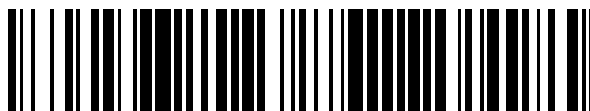


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 107**

51 Int. Cl.:
C07D 241/22 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03700655 .8**
96 Fecha de presentación: **14.01.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1467976**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2004**

54 Título: **N-PIRACINIL-FENILSULFONAMIDAS Y SUS USOS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR QUIMIOCINAS.**

30 Prioridad:
16.01.2002 SE 0200119
17.06.2002 SE 0201857

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.02.2012

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
BAXTER, Andrew;
JOHNSON, Timothy;
KINDON, Nicholas;
ROBERTS, Bryan y
STOCKS, Michael

74 Agente: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 375 107 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

N-piracínil-fenilsulfonamidas y sus usos en el tratamiento de enfermedades mediadas por quimiocinas.

La presente invención se refiere a un compuesto de sulfonamida, a procesos e intermediarios utilizados en su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y a su uso en terapia.

5 Ciertos compuestos de sulfonamida son conocidos en la técnica, por ejemplo véase GB2295616, la Patente Estadounidense 2002143024, WO 01/44239, EP 749964, WO 95/26957, WO 00/01389, y Esche, J; Wojahn, H. Arch. Pharm. (1966), 299 (2), 147-153.

10 Las quimiocinas juegan un importante papel en las respuestas inflamatorias inmunológicas en diversas enfermedades y trastornos, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoidea y arterioesclerosis. Estas moléculas pequeñas secretadas son una superfamilia creciente de proteínas de 8-14 kDa caracterizadas por un motivo conservado de cuatro cisteínas. En la actualidad, la superfamilia de las quimiocinas comprende tres grupos que exhiben motivos estructurales característicos: las familias Cys-X-Cys (C-X-C), Cys-Cys (C-C) y Cys-X₃-Cys (C-X₃-C). Las familias C-X-C y C-C tienen similitud de secuencias y se distinguen una de otra en base a una inserción de aminoácido entre el par NH-proximal de residuos de cisteína. La familia C-X₃-C se distingue de las otras dos familias en base a que tiene una inserción triple de aminoácidos entre el par NH-proximal de residuos de cisteína.

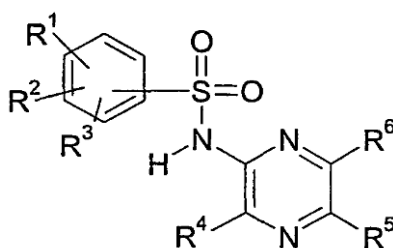
Las quimiocinas C-X-C incluyen varios quimioatrayentes potentes y activadores de neutrófilos tales como la interleuquina-8 (IL-8) y el péptido activador de neutrófilos 2 (NAP-2).

20 Las quimiocinas C-C incluyen quimioatrayentes potentes de monocitos y linfocitos pero no neutrófilos. Los ejemplos incluyen proteínas quimiotácticas de monocitos humanos 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Regulada en la Activación de Células T Normales Expresadas y Secretadas), eotaxina y las proteínas inflamatorias de macrófagos 1 α , y 1 β (MIP-1 α y MIP-1 β), Quimiocina regulada por activación y timo (TARC, CCL17) y Quimiocina derivada de macrófagos (MDC, CCL22).

25 La quimiocina C-X₃-C (también conocida como fractalquina) es un potente quimioatrayente y activador de la microglía en el sistema nervioso central (SNC) así como de monocitos, células T, células NK y mastocitos.

Estudios han demostrado que las acciones de las quimiocinas están mediadas por subfamilias de receptores acoplados a proteínas G, entre los que se encuentran los receptores denominados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C. Estos receptores representan buenos blancos para el desarrollo farmacológico ya que los agentes que modulan estos receptores serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como las mencionadas más arriba.

La presente invención por ello proporciona un compuesto de fórmula (I) y sales, solvatos u N-óxidos farmacéuticamente aceptables del mismo:



(I)

en la que:

R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, OCF₃, O-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es halógeno, CO₂R¹²,

30 alcoxi C₁₋₆ en el que el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede sustituirse con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano;

alqueniloxi C₃₋₆ o alquilinoxi C₃₋₆ en el que cualquiera puede sustituirse opcionalmente con hidroxilo o NR¹⁴R¹⁵;

O-alquil C₁₋₆-X-alquilo C₁₋₆ en el que los grupos alquilo pueden formar un anillo saturado de 3-6 miembros;

O-alquil C₁₋₆-R¹¹ u O-alquil C₂₋₆-X-R¹¹ en el que el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros y

está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, SR^{13} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$, $\text{S(O)}\text{R}^{13}$ o COR^{13} ;

O-alquilo $\text{C}_{1-6}\text{R}^{16}$;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, CO_2R^{12} , $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$;

5 alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hidroxilo, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ o 1-3 átomos de flúor;

alquilo $\text{C}_{1-6}\text{R}^{11}$ o $\text{XCH(R}^{11})\text{alquilo C}_{1-6}$ o $\text{XCH(R}^{16})\text{alquilo C}_{1-6}$ en el que el grupo alquilo puede sustituirse opcionalmente con 1-3 grupos seleccionados de hidroxilo y $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

$\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; $\text{N(R}^{11})\text{R}^{11}$; $\text{X-(CH}_2)_q\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; $\text{NHC(O)alquilo C}_{1-6}$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo,

10 alquinilo C_{3-6} o alquenilo C_{3-6} opcionalmente ramificado y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, halógeno y =O;

R^{11} ; X-R^{11} ; X-R^{12} ; $\text{X-alquil C}_{1-6}\text{R}^{16}$; X-R^{16} ; $\text{X-(CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^{12}$; $\text{X-(CH}_2)_n\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$; $\text{X-(CH}_2)_n\text{R}^{11}$; $\text{X-(CH}_2)_n\text{CN}$; $\text{X-(CH}_2)_q\text{OR}^{12}$; $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{12}$; $(\text{CH}_2)_n\text{-X-R}^{11}$; $\text{X-(CH}_2)_q\text{NHC(O)NHR}^{12}$; $\text{X-(CH}_2)_q\text{NHC(O)R}^{12}$; $\text{X-(CH}_2)_q\text{NHS(O)}_2\text{R}^{12}$; $\text{X-(CH}_2)_q\text{NHS(O)}_2\text{R}^{11}$; $\text{X-alquenilo C}_{3-6}$; $\text{X-alquinilo C}_{3-6}$;

15 n es 1, 2, 3, 4 o 5;

q es 2, 3, 4, 5 o 6;

X es NR^{13} , O, S, S(O) , S(O)_2 ;

20 R^{11} es un grupo arilo o un anillo heteroaromático de 5-7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de los que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 grupos seleccionados de halógeno, $\text{C(O)NR}^{14}\text{R}^{15}$, C(O)OR^{12} , hidroxilo, =O, =S, CN, NO_2 , COR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{X(CH}_2)_q\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, SR^{13} , S(O)R^{13} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ alquil C_{1-6} -X-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , en los que el grupo alquilo puede formar un anillo de 3-6 miembros o está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, SR^{13} , S(O)R^{13} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$;

25 R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , donde el grupo alquilo puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros;

R^{14} y R^{15} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $(\text{CH}_2)_q\text{OH}$,

o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-OH}$ o hidroxilo; y

30 R^{16} es un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, halógeno y =O,

siempre que:

35 • cuando R^4 es halógeno o alcoxi C_{1-4} y R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , alquiltio C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y es meta respecto al grupo sulfonamida, entonces el grupo orto respecto del grupo sulfonamida y del grupo alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} no es hidrógeno,

40 • cuando R^4 es halógeno o alcoxi C_{1-4} y R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , alquiltio C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y es orto respecto al grupo sulfonamida, entonces el grupo orto respecto del alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y también meta respecto del grupo sulfonamida no es hidrógeno,

• cuando dos de R^1 , R^2 , R^3 son hidrógeno y el otro es un grupo metilo respecto de la sulfonamida y R^4 es metoxi, entonces R^5 no es hidrógeno ni bromo, y

• cuando R^5 es metilo y R^6 es metoxi y uno de R^1 , R^2 o R^3 es bromo o yodo y los otros dos son ambos hidrógeno, entonces el grupo bromo o yodo no es orto respecto del grupo sulfonamida.

45 • se excluyan la N-(3'-metoxi-5-metil-2-piracnil)-2-yodobencensulfonamida y N-(3-metoxi-5-metil-2-piracnil)-2-bromobencensulfonamida.

El término arilo incluye fenilo y naftilo. El término alquilo, ya sea solo o como parte de otro grupo, incluye grupos alquilo de cadena lineal y cadena ramificada. Los ejemplos de anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros que

contienen 1 a 4 heteroátomos incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, piracínilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo. Los ejemplos de anillos de 4 a 8 miembros saturados que contienen 1 a 3 heteroátomos incluyen morfolina, piperidina y azetidina. Los sustituyentes en cualquiera de los anillos pueden estar presentes en cualquier posición anular apropiada incluyendo sustituyentes apropiados en los átomos de nitrógeno.

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención.

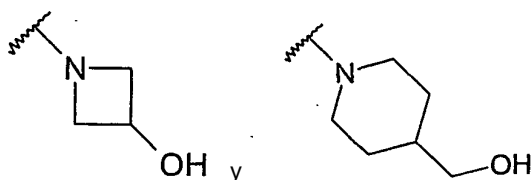
Los grupos halógeno preferibles para R^1 , R^2 y R^3 son cloro, bromo y flúor. Preferiblemente uno de R^1 , R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es cloro, bromo o metilo. Más preferiblemente R^1 y R^2 son cloro en las posiciones 2 y 3 del anillo fenilo y R^3 es hidrógeno (es decir, 2,3-diclorofenilo), R^1 y R^3 son cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo fenilo y R^2 es hidrógeno (es decir, 2,4-diclorofenilo) o R^1 es cloro en la posición 2 y R^2 es metilo en la posición 3 del anillo fenilo y R^3 es hidrógeno (es decir, 2-cloro-3-metilfenilo). Mucho más preferiblemente, R^1 y R^2 son cloro en las posiciones 2 y 3 del anillo fenilo y R^3 es hidrógeno (es decir, 2,3-diclorofenilo).

En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define más arriba pero sin las salvedades en las que R^1 y R^2 son cloro en las posiciones 2 y 3 del anillo fenilo y R^3 es hidrógeno (es decir, 2,3-diclorofenilo), R^1 y R^3 son cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo fenilo y R^2 es hidrógeno (es decir, 2,4-diclorofenilo) o R^1 es cloro en la posición 2 y R^2 es metilo en la posición 3 del anillo fenilo y R^3 es hidrógeno (es decir, 2-cloro-3-metilfenilo).

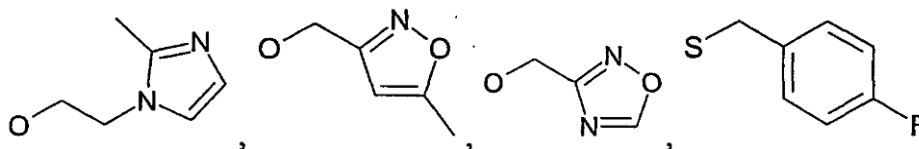
Para el grupo R^4 los ejemplos de alqueniilo C_{3-6} incluyen $OCH_2CH=CH_2$, los ejemplos de alquiniilo C_{3-6} incluyen OCH_2CCH , los ejemplos de O-alquilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} incluyen OCH_2CH_2OMe , los ejemplos de O-alquilo C_{1-6}^{11} incluyen OCH_2R^{11} , y los ejemplos de O-alquilo C_{1-6}^{16} incluyen OCH_2 pirrolidina.

Los grupos preferibles para R^4 incluyen alcoxi C_{1-6} tal como metoxi, 2-furanilmetoxi, bromo, cloro, 2-metoxietoxi, (5-metil-3-isoxazolil)metoxi, 2-, 3- o 4-piridilmetoxi, 3-piridazinilmetoxi, metoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, (2-metil-4-oxazolil)metoxi y 4-metoxifenilmetoxi. Más preferiblemente, R^4 es metoxi.

