inmunomediadas, fibromialgia, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Still, artritis reumatoide juvenil poliarticular, polimialgia reumática, osteoartritis, y artritis poliarticular.
- 35 15. Compuesto de la reivindicación 9, 10, ó 14, en el que la condición o enfermedad mediada por el CCR9 es enfermedad celiaca o artritis reumatoide.
16. Compuesto de la reivindicación 9, en el que la enfermedad o condición mediada por el CCR9 es un cáncer o una enfermedad infecciosa.
17. Compuesto de la reivindicación 9 ó 16, en el que la enfermedad o condición mediada por el CCR9 es
- (i) una leucemia o un tumor sólido;  
(ii) timoma o un carcinoma tímico; o  
(iii) leucemia linfática aguda.
- 40 18. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 17, que se administra
- (i) por vía oral, parenteral, rectal, transdérmica, sublingual, nasal o tópica; y/o  
(ii) en combinación con un agente anti-inflamatorio o analgésico.
- 45 19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en la modulación de la función CCR9 en una célula.
20. N-[4-Cloro-2-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida o N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida para su uso en el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por el CCR9 seleccionada del grupo consistente en alergias a alimentos, fibromialgia, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Still, artritis reumatoide juvenil poliarticular, polimialgia reumática, osteoartritis, artritis poliarticular, enfermedades neurodegenerativas, encefalitis, meningitis, hepatitis, sepsis, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, gota, cánceres.
- 50 21. N-[4-Cloro-2-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida, o
- 60 N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida de la reivindicación 20, en donde la condición o enfermedad mediada por el CCR9 es
- (i) una leucemia o un tumor sólido;  
(ii) timoma o un carcinoma tímico;

- (iii) leucemia linfática aguda; y
- (iv) una alergia a alimentos inmunomediada.

5 22. N-[4-Cloro-2-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etoxi-bencenosulfonamida, N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida, o N-[4-Cloro-2-(piridina-4-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida para su uso en el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por el CCR9, que se administra

- 10
- (i) por vía sublingual o tópica; y/o
  - (ii) en combinación con un agente anti-inflamatorio o analgésico.

Figura 1