Para R^5 y R^6 los ejemplos de $NR^{14}R^{15}$ incluyen morfolina, pirrolidina, NMe_2 , $NHCH_2CH_2OMe$, $NHMe$, y los grupos siguientes:



Los ejemplos de $X-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$ incluyen $SCH_2CH_2NH_2$ y $SCH_2CH_2NMe_2$, los ejemplos de $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$ incluyen CH_2 morfolina, los ejemplos de $X-R^{12}$ incluyen SMe , OMe , OEt , OH , SO_2Me , los ejemplos de X-alquilo $C_{1-6}R^{16}$ incluyen OCH_2 pirrolidina, los ejemplos de $X-(CH_2)_nCO_2R^{12}$ incluyen SCH_2CO_2H , SCH_2CO_2Me , $SCH_2CH_2CO_2Me$, los ejemplos de $X-(CH_2)_nCONR^{14}R^{15}$ incluyen SCH_2CONH_2 , $SCH_2CONHMe$, OCH_2CONEt_2 , los ejemplos de $X-(CH_2)_nR^{11}$ incluyen los grupos siguientes:

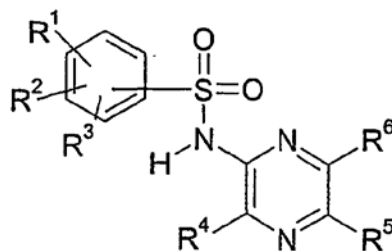


Los ejemplos de $X-(CH_2)_nCN$ incluyen SCH_2CN , los ejemplos de $X-(CH_2)_qOR^{12}$ incluyen OCH_2CH_2OMe , los ejemplos de $(CH_2)_nOR^{12}$ incluyen CH_2OH , CH_2OMe , los ejemplos de $X-(CH_2)_qNHC(O)NHR^{12}$ incluyen $SCH_2CH_2NHC(O)NHMe$, y los ejemplos de $X-(CH_2)_qNHC(O)R^{12}$ incluyen $NHCH_2CH_2NHC(O)Me$. Los ejemplos de $NHC(O)$ alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo incluyen $NHCOCH_2OH$.

Los grupos preferibles de R^5 incluyen hidrógeno, halógeno tal como bromo y cloro, fenilo, alquilo C_{1-6} tal como metilo, CH_2OH , ciano y 2-aminoetanotil. Más preferiblemente, R^5 es hidrógeno, metilo, CH_2OH o halógeno tal como bromo o cloro.

Los grupos preferibles para R^6 incluyen hidrógeno, alquilo C_{1-6} , CH_2OH y halógeno, más preferiblemente hidrógeno, metilo, CH_2OH o cloro.

En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula (IA):



(IA)

en la que

R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, OCF₃, alqueno C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

5 R⁴ es halógeno, alcoxi C₁₋₆ u OR⁹;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, ciano, R⁹, OR⁹, NR⁹R¹⁰, SR⁹, S(CH₂)_nCO₂H, S(CH₂)_nCO₂R¹², S(CH₂)_nCONR¹²R¹³, S(CH₂)_nR¹¹ o un anillo saturado o heteroaromático de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

n es 1, 2 o 3;

10 R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o NHCO alquilo C₁₋₆, o R⁹ y R¹⁰ son arilo opcionalmente sustituido, alquil C₁₋₆-arilo o alquil C₁₋₆-R¹¹ o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 4 a 8 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆-OH; y R¹¹ es un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos
15 seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₆; y R¹² y R¹³ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

20 Para los compuestos (IA) R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, OCF₃, alqueno C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, siendo los grupos halógeno preferibles cloro. Preferiblemente uno de R¹, R² y R³ es metilo, etenilo, ciano, cloro, fluoro, yodo o dos son cloro o los tres son flúor. Más preferibles son los compuestos en los que R¹-R³ junto con el grupo fenilo al que están unidos forman un grupo 3-cloro-2-metilfenilo o 2,3-diclorofenilo.

Para los compuestos (IA) los grupos preferibles para R⁴ incluyen halógeno tal como bromo y cloro, alcoxi C₁₋₆ tal como metoxi y etoxi, alquilo C₁₋₆ u OR⁹ en el que R⁹ es CH₂R¹¹, en el que R¹¹ es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos.

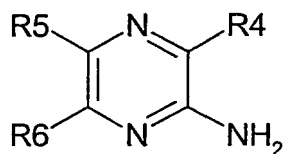
25 Más preferiblemente, R⁴ es metoxi, halógeno tal como cloro, OR⁹ en el que R⁹ es CH₂R¹¹, en el que R¹¹ es furanilo, 5-metil-3-isoxazolilo, piridilo opcionalmente sustituido por metilo, piridazinilo, piracínilo, 1-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinilo.

Para los compuestos (IA) preferiblemente R⁵ es hidrógeno, metilo, bromo, cloro, metoxi, morfolinilo, pirrolinilo, dimetilamino, hidroxilo, 2-metoxietoxi, piracínilo, pirimidinilo, O-Ph-CO₂H, 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, NHCH₂CH₂NHCOMe, ciano, 4-hidroximetil-1-piperidinilo, SMe, NHMe, o 2,4-difluorofenilo.

30 Para los compuestos (IA) preferiblemente R⁶ es hidrógeno o cloro.

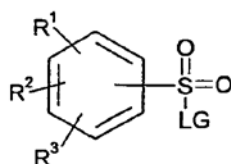
Los compuestos preferibles de fórmula (I)/(IA) incluyen aquellos ejemplificados en la presente tanto en forma de base libre y como sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la invención también se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto (I) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que R^4 , R^5 y R^6 son los definidos en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

5 en la que R^1 , R^2 y R^3 son los definidos en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos y LG es un grupo saliente, y opcionalmente con posterioridad

- eliminar cualquier grupo protector,
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

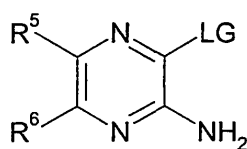
10 Los grupos salientes LG preferibles incluyen halógeno tal como cloro. Preferiblemente la reacción entre los compuestos (II) y (III) se lleva a cabo mediante el tratamiento del compuesto (II) con una base tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio en un disolvente apropiado tal como 1,2-dimetoxietano o tetrahydrofurano.

Cuando R^4 es alcoxi C_{1-6} en el que el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede sustituirse con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano;

15 alquenilo C_{3-6} o alquinoxilo C_{3-6} en el que cualquiera puede sustituirse opcionalmente con hidroxilo o $NR^{14}R^{15}$; O-alquilo C_{1-6} -X-alquilo C_{1-6} en el que los grupos alquilo pueden formar un anillo saturado de 3-6 miembros;

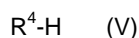
O-alquilo $C_{1-6}R^{11}$ u Oalquilo C_{2-6} -X- R^{11} en el que el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$; u O-alquilo $C_{1-6}R^{16}$;

20 los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula (IV), en el que LG es un grupo saliente (tal como cloro o bromo):



(IV)

con un compuesto de fórmula (V)



25 en un disolvente apropiado (tal como 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida o tetrahydrofurano) con una base apropiada tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio a una temperatura apropiada tal como 25°C a 60°C.

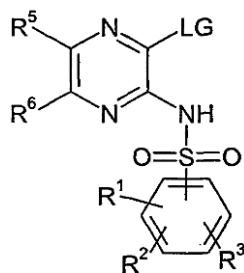
Cuando R^4 es alcoxi C_{1-6} en el que el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede sustituirse con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano;

alquenilo C_{3-6} o alquinoxilo C_{3-6} en el que cualquiera puede sustituirse opcionalmente con hidroxilo o $NR^{14}R^{15}$;

O-alquil C₁₋₆-X-alquilo C₁₋₆ en el que los grupos alquilo pueden formar un anillo saturado de 3-6 miembros; Oalquil C₁₋₆ R¹¹ u O alquil C₂₋₆-X-R¹¹ en el que el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, NR¹⁴R¹⁵, SR¹³, S(O)₂R¹³, S(O)R¹³, u

O-alquil C₁₋₆R¹⁶;

- 5 los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula (VI), en el que LG es un grupo saliente (tal como cloro o bromo):

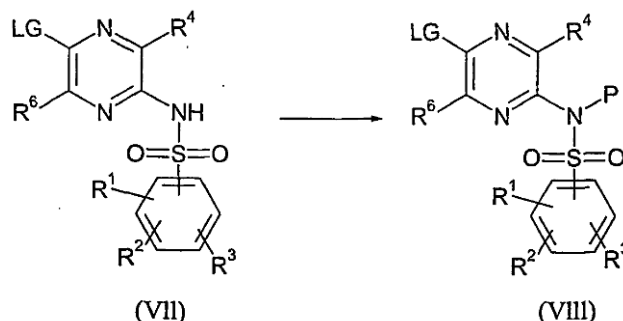


(VI)

con un compuesto de fórmula (V)

- 10 en un disolvente apropiado (tal como 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano) con una base apropiada tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio a una temperatura apropiada tal como 25°C a 60°C.

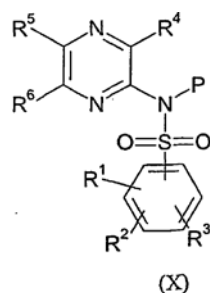
- 15 los compuestos de estructura (VIII) pueden prepararse tomando un compuesto de fórmula (VII) en el que LG es un grupo saliente (tal como cloro o bromo) y protegiendo la sulfonamida como, por ejemplo, el éter de trimetilsilietoximetilo (SEM) o éter de metoximetilo (MOM) mediante procedimientos estándar de la literatura (tales como SEM-cloruro o MOM-cloruro) en un disolvente apropiado (tal como tetrahidrofurano) con una base apropiada (tal como trietilamina) a una temperatura apropiada (tal como 0-20°C) para producir el compuesto de la fórmula (VIII):



(VII)

(VIII)

- 20 El compuesto de fórmula (VIII) podría tratarse posteriormente con compuestos de fórmulas (IX): R⁵-H (IX) en la que R⁵-H es una amina primaria o secundaria, tiol o alcohol como se define más arriba (es decir, en el que R⁵ es un grupo que contiene un resto X en el que X es NR¹³, O o S), en un disolvente apropiado (tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo) con o sin una base apropiada (tal como hidruro de sodio, carbonato de cesio o trietilamina) a una temperatura apropiada que varía de 25-85°C para producir el compuesto de la fórmula (X):

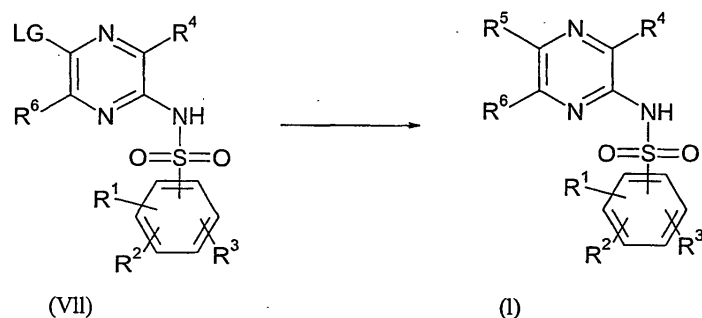
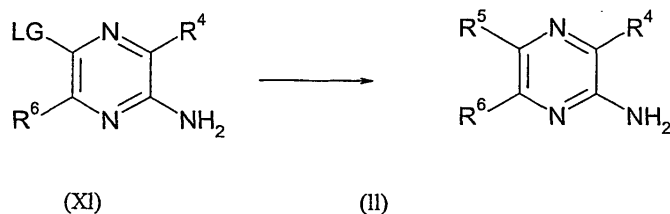


(X)

- 25 El grupo protector (P) puede eliminarse posteriormente mediante procedimientos estándar para producir el compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de estructura (11) o (1), en los que R⁵ es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido según

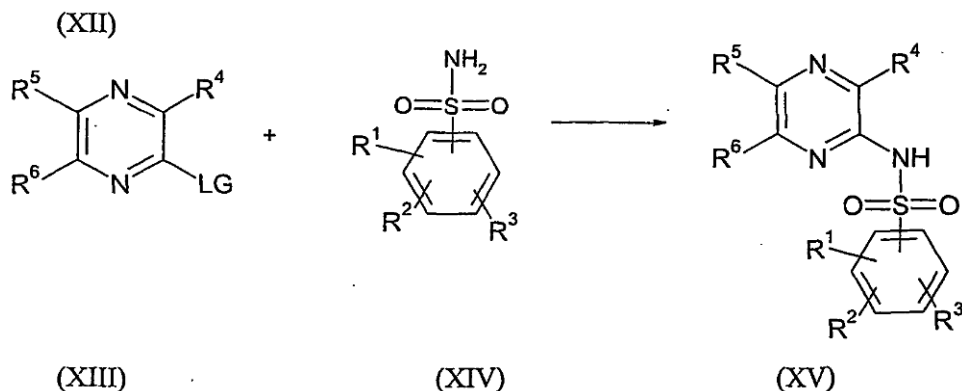
lo definido en las reivindicaciones, pueden prepararse tomando un compuesto de fórmula (XI) o (VII) en el que LG es un grupo saliente apropiado tal como bromo, cloro y yodo y haciéndolo reaccionar con un ácido aril o heteroaril borónico tal como ácido fenil borónico, un catalizador de paladio tal como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (11), una base apropiada tal como cloruro de cesio, acetato de sodio o carbonato de cesio y un disolvente apropiado tal como metanol o etanol y calentamiento entre 40-80°C



Los compuestos de fórmula (11) y (1) en la que R⁵ o R⁶ es CO₂R¹³ pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (11) o (1), en la que R⁵ o R⁶ es bromo o yodo, en un disolvente apropiado tal como R¹³OH o dioxano que contiene R¹³OH, una amina terciaria apropiada tal como trietilamina, un catalizador de paladio apropiado tal como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (11) bajo una atmósfera de monóxido de carbono habitualmente a 2-10 bares, idealmente a 4-6 bares y a una temperatura de 70-120°C. Los compuestos de fórmula (II) y (I) en la que R⁵ o R⁶ es CONR¹⁴R¹⁵ pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) o (I), en la que R⁵ o R⁶ es bromo o yodo, en un disolvente apropiado tal como dioxano que contiene NHR¹⁴R¹⁵, una amina terciaria apropiada tal como trietilamina, un catalizador de paladio apropiado tal como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (11) bajo una atmósfera de monóxido de carbono habitualmente a 2-10 bares, idealmente a 4-6 bares y a una temperatura de 70-120°C. Los compuestos de fórmula (1) en la que R⁵ o R⁶ es CH₂OH pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ o R⁶ es CO₂R¹³ por reducción utilizando un agente reductor apropiado tal como trietilborohidruro de litio en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a una temperatura de 0-10°C.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ o R⁶ es CHO pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (1) en la que R⁵ o R⁶ es CH₂OH por oxidación utilizando un agente oxidante apropiado tal como dióxido de manganeso o clorocromato de piridinio (PCC) en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura de 0-50°C.

Los compuestos de fórmula (1) en la que R⁵ o R⁶ es CH(OH)R¹¹ o CH(OH)alquil (C₁₋₅) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (1) en la que R⁵ o R⁶ es CHO por reacción con un compuesto de fórmula (XII) en la que M es un metal tal como magnesio o litio en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano o éter dietílico a una temperatura de 0-10°C.



Un compuesto de fórmula (XV) puede fabricarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII), en el que R⁴ es preferiblemente cloro, bromo o alcoxi y LG es un grupo saliente apropiado tal como cloro o bromo, con un compuesto de fórmula (XIV) utilizando una base apropiada tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida a una temperatura de 40-90°C.

- 5 Los compuestos intermedios de fórmula (II) y (III) pueden prepararse utilizando química estándar o están comercialmente disponibles.

10 Aquellos con experiencia en la técnica apreciarán que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos de partida o el compuesto intermedio pueden necesitar ser protegidos mediante grupos protectores. De ese modo, la preparación del compuesto de fórmula (I) puede incluir, en una etapa apropiada, la eliminación de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de los grupos funcionales se describe completamente en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2^o edición, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

15 Los compuestos de fórmula (I) anteriores pueden convertirse en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición con bases tales como sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaína, o una sal de adición con ácidos tal como hidrocioruro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metansulfonato o *p*-toluensulfonato.

Se considera que ciertos compuestos de fórmula (II) y (III) son novedosos y forman otro aspecto de la invención.

20 Los compuestos de fórmula (I) anteriores pueden convertirse en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición con bases tales como sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaína, o una sal de adición con ácidos tal como un hidrocioruro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metansulfonato o *p*-toluensulfonato.

25 Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad de los receptores de quimiocinas (especialmente CCR4), y pueden utilizarse en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de afecciones/enfermedades en seres humanos y animales no humanos que son exacerbadas o causadas por la producción excesiva o no regulada de quimiocinas. Los ejemplos de dichas afecciones/enfermedades incluyen:

30 1) **(el tracto respiratorio)** enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); asma, tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y de polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias); bronquitis; rinitis aguda, alérgica, atrófica y rinitis crónica, incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, incluyendo rinitis cruposa, fibrinosa y pseudomembranosa y rinitis escrofulosa; rinitis estacional, incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora; sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática;

35 2) **(hueso y articulaciones)** artritis nudosa, artritis reumatoidea, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriática y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;

40 3) **(piel)** prurito, escleroderma, otitis, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborroyéticas, Líquen plano, Pénfigo, Pénfigo bulloso, Epidermólisis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitides, eritemas, eosinofilia cutánea, uveítis, Alopecia areata y conjuntivitis vernal, lupus;

45 4) **(tracto gastrointestinal)** enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, ileítis y enteritis, alergias relacionadas con alimentos que tienen efectos remotos del intestino, por ejemplo migraña, rinitis y eczema;

50 5) **(sistema nervioso central y periférico)** enfermedades neurodegenerativas y trastornos de demencia, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuronales motoras, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades priónicas, encefalopatía por HIV (complejo de demencia por SIDA), enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia corporal de Lewy y demencia vascular; polineuropatías, por ejemplo síndrome de Guillain-Barre, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal, plexopatías; desmielinización del SNC, por ejemplo esclerosis múltiple, encefalomiелitis hemorrágica/diseminada aguda, y panencefalitis esclerosante subaguda; trastornos neuromusculares, por ejemplo miastenia grave y síndrome de Lambert-Eaton; trastornos espinales, por ejemplo paraparesis espástica tropical, y síndrome del hombre rígido; síndromes paraneoplásicos, por ejemplo degeneración cerebelosa y encefalomiелitis; trauma del SNC; migraña; ataque cerebral y enfermedades del correctum tales como meningitis.

- 6) (**otros tejidos y enfermedades sistémicas**) hepatitis, vasculitis, espondiloartropatías, vaginitis, glomerulonefritis, miositis, arterioesclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa y púrpura trombocitopenia idiopática; adhesiones posoperatorias, y sepsis.
- 5 7) (**rechazo a aloinjertos y xenoinjertos**) agudo y crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad crónica huésped versus injerto;
- 8) Cáncer, carcinoma & metástasis tumoral, incluyendo de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cuello de útero, tiroides y piel, especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma maligno, cáncer de próstata y sarcoma escamoso. Tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B y linfoma de Burkets, Linfoma de Hodgkin, Leucemia linfoblástica aguda. Tumores Hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas crónicas y agudas y leucemia promielocíticas. Tumores de origen mesenquémico, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, neuroblastoma y glioma.
- 10 9) Todas las enfermedades que resultan de un desequilibrio general del sistema inmunitario y que dan como resultado un incremento en las reacciones inflamatorias atópicas.
- 15 10) fibrosis quística, lesión por re-perfusión en el corazón, cerebro, miembros periféricos y otros órganos.
- 11) Heridas por quemaduras y úlceras crónicas de la piel
- 12) Enfermedades reproductivas (por ejemplo Trastornos de ovulación, menstruación e implante, trabajo de parto, Endometriosis)
- 20 13) trombosis
- 14) enfermedades infecciosas tales como infección por VIH y otras infecciones virales, infecciones bacterianas.
- De este modo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define más arriba para su uso en terapia.
- 25 Preferiblemente el compuesto de la invención se utiliza para tratar enfermedades en las que el receptor de quimiocinas pertenece a la subfamilia de receptores de quimiocinas CC, más preferiblemente el receptor de quimiocina blanco es el receptor CCR4.
- Las afecciones particulares que pueden tratarse con el compuesto de la invención son asma, rinitis y trastornos inflamatorios de la piel, enfermedades en las que existen niveles elevados de TARC, MDC o CCR4. Es preferible que el compuesto de la invención se utilice para tratar asma y rinitis, especialmente asma.
- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define más arriba, en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.
- Aún en otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define más arriba, en la fabricación de un medicamento para el
- 35 tratamiento de enfermedades o afecciones humanas en las que la modulación de la actividad del receptor de quimiocina, particularmente la actividad de CCR4, es beneficiosa.
- En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que existan indicaciones específicas en contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse consiguientemente.
- 40 Para los usos terapéuticos mencionados más arriba la dosificación administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.
- El compuesto de fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo pueden utilizarse solos pero en general serán administrados en forma de composición farmacéutica en la que el compuesto/sal/solvato de fórmula (I) (principio activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente comprenderá de 0,05 a 99% en peso (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 0,10 a 70% en peso, y aún más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso, del principio activo, siendo todos los porcentajes en peso en base a la composición total.
- La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define más arriba, en asociación con un
- 50 adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

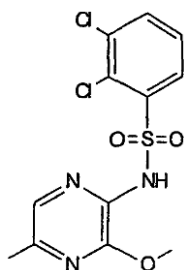
La invención además proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define más arriba, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse tópicamente (por ejemplo al pulmón y/o vías respiratorias o a la piel) en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcanos y formulaciones en polvo secas; o sistémicamente, por ejemplo por administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea o mediante administración rectal en forma de supositorios o transdérmicamente. Preferiblemente el compuesto de la invención se administra por vía oral.
- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define más arriba, en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia en combinación con fármacos utilizados para tratar asma y rinitis (tales como esteroides inhalatorios u orales, agonistas inhalatorios de receptores β_2 y antagonistas orales de receptores de leucotrienos).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

15 Ejemplo 1

2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-5-metil-2-piracínil)-bencensulfonamida



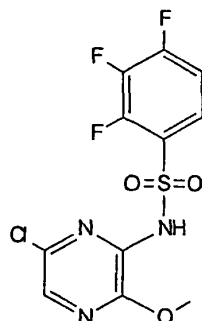
- 20 Se añadió hidruro de sodio (0,1 g de 60%) a 3-metoxi-5-metil-2-piracina (0,07g) en 1,2-dimetoxietano (3ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 1 hora a 50°, se añadió cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (0,15g). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió ácido cítrico acuoso al 5% y el producto se extrajo con acetato de etilo (X3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas de diclorometano/metanol dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,08g).

m/e 346/8/350 ($M-1^+$, 100%)

- 25 1H RMN (D6-DMSO) δ 11,27 (1H, s), 8,06 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,60-7,55 (1H, br s), 7,58 (1H, t), 3,87 (3H, s), 2,28 (3H, s).

Ejemplo 2

N-(6-cloro-3-metoxi-2-piracínil)-2,3,4-trifluorobencensulfonamida



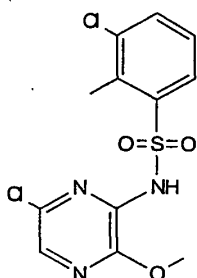
- 30 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 6-cloro-3-metoxi-2-piracina (0,16g) y cloruro de 2,3,4-trifluorobencensulfonilo (0,25g). Rendimiento 0,08g.

m/e 352/4 ($M-1^+$, 100%)

1H RMN (D6-DMSO) δ 7,93-7,80 (1H, m), 7,89 (1H, s), 7,60-7,50 (1H, m), 3,91 (3H, s).

Ejemplo 3

- 5 3-cloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-piracinil)-2-metilbencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 6-cloro-3-metoxi-2-piracinamina (0.,16g) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencensulfonilo (0,23g). Rendimiento 0,15g.

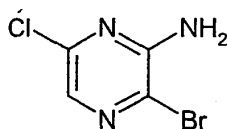
m/e 346/8/50 (M-1⁺, 100%)

- 10
- ¹
- H RMN (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,47 (1H, t), 3,92 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Ejemplo 4

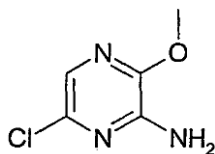
2,3-dicloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-piracinil)bencensulfonamida

- a) 3-bromo-6-cloro-2-piracinamina



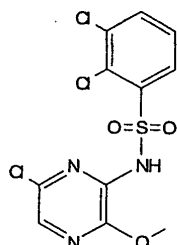
- 15 Se añadió N-bromosuccinimida (6,9g) en porciones durante 0,5 hora a una solución agitada de 6-cloro-2-piracinamina (5,0g) en cloroformo (200ml) calentado a reflujo. Después de que se completó la adición, se dejó que la mezcla de reacción se enfríe, se lavó con agua y se evaporó para dar una mezcla 3:1 de 5-bromo-6-cloro-2-piracinamina y el compuesto del subtítulo que se separó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano. Rendimiento 2,0g. Utilizado directamente.

- 20 b) 6-cloro-3-metoxi-2-piracinamina y 3-bromo-6-metoxi-2-piracinamina



- 25 Se calentaron a reflujo durante 3 horas 3-bromo-6-cloro-2-piracinamina (1,0g), metóxido de sodio (3ml de solución al 25% en metanol) y metanol (10ml). Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó seca (MgSO
- ₄
-) y el disolvente se evaporó para dar una mezcla de los compuestos del subtítulo (relación 10:1). La purificación fue por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano. Rendimiento 0,5g. Utilizado directamente.

c) 2,3-dicloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



5

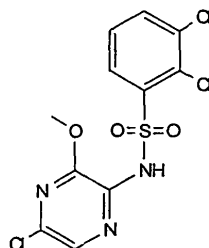
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 6-cloro-3-metoxi-2-piracínamina (0,24g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (0,32g). Rendimiento 0,24g.

m/e 366/8/370/2 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,14 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,62 (1H, t), 3,91 (3H, s).

10 Ejemplo 5

2,3-dicloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



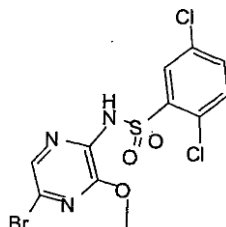
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-cloro-3-metoxi-2-piracínamina (0,1g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (0,15g). Rendimiento 0,05g.

15 m/e 366/8/370/2 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,15 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,58 (1H, t), 3,93 (3H, s).

Ejemplo 6

N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,5-diclorobencensulfonamida



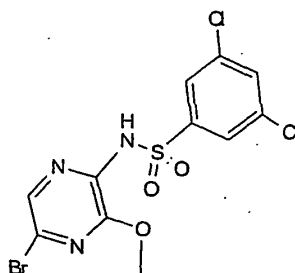
20 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-bromo-3-metoxi-2-piracínamina (0,2g) y cloruro de 2,5-diclorobencensulfonilo (0,24g). Rendimiento 0,14g.

m/e 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,04 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,73 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 3,91 (3H, s).

Ejemplo 7

5 N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-3,5-diclorobencensulfonamida



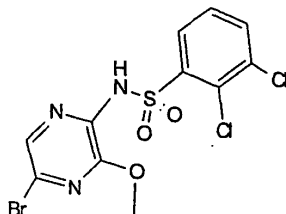
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-bromo-3-metoxi-2-piracina (0,2g) y cloruro de 3,5-diclorobencensulfonilo (0,24g). Rendimiento 0,012g.

m/e 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%)

10 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 7,96-7,91 (4H, m), 3,93 (3H, s).

Ejemplo 8

N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-diclorobencensulfonamida



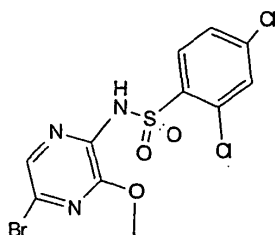
15 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-bromo-3-metoxi-2-piracina (0,1g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (0,2g). Rendimiento 0,045g.

m/e 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,06 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 7,82 (1H, s), 7,57 (1H, t), 3,92 (3H, s).

Ejemplo 9

N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,4-diclorobencensulfonamida



20

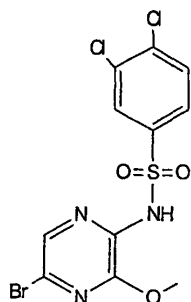
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-bromo-3-metoxi-2-piracina (0,2g) y cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo (0,24g). Rendimiento 0,059g.

m/e 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,07 (1H, d), 7,85 (2H, d), 7,64 (1H, dd), 3,92 (3H, s).

Ejemplo 10

5 N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracinil)-3,4-diclorobencensulfonamida



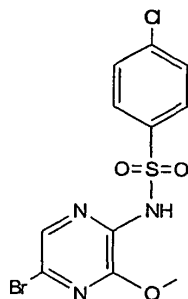
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-bromo-3-metoxi-2-piracinamina (0,15g) y cloruro de 3,4-diclorobencensulfonilo (0,15g). Rendimiento 0,09g.

m/e 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%)

10 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,14 (1H, s), 8,00-7,85 (3H, m), 3,94 (3H, s).

Ejemplo 11

N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracinil)-4-clorobencensulfonamida



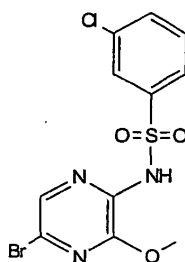
15 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-bromo-3-metoxi-2-piracinamina (0,1g) y cloruro de 4-clorobencensulfonilo (0,13g). Rendimiento 0,13g.

m/e 376/8/380 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,3 (1H, br s), 7,97 (2H, d), 7,91 (1H, s), 7,66 (2H, d), 3,93 (3H, s).

Ejemplo 12

N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracinil)-3-clorobencensulfonamida



20

Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando

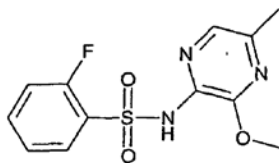
5-bromo-3-metoxi-2-piracinamina (0,1g) y cloruro de 3-clorobencensulfonilo (0,13g). Rendimiento 0,14g.

m/e 376/8/380 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,00-7,90 (3H, m), 7,75 (1H, d), 7,64 (1H, t), 3,94 (3H, s).

Ejemplo 13

5 N-(3-metoxi-5-metil-2-piracinil)-2-fluorobencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metoxi-5-metil-2-piracinamina y cloruro de 2-fluorobencensulfonilo.

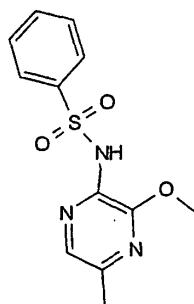
m/e 298 (M+1⁺, 100%)

10 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,05 (1H, br s), 7,85-7,95 (1H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,50-7,60 (1H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,30 (3H, s).

PF 150-152°C

Ejemplo 14

N-(3-metoxi-5-metil-2-piracinil)bencensulfonamida

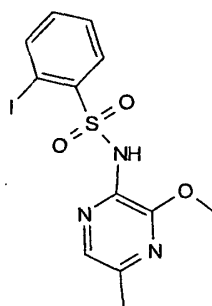


15 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metoxi-5-metil-2-piracinamina y cloruro de bencensulfonilo.

PF 138-139°C

Ejemplo 15

20 N-(3-metoxi-5-metil-2-piracinil)-2-yodobencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metoxi-5-metil-2-piracinamina y cloruro de 2-yodobencensulfonilo.

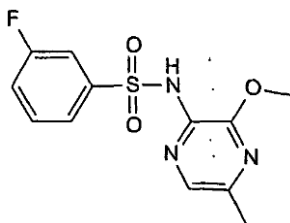
¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,75 (1H, br s), 8,05-8,15 (2H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 7,30 (1H, dt), 3,90 (3H, s), 2,30 (3H,

s).

PF 140-141°C

Ejemplo 16

5 N-(3-metoxi-5-metil-2-piracnil)-3-fluorobencensulfonamida

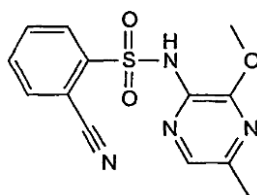


Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metoxi-5-metil-2-piracnamina y cloruro de 3-fluorobencensulfonilo.

PF 95-97°C

10 Ejemplo 17

2-[[[(3-metoxi-5-metil-2-piracnil)amino]sulfonil]benzoniitrilo



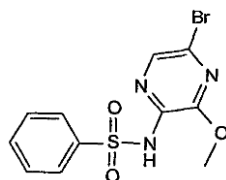
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metoxi-5-metil-2-piracnamina y cloruro de 2-cianobencensulfonilo.

15 m/e 305 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,15 (1H, dd), 8,05 (1H, dd), 7,85 (1H, dt), 7,80 (1H, dt), 7,60 (1H, s), 3,85 (3H, s), 2,30 (3H, s).

Ejemplo 18

N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracnil)bencensulfonamida



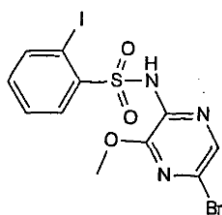
20

Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-bromo-3-metoxi-2-piracnamina y cloruro de bencensulfonilo.

m/e 344 (M+1⁺, 100%)

Ejemplo 19

25 N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracnil)2-yodobencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-bromo-3-metoxi-2-piracinaimina y cloruro de 2-yodobencensulfonilo.

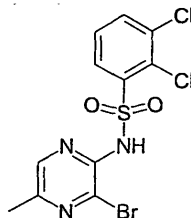
m/e 470 (M+1⁺, 100%)

- 5 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,30 (1H, br s), 8,0-8,1 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,60 (1H, dt), 7,30 (1H, dt), 3,95 (3H, s).

Ejemplo 20

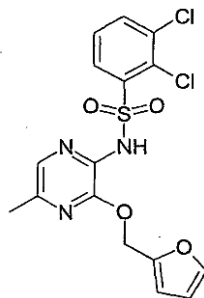
2,3-dicloro-N-[3-(2-furanilmetoxi)-5-metil-2-piraciniil]bencensulfonamida

a) N-(3-bromo-5-metil-2-piraciniil)-2,3-diclorobencensulfonamida



- 10 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-bromo-5-metil-2-piracinaimina (0,84g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (1,1g). Rendimiento 0,92g.

b) 2,3-dicloro-N-[3-(2-furanilmetoxi)-5-metil-2-piraciniil]bencensulfonamida



- 15 Se añadió hidruro de sodio (0,04g de una dispersión en aceite al 60%) a alcohol furfurílico (0,034g) en 1,2-dimetoxietano (1ml). Después de 5 minutos se añadió N-(3-bromo-5-metil-2-piraciniil)-2,3-diclorobencensulfonamida (Ejemplo 20 parte a) (0,1g) y la mezcla se calentó a 40°C. Después de 16 horas, se añadió ácido cítrico acuoso al 5% (10ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x50ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,02g).

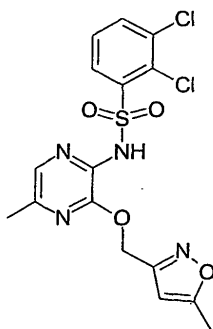
20 m/e 412 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,33 (1H, br s), 8,01 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,62 (1H, br s), 7,54 (1H, t), 6,61-6,58 (1H, m), 6,50-6,45 (1H, m), 5,33 (2H, s), 2,32 (3H, s)

PF 127-129°C

Ejemplo 21

25 2,3-dicloro-N-[5-metil-3-(5-metil-3-isoxazolilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 20 utilizando (5-metil-3-isoxazolil)metanol (0,05g) y N-(3-bromo-5-metil-2-piracínil)-2,3-diclorobencensulfonamida (0,1g). Rendimiento 0,05g.

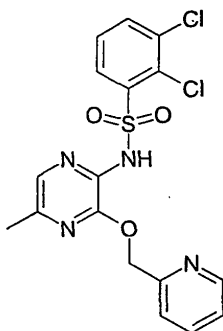
m/e 429 (M+1⁺, 100%)

5 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,39 (1H, br s), 8,03 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,64 (1H, br s), 7,47 (1H, t), 6,33 (1H, s), 5,37 (2H, s), 2,41 (3H, s), 2,29 (3H, s)

PF 155-156°C

Ejemplo 22

2,3-dicloro-N-[5-metil-3-(2-piridinilmetoxi)-2-piracínil]bencensulfonamida



10

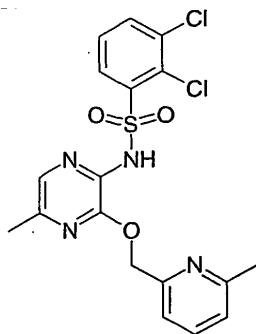
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 20 utilizando piridina-2-metanol (0,05g) y N-(3-bromo-5-metil-2-piracínil)-2,3-diclorobencensulfonamida (0,1g). Rendimiento 0,07g.

m/e 425 (M+1⁺, 100%)

15 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,57-8,54 (1H, m), 8,05 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,83 (1H, dt), 7,65-7,50 (2H, m), 7,56 (1H, t), 7,35-7,30 (1H, m), 5,44 (2H, s), 2,26 (3H, s)

Ejemplo 23

2,3-dicloro-N-[5-metil-3-(6-metil-2-piridinilmetoxi)-2-piracínil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 20 utilizando 6-metilpiridina-2-metanol (0,05g) y N-(3-bromo-5-

metil-2-piraciniil)-2,3-diclorobencensulfonamida (0,1g). Rendimiento 0,023g.

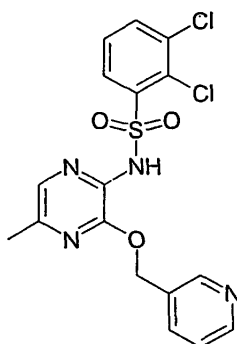
m/e 439 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, dd), 7,89 (1H, dd), 7,70 (1H, t), 7,59 (1H, br s), 7,54 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,19 (1H, d), 5,39 (2H, s), 2,47 (3H, s), 2,26 (3H, s)

5 PF 164-165°C

Ejemplo 24

10 2,3-dicloro-N-[5-metil-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 20 utilizando piridina-3-metanol (0,05g) y N-(3-bromo-5-metil-2-piraciniil)-2,3-diclorobencensulfonamida (0,1g). Rendimiento 0,023g.

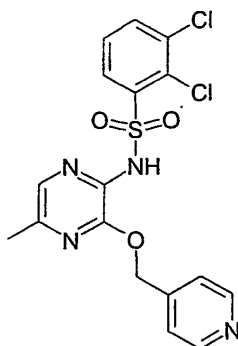
m/e 425 (M+1⁺, 100%)

15 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,74 (1H, d), 8,55 (1H, dd), 8,03 (1H, dd), 7,95-7,85 (2H, m), 7,59 (1H, br s), 7,54 (1H, t), 7,42 (1H, dd), 5,41 (2H, s), 2,29 (3H, s)

PF 160-161°C

Ejemplo 25

2,3-dicloro-N-[5-metil-3-(4-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



20 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 20 utilizando piridin-4-metanol (0,05g) y N-(3-bromo-5-metil-2-piraciniil)-2,3-diclorobencensulfonamida (0,1g). Rendimiento 0,009g.

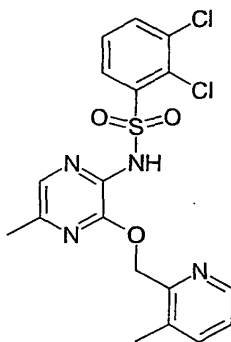
m/e 425 (M+1⁺, 100%)

25 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,57 (2H, d), 8,05 (1H, dd), 7,89 (1H, dd), 7,60 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,50 (2H, d), 5,43 (2H, s), 2,26 (3H, s)

PF 183-184°C

5

Ejemplo 26

2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(3-metil-2-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida

10

Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 20 utilizando 3-metilpiridina-2-metanol (0,05g) y *N*-(3-bromo-5-metil-2-piraciniil)-2,3-diclorobencensulfonamida (0,1g). Rendimiento 0,02g.

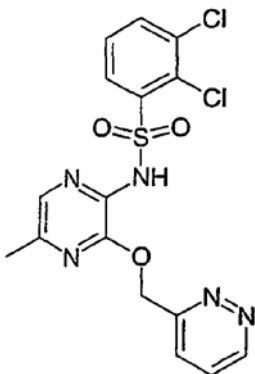
m/e 439 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,36 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,83 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 7,60 (1H, br s), 7,49 (1H, t), 7,31 (1H, dd), 5,40 (2H, s), 2,33 (3H, s), 2,29 (3H, s)

15

PF 137-138°C

Ejemplo 27

2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(3-piridazinilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida

20 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 20 utilizando piridazin-3-metanol (0,1g) y *N*-(3-bromo-5-metil-2-piraciniil)-2,3-diclorobencensulfonamida (0,15g). Rendimiento 0,038g.

m/e 424 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,47 (1H, br s), 9,21 (1H, dd), 8,05 (1H, dd), 8,00-7,95 (1H, m), 7,88 (1H, d), 7,80-7,75 (1H, m), 7,62 (1H, br s), 7,54 (1H, t), 5,65 (2H, s), 2,27 (3H, s)

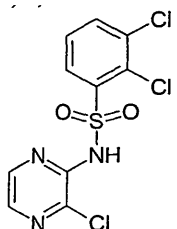
25 PF 119-124°C

5

Ejemplo 28

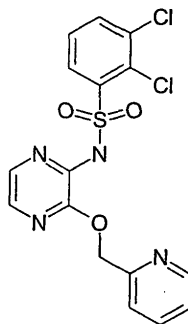
2,3-dicloro-N-[3-(2-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida

10 a) 2,3-dicloro-N-(3-cloro-2-piraciniil)bencensulfonamida



15 Se calentó a 75°C 2,3-dicloropiracina (2,6g), 2,3-diclorobencensulfonamida (4,0g) y carbonato de potasio (10,0g) en N,N-dimetilformamida (50ml). Después de 16 horas, se añadió ácido cítrico acuoso al 5% (30ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x100ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/ isohexano dio el compuesto del título (1,5g).

b) 2,3-dicloro-N-[3-(2-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



20 Se añadió hidruro de sodio (0,05g de una dispersión en aceite al 60%) a piridin-2-metanol (0,088g) en 1,2-dimetoxietano (3,0ml). Después de 5 minutos, se añadió 2,3-dicloro-N-(3-cloro-2-piraciniil)bencensulfonamida (0,1g) y la mezcla se calentó a 70°C. Después de 4 horas, se añadió ácido cítrico acuoso al 5% (10ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x50ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,06g).

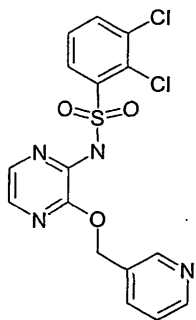
25 m/e 411 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D₆-DMSO) δ 8,57 (1H, d), 8,13 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,90-7,75 (2H, m), 7,75-7,65 (1H, m), 7,65-7,55 (2H, m), 7,40-7,30 (1H, m), 5,49 (2H, s)

PF 167-168°C

Ejemplo 29

30 2,3-dicloro-N-[3-(3-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 28 utilizando piridin-3-metanol (0,09g) y 2,3-dicloro-N-(3-cloro-2-piraciniil)bencensulfonamida (0,1g). Rendimiento 0,042g.

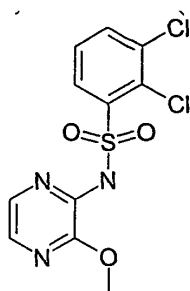
m/e 409 (M-1⁺, 100%)

- 5 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,70 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,28 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 7,70-7,67 (2H, m), 7,61 (1H, d), 7,40-7,35 (2H, m), 5,45 (2H, s).

PF 138-139°C

Ejemplo 30

2,3-dicloro-N-(3-metoxi-2-piraciniil)bencensulfonamida



10

Se calentó a 85°C 2,3-dicloro-N-(3-cloro-2-piraciniil)bencensulfonamida (Ejemplo 28 parte a) (0,2g) en metóxido de sodio al 10% en metanol (10ml). Después de 4 horas, se añadió ácido cítrico acuoso al 5% (50ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x150ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,12g)

15

m/e 334 (M+1⁺, 100%)

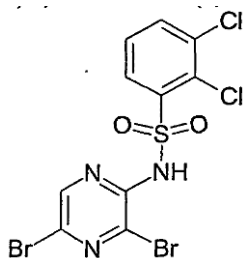
¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,54 (1H, br s), 8,10 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,85-7,75 (1H, m), 7,70-7,55 (1H, m), 7,59 (1H, t), 3,90 (3H, s)

PF 183-184°C

20 Ejemplo 31

N-[5-bromo-3-(2-piraciniilmetoxi)-2-piraciniil]-2,3-diclorobencensulfonamida

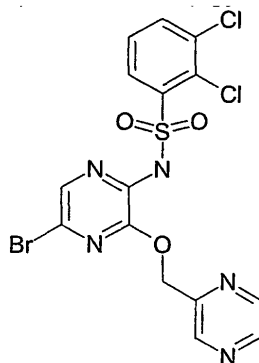
a) 2,3-dicloro-N-(3,5-dibromo-2-piraciniil)bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 3,5-dibromo-2-piracinaimina (2,9 g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (2,8g). Rendimiento 4,4g.

5

b) N-[5-bromo-3-(2-piracinaimetoxi)-2-piracinaimil]-2,3-diclorobencensulfonamida



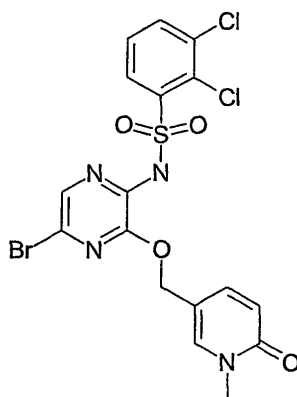
- 10 Se añadió hidruro de sodio (0,05g de una dispersión en aceite al 60%) a piracina-2-metanol (0,04g) en 1,2-dimetoxietano (3ml). Después de 5 minutos, se añadió 2,3-dicloro-N-(3,5-dibromo-2-piracinaimil)bencensulfonamida (0,12g). Después de 0,5 hora, se añadió ácido cítrico acuoso al 5% (10ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x30ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título
- 15 como un sólido blanco (0,06g).

m/e 489 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 9,00 (1H, s), 8,66 (2H, s), 8,08 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,91 (1H, s), 7,56 (1H, t), 5,53 (2H, s)
PF 207-209°C

Ejemplo 32

- 20 N-[5-bromo-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinilmetoxi)-2-piracinaimil]-2,3-diclorobencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando 5-hidroximetil-1-metil-1H-piridin-2-ona (0,1g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dibromo-2-piracinaimil)bencensulfonamida (0,16g). Rendimiento 0,035g.

m/e 521 (M+1⁺, 100%)

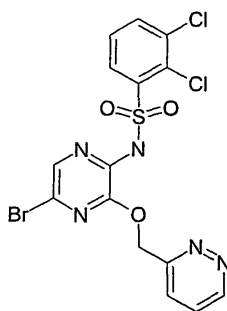
- 25 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,04 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,90-7,87 (2H, m), 7,60-7,50 (2H, m), 6,42 (1H, d), 5,10 (2H, s), 3,41 (3H, s)

PF 169-170°C

5

Ejemplo 33

N-[5-bromo-3-(3-piridazinilmetoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida



- 10 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando piridazin-3-metanol (0,07g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dibromo-2-piracini)bencensulfonamida (0,15g). Rendimiento 0,06g.

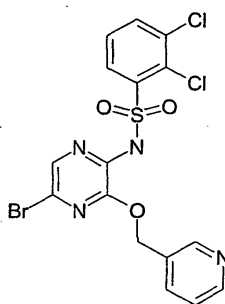
m/e 489 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 9,23 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,91 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 7,56 (1H, t), 5,67 (2H, s)

- 15 PF 115-120°C

Ejemplo 34

N-[5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida



- 20 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando piridin-3-metanol (0,44g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dibromo-2-piracini)bencensulfonamida (1,0g). Rendimiento 0,6g.

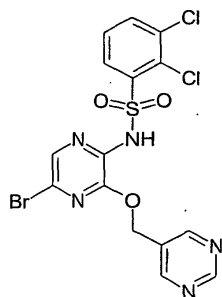
m/e 491 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,78 (1H, d), 8,58 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 7,99 (1H, dt), 7,91 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,55-7,50 (1H, m), 5,44 (2H, s)

PF 204-206°C

- 25 Ejemplo 35

N-[5-bromo-3-(5-pirimidinilmetoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida



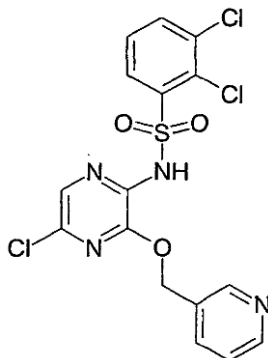
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando pirimidin-5-metanol (0,035g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dibromo-2-piracilil)bencensulfonamida (0,16g). Rendimiento 0,028g.

m/e 490 (M-1⁺, 100%)

- 5 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 9,21 (1H, s), 9,02 (2H, s), 8,07 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,91 (1H, s), 7,56 (1H, t), 5,45 (2H, s)
PF 208-209°C

Ejemplo 36

N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracilil]-2,3-diclorobencensulfonamida



- 10 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando piridin-3-metanol (0,13g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piracilil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,3g). Rendimiento 0,19g.

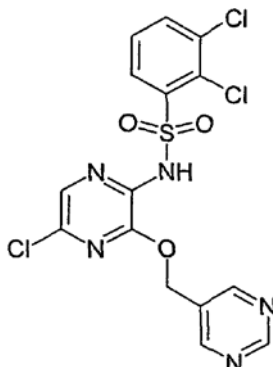
m/e 447 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,78 (1H, s), 8,59 (1H, dd), 8,06 (1H, dd), 7,96 (1H, dt), 7,91 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,47 (1H, dd), 5,44 (2H, s)

- 15 PF 200-204°C

Ejemplo 37

N-[5-cloro-3-(5-pirimidinilmetoxi)-2-piracilil]-2,3-diclorobencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando pirimidin-5-metanol (0,035g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-

dicloro-2-piracnil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,07g). Rendimiento 0,015g.

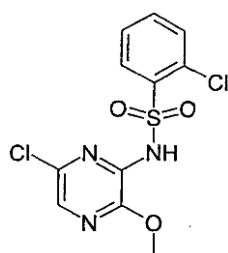
m/e 448 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 9,21 (1H, s), 9,02 (2H, s), 8,08 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 7,56 (1H, t), 5,46 (2H, s)
PF 205-206°C

5

Ejemplo 38

10 2-cloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-piracnil)bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 6-cloro-3-metoxi-2-piracnamina (0,1g) y cloruro de 2-clorobencensulfonilo (0,13g). Rendimiento 0,11g.

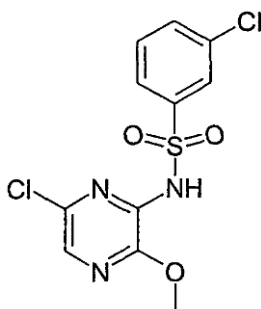
m/e 332 (M-1⁺, 100%)

15 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,15 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,70-7,50 (3H, m), 3,91 (3H, s)

PF 172-173°C

Ejemplo 39

3-cloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-piracnil)bencensulfonamida



20 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 6-cloro-3-metoxi-2-piracnamina (0,1g) y cloruro de 3-clorobencensulfonilo (0,13g). Rendimiento 0,14g.

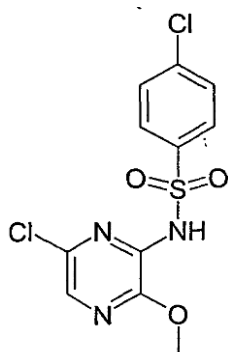
m/e 332 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 7,90 (1H, s), 7,76 (1H, dd), 7,65 (1H, t) 3,92 (3H, s)

PF 126-127°C

25 Ejemplo 40

4-cloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-piracnil)bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 6-cloro-3-metoxi-2-piracinamina (0,1g) y cloruro de 4-clorobencensulfonilo (0,13g). Rendimiento 0,13g.

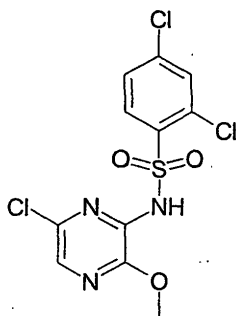
m/e 332 (M-1⁺, 100%)

5 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 7,99 (2H, dt), 7,89 (1H, s), 7,70 (2H, dt), 3,92 (3H, s)

PF 174-175°C

Ejemplo 41

N-(6-cloro-3-metoxi-2-piracinil)-2,4-diclorobenzenosulfonamida



10 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 6-cloro-3-metoxi-2-piracinamina (0,05g) y cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo (0,1g). Rendimiento 0,07g.

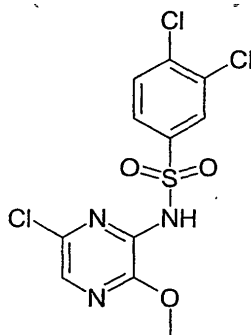
m/e 368 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,13 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 3,91 (3H, s)

PF 189-190°C

15 Ejemplo 42

N-(6-cloro-3-metoxi-2-piracinil)-3,4-diclorobencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 6-cloro-3-metoxi-2-piracinamina (0,05g) y cloruro de 3,4-diclorobencensulfonilo (0,09g). Rendimiento 0,08g.

m/e 368 (M-1⁺, 100%)

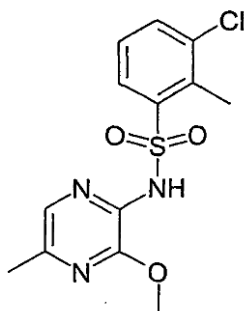
¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,21 (1H, s), 7,93-7,90 (3H, m), 3,92 (3H, s)

PF 176-177°C

5

10 Ejemplo 43

3-cloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-piracnil)-2-metilbencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metoxi-5-metil-2-piracinaimina (0,1g) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencensulfonilo (0,19g). Rendimiento 0,08g.

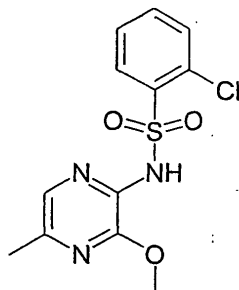
15 m/e 328 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,09 (1H, br s), 7,95 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,54 (1H, br s), 7,41 (1H, t), 3,88 (3H, s), 2,64 (3H, s), 2,27 (3H, s)

PF 133-135°C

Ejemplo 44

20 2-cloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-piracnil)bencensulfonamida



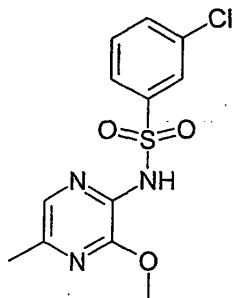
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metoxi-5-metil-2-piracinaimina (0,1g) y cloruro de 2-clorobencensulfonilo (0,15g). Rendimiento 0,06g.

m/e 314 (M+1⁺, 100%)

25 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,07 (1H, br s), 8,06 (1H, d), 7,69-7,46 (4H, m), 3,90 (3H, s), 2,24 (3H, s)

Ejemplo 45

3-cloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-piraciniil)bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metoxi-5-metil-2-piracinaimina (0,1g) y cloruro de 3-clorobencensulfonilo (0,18g). Rendimiento 0,042g.

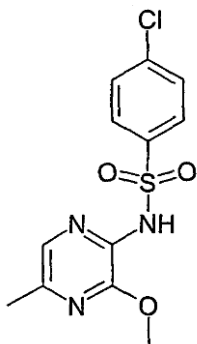
5 m/e 314 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,89 (1H, br s), 7,97 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,65-7,58 (2H, m), 3,90 (3H, s), 2,29 (3H, s)

PF 123-125°C

Ejemplo 46

10 4-cloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-piraciniil)bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metoxi-5-metil-2-piracinaimina (0,1g) y cloruro de 4-clorobencensulfonilo (0,18g). Rendimiento 0,06g.

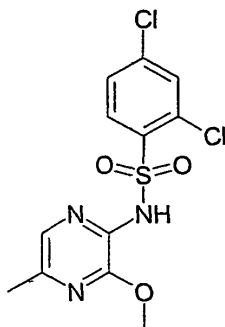
m/e 314 (M+1⁺, 100%)

15 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,83 (1H, br s), 7,96 (2H, d), 7,65 (2H, d), 7,60 (1H, s), 3,88 (3H, s), 2,28 (3H, s)

PF 155-156°C

Ejemplo 47

2,4-dicloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-piraciniil)bencensulfonamida



ES 2 375 107 T3

Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metoxi-5-metil-2-piracinamina (0,1g) y cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo (0,21g). Rendimiento 0,041g.

m/e 348 (M+1⁺, 100%)

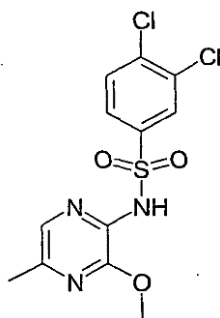
¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,54 (1H, br s), 3,87 (3H, s), 2,27 (3H, s)

5 PF 135-136°C

10

Ejemplo 48

3,4-dicloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-piracinil)bencensulfonamida



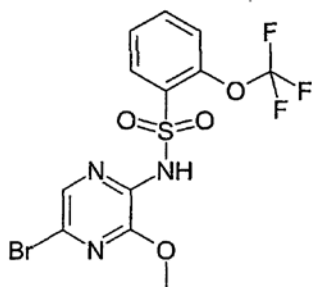
15 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metoxi-5-metil-2-piracinamina (0,1g) y cloruro de 3,4-diclorobencensulfonilo (0,21 g). Rendimiento 0,046g.

m/e 348 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,97 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 7,63 (1H, s), 3,89 (3H, s), 2,27 (3H, s)
PF 148-149°C

Ejemplo 49

20 N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracinil)-2-trifluorometoxibencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-bromo-3-metoxi-2-piracinamina (0,1g) y cloruro de 2-trifluorometoxibencensulfonilo (0,13g). Rendimiento 0,097g

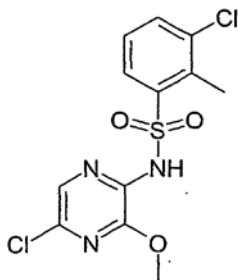
m/e 428 (M-1⁺, 100%)

25 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,03 (1H, dd), 7,87 (1H, s), 7,82-7,74 (1H, m), 7,60-7,52 (2H, m), 3,92 (3H, s)

PF 156-157°C

Ejemplo 50

3-cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracínil)-2-metilbencensulfonamida



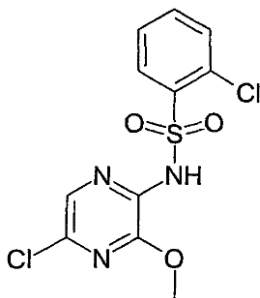
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-cloro-3-metoxi-2-piracinaimina (0,1g) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencensulfonilo (0,15g). Rendimiento 0,085g.

5 m/e 346 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,17 (1H, d), 7,69 (1H, br s), 7,64 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,30 (1H, t), 4,04 (3H, s), 2,73 (3H, s) PF 150-152°C

Ejemplo 51

2-cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



10

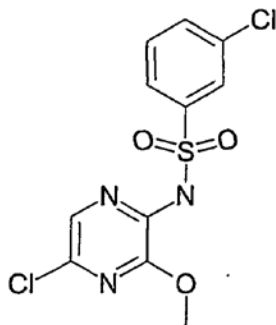
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-cloro-3-metoxi-2-piracinaimina (0,1g) y cloruro de 2-clorobencensulfonilo (0,13g). Rendimiento 0,082g.

m/e 332 (M+1⁺, 100%)

15 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,33 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,64-7,62 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,50-7,42 (2H, m), 4,04 (3H, s) PF 190-192°C

Ejemplo 52

3-cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



20 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-cloro-3-metoxi-2-piracinaimina (0,1g) y cloruro de 3-clorobencensulfonilo (0,13g). Rendimiento 0,095g.

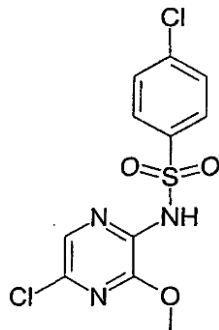
m/e 332 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,14 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,68-7,53 (2H, m), 7,46 (1H, t), 4,02 (3H, s)

PF 129-130°C

Ejemplo 53

4-cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracilil)bencensulfonamida



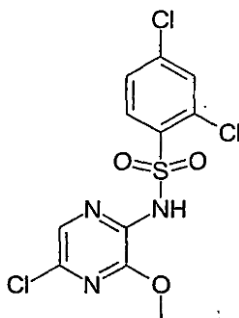
- 5 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-cloro-3-metoxi-2-piracina (0,1g) y cloruro de 4-clorobencensulfonilo (0,13g). Rendimiento 0,05g.

m/e 332 (M+1⁺, 100%)¹H RMN (CDCl₃) δ 8,07 (2H, d), 7,75 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,49 (2H, d), 4,02 (3H, s)

PF 179-180°C

- 10 Ejemplo 54

N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracilil)-2,4-diclorobencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-cloro-3-metoxi-2-piracina (0,1g) y cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo (0,13g). Rendimiento 0,045g.

- 15 m/e 368 (M-1⁺, 100%)

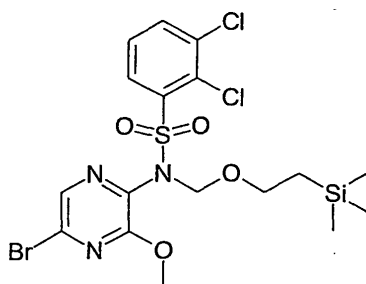
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,27 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,43 (1H, d), 4,05 (3H, s)

PF 170-171°C

Ejemplo 55

2,3-dicloro-N-[3-metoxi-5-(4-morfolinil)-2-piracilil]bencensulfonamida

- 20 a) N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracilil)-2,3-dicloro-N-[[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencensulfonamida

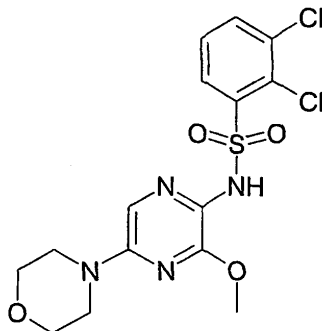


5 Una mezcla de N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-diclorobencensulfonamida (Ejemplo 8) (0,40g), diisopropiletilamina (0,26g) y [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (0,25g) en diclorometano (50ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la solución se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,40g).

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,09 (1H, s), 7,96 (1H, dd), 7,68 (1H, dd), 7,29 (1H, t), 5,24 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,77-3,73 (2H, m), 0,86-0,82 (2H, m), 0,00 (9H, s)

10

b) 2,3-dicloro-N-[3-metoxi-5-(4-morfolinil)-2-piracínil]bencensulfonamida



15 Se calentó a 50°C N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-N-[(2-(trimetilsilanil)etoxi)metil]bencensulfonamida (0,30g) y morfolina (0,45g) en acetonitrilo (10ml). Después de 16 horas, se evaporó la solución. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título con el grupo SEM unido, como un sólido blanco. Se disolvió el sólido en ácido trifluoroacético (5,0ml) y diclorometano (5,0ml). Después de 2 horas, se evaporó la solución. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,06g).

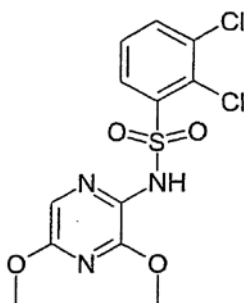
20 m/e 417 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,17 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,41 (1H, s), 7,34 (1H, t), 7,16 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,80-3,75 (4H, m), 3,40-3,35 (4H, m)

PF 167-168°C

25 Ejemplo 56

2,3-dicloro-N-[3,5-dimetoxi-2-piracínil]bencensulfonamida



Se agitó a temperatura ambiente N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-N-[(2-(trimetilsilanil)etoxi)metil]bencensulfonamida (0,30g) en metóxido de sodio metanólico (10ml de solución 0,5 molar). Después de 16 horas, se evaporó la solución hasta sequedad y se añadió diclorometano (10ml) y ácido trifluoroacético (10ml). Después de 2 horas, se evaporó la mezcla hasta sequedad, se añadió diclorometano y se eliminaron las sales inorgánicas mediante filtración. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,1g).

m/e 364 (M+1⁺, 100%)

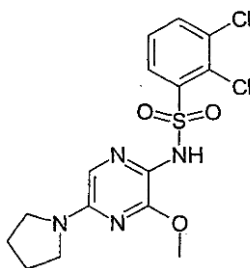
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,21 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,37 (1H, t), 7,26 (1H, s), 3,98 (3H, s), 3,87 (3H, s)

10 PF 138-139°C

15

Ejemplo 57

2,3-dicloro-N-[3-metoxi-5-(1-pirrolinil)-2-piracínil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 55 utilizando pirrolidina (0,4g) y N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-N-[(2-(trimetilsilanil)etoxi)metil]bencensulfonamida (0,3g). Rendimiento 0,045g.

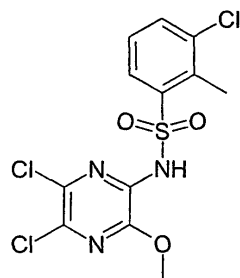
m/e 403 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,08 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,21 (1H, s), 6,99 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,40-3,35 (4H, m), 2,00-1,95 (4H, m)

PF 179-180°C

25 Ejemplo 58

3-cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracínil)-2-metilbencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracinamina (0,1g) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencensulfonilo (0,14g). Rendimiento 0,13g.

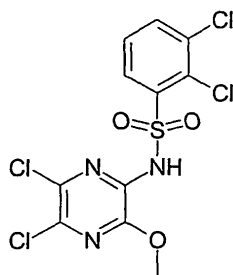
m/e 381 (M-1⁺, 100%)

5 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,25 (1H, d), 7,65 (1H, br s), 7,62 (1H, d), 7,35 (1H, t), 4,04 (3H, s), 2,73 (3H, s)

PF 177-178°C

Ejemplo 59

2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracinil)bencensulfonamida



10 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracinamina (0,1g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (0,15g). Rendimiento 0,12g.

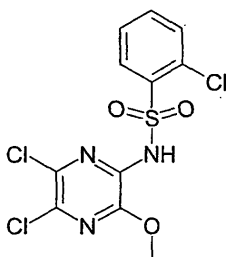
m/e 402 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,31 (1H, d), 7,81 (1H, br s), 7,72 (1H, d), 7,45 (1H, t), 4,05 (3H, s)

PF 172-173°C

15 Ejemplo 60

2-cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracinil)bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracinamina (0,1g) y cloruro de 2-clorobencensulfonilo (0,13g). Rendimiento 0,096g.

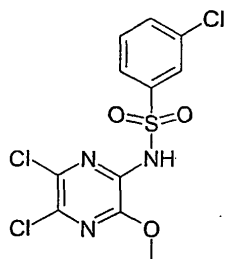
20 m/e 367 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,39 (1H, d), 7,79 (1H, br s), 7,58-7,45 (3H, m), 4,04 (3H, s)

PF 217-218°C

Ejemplo 61

3-cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



5 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracínamina (0,1g) y cloruro de 3-clorobencensulfonilo (0,13g). Rendimiento 0,047g.

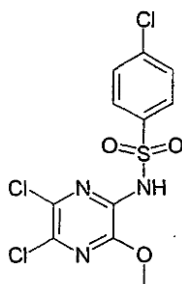
m/e 367 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,19 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,59 (1H, br s), 7,50 (1H, t), 4,02 (3H, s)

PF 171-172°C

Ejemplo 62

10 4-cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracínamina (0,1g) y cloruro de 4-clorobencensulfonilo (0,13g). Rendimiento 0,09g.

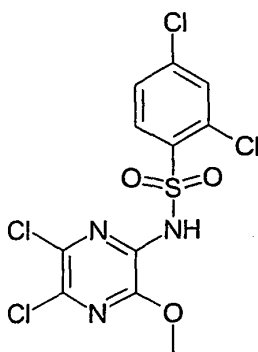
m/e 367 (M-1⁺, 100%)

15 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,11 (2H, d), 7,57 (1H, br s), 7,50 (2H, d), 4,02 (3H, s)

PF 186-187°C

Ejemplo 63

2,4-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



20 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando

5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracinamina (0,1 g) y cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo (0,15g). Rendimiento 0,076g.

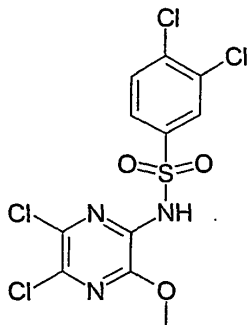
m/e 402 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,30 (1H, d), 7,76 (1H, br s), 7,50 (1H, s), 7,48 (1H, d), 4,05 (3H, s)

PF 171-172°C

5 Ejemplo 64

3,4-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracinil)bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracinamina (0,1g) y cloruro de 3,4-diclorobencensulfonilo (0,15g). Rendimiento 0,11g.

10 m/e 402 (M-1⁺, 100%)

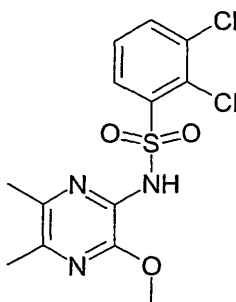
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,30 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,58 (1H, br s), 4,03 (3H, s)

PF 189-191°C

15

Ejemplo 65

2,3-dicloro-N-(3-metoxi-5,6-dimetil-2-piracinil)bencensulfonamida



20 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metoxi-5,6-dimetil-2-piracinamina (0,07g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (0,12g). Rendimiento 0,04g.

m/e 360 (M-1⁺, 100%)

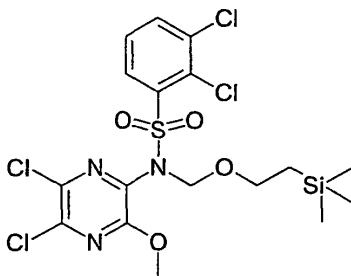
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,32 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,39 (1H, t), 3,95 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,14 (3H, s)

PF 165-166°C

25 Ejemplo 66

2,3-dicloro-N-(6-cloro-3,5-dimetoxi-2-piracínil)bencensulfonamida

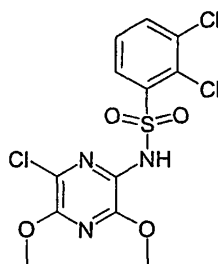
a) 2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracínil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencensulfonamida



5 A una solución agitada de 2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida (0,68g) en diclorometano (20ml) se añadió trietilamina (0,491ml) seguido por cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,328g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (50ml) y se extrajo en acetato de etilo (3x20ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (0,74g).

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,02 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,34 (1H, t), 5,22 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,73 (2H, dd), 0,91-0,79 (2H, m), -0,03 (9H, s)

b) 2,3-dicloro-N-(6-cloro-3,5-dimetoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



15 Se disolvió 2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracínil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencensulfonamida (0,10g) en metanol (1,0ml) y se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol (0,1ml de una solución al 25% en metanol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (2,0ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,028g).

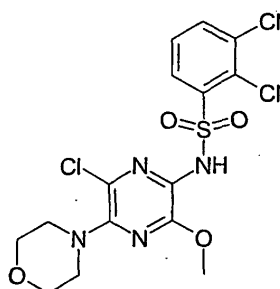
20 m/e 397 (M^{-1+} , 100%)

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,26 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,41 (1H, t), 7,41 (1H, br s), 4,02 (3H, s), 3,91 (3H, s)

PF 163-165°C

Ejemplo 67

2,3-dicloro-N-[6-cloro-3-metoxi-5-(4-morfolinil)-2-piracínil]bencensulfonamida



Se disolvió 2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracilil)-N-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)bencensulfonamida (Ejemplo 66 parte a) (0,10 g) en THF (1,0ml) y se añadió una solución de morfolina (0,05g) en THF (0,1ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró.

- 5 El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (2,0ml) y diclorometano (2,0ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,042g).

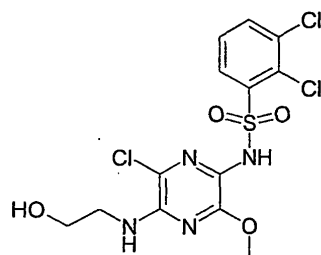
m/e 452 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,28 (1H, dd), 7,69 (1H, dd), 7,49 (1H, br s), 7,43 (1H, t), 3,96 (3H, s), 3,79 (4H, dd), 3,28 (4H, dd)

PF 150-151°C

10 Ejemplo 68

2,3-dicloro-N-[6-cloro-5-(2-hidroxietilamino)-3-metoxi-2-piracilil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 67 utilizando 2-aminoetanol (0,05g) y 2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracilil)-N-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)bencensulfonamida (0,1g). Rendimiento 0,015g.

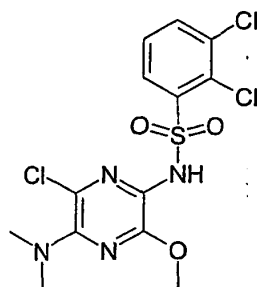
- 15 m/e 426 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,31 (1H, s), 7,91 (2H, dd), 7,52 (1H, t), 6,89 (1H, br s), 4,71 (1H, t), 3,63 (3H, s), 3,53 (2H, dd), 3,40 (2H, dd)

20

Ejemplo 69

2,3-dicloro-N-[6-cloro-5-dimetilamino-3-metoxi-2-piracilil]bencensulfonamida



- 25 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 67 utilizando dimetilamina (5ml de una solución 2M en tetrahidrofurano) y 2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracilil)-N-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)bencensulfonamida (0,1g). Rendimiento 0,015g.

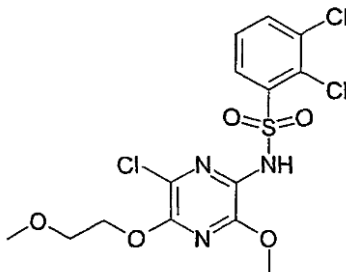
m/e 410 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 7,99-7,93 (2H, m), 7,56 (1H, t), 3,74 (3H, s), 2,99 (6H, s)

PF 145-146°C

Ejemplo 70

2,3-dicloro-N-[6-cloro-3-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



- 5 Se añadió hidruro de sodio (0,019g de dispersión en aceite al 60%) a una solución de 2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piraciniil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencensulfonamida (0,25g) en 2-metoxietanol ((3,0ml) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se evaporó el disolvente y se añadió ácido trifluoroacético (2,0ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,08g).

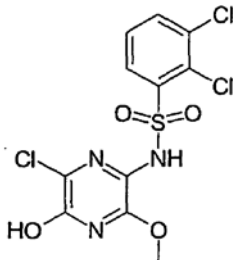
m/e 442 (M+1⁺, 100%)

- 10 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,24 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,41 (1H, t), 4,50-4,40 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,80-3,70 (2H, m), 3,42 (3H, s)

PF 193-194°C

Ejemplo 71

2,3-dicloro-N-[6-cloro-5-hidroxi-3-metoxi-2-piraciniil]bencensulfonamida



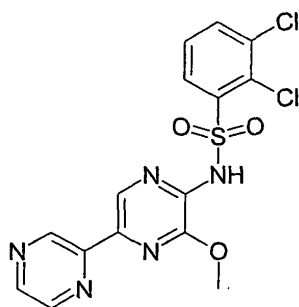
- 15 Se añadió hidróxido de tetrabutilamonio (0,28g de solución acuosa al 40%) a una solución de 2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piraciniil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencensulfonamida (0,25g) en 1,2-dimetoxietano (3,0ml) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la solución se diluyó con acetato de etilo (20ml). La solución orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso (10ml) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título que contenía el grupo SEM, como un sólido blanco (0,08g). Se disolvió el sólido en ácido trifluoroacético (2,0ml) y diclorometano (2,0ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,027g).

- 25 m/e 384 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 12,56 (1H, s), 10,87 (1H, s), 7,96 (2H, t), 7,56 (1H, t), 3,74 (3H, s)

Ejemplo 72

2,3-dicloro-N-[6-metoxi-5-([2,2']bipiraciniil)]bencensulfonamida



5 Se calentó bajo nitrógeno a 100°C N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracil)-2,3-dicloro-N-[(2-(trimetilsilanil)etoxi)metil]bencensulfonamida (Ejemplo 55 parte a) (0,70g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1g) y 2-(tributilestanil)piracina (0,50g) en tolueno (20ml). Después de 16 horas, la cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título protegido con el grupo SEM como un sólido blanco. El sólido se disolvió en ácido trifluoroacético (2,0ml) y diclorometano (2,0ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se añadió tolueno y se evaporó. El compuesto del título se cristalizó de acetonitrilo para dar un sólido blanco (0,38g).

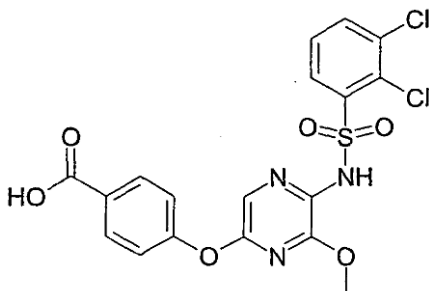
m/e 410 (M-1⁺, 100%)

10 ¹H RMN (D6 DMSO) δ 9,35 (1H, s), 8,69 (1H, d), 8,67 (1H, d), 8,40 (1H, br s), 8,14 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,61 (1H, t), 4,07 (3H, s)

PF 199-200°C

Ejemplo 73

Ácido 4-[5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-piraciloxi]benzoico



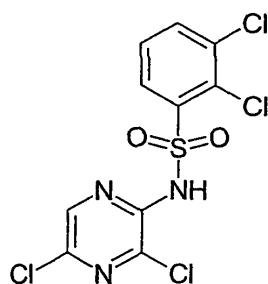
15 Se calentó a 50°C éster terc-butílico del ácido 4-hidroxibenzoico (0,13g), N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracil)-2,3-dicloro-N-[(2-(trimetilsilanil)etoxi)metil]bencensulfonamida (Ejemplo 55 parte a) (0,35g) y carbonato de cesio (0,42g) en acetonitrilo (10ml). Después de 12 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título protegido con el grupo SEM y el grupo terc-butilo como un aceite. El aceite se disolvió en ácido trifluoroacético (2,0ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió tolueno y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,19g).

m/e 468 (M-1⁺, 100%)

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,28 (1H, d), 8,11 (2H, d), 7,80 (1H, br s), 7,71 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,12 (2H, d), 3,89 (3H, s) PF 186-187°C

Ejemplo 74

2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piracil)bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 3,5-dicloro-2-piracinaimina (2,0g) y cloruro de 2,3-dicloro bencensulfonilo (2,94g). Rendimiento 3,0g.

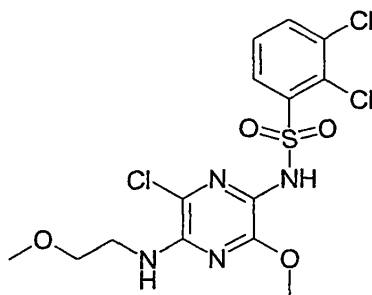
m/e 372 (M-1⁺, 100%)

5 ¹H RMN (D6 DMSO) δ 8,29 (1H, s), 8,06 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,57,(1H, t)

PF 181-182°C

Ejemplo 75

2,3-dicloro-N-{6-cloro-3-metoxi-5-([2-metoxietil]amino)-2-piracinaimina}bencensulfonamida



10 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 67 utilizando 2-metoxietilamina (3ml) y 2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracinaimina)-N-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)bencensulfonamida (0,24g). Rendimiento 0,08g.

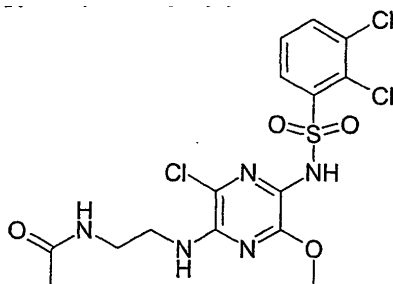
m/e 439 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,33 (1H, s), 7,92 (2H, dd), 7,52 (1H, t), 7,00 (1H, s), 3,64 (3H, s), 3,47 (4H, s), 3,24 (2H, dd)

PF 177-178°C

15 Ejemplo 76

N-{2-[3-cloro-5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-piracinaimina]etil}acetamida



20 Se disolvió 2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracinaimina)-N-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)bencensulfonamida (Ejemplo 66 parte a) (0,26g) en acetonitrilo (1,0ml) y N-acetiletildiamina (0,055ml) y se añadió trietilamina (0,19ml). Después de 48 horas, la mezcla de reacción se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo dio el compuesto del título protegido con el grupo SEM, como un aceite (0,13g). El aceite se disolvió en diclorometano (2,0ml) y se añadió eterato de trifluoruro de boro (0,14ml). Después de 2 horas, se añadió acetato de etilo (20ml) y la mezcla se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% (5ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo dio el compuesto del título como un sólido (0,031g).

ES 2 375 107 T3

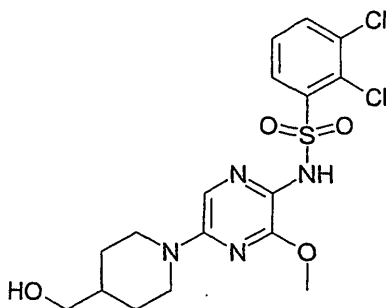
m/e 470 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,32 (1H, s), 7,93-7,88 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,10 (1H, s), 3,65 (3H, s), 3,40-3,10 (4H, m), 1,75 (3H, s)

PF 150-152°C

5 Ejemplo 77

2,3-dicloro-N-[5-(4-hidroximetil-1-piperidinil)-3-metoxi-2-piracini]bencensulfonamida



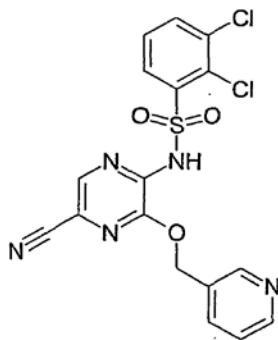
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 55 utilizando 4-(hidroximetil)piperidina (0,4g) y N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracini)-2,3-dicloro-N-[(2-(trimetilsilanil)etoxi)metil]bencensulfonamida (0,3g). Rendimiento 0,012g.

10 m/e 447 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,14 (1H, dd), 7,65 (1H, dd), 7,33 (1H, t), 7,20 (1H, s), 4,20-4,10 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,60-3,50 (2H, m), 2,90-2,70 (2H, m), 1,90-1,70 (3H, m), 1,40-1,20 (3H, m)

Ejemplo 78

2,3-dicloro-N-[5-ciano-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida



15 Se calentaron a 70°C N-[5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida (Ejemplo 34) (0,15g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,04g) y cianuro de zinc (0,03g) en N,N-dimetilformamida (5,0ml). Después de 5 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30ml) y se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% (5ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano que
20 contenía ácido acético al 1% dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,058g).

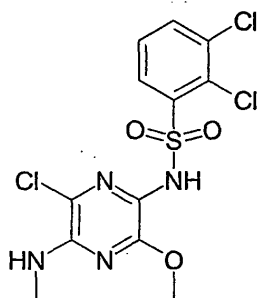
m/e 436 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6 DMSO) δ 8,70 -7,65 (2H, m), 8,29 (1H, dd), 7,99 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,46 (1H, t), 7,40-7,35 (1H, m), 5,45 (2H, s)

PF 222-224°C

25 Ejemplo 79

2,3-dicloro-N-(6-cloro-3-metoxi-5-metilamino-2-piracini)bencensulfonamida



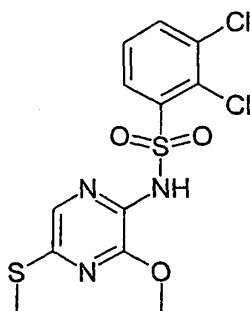
5 Se disolvió 3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracínil)-N-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)bencensulfonamida (Ejemplo 66 parte a) (0,25 g) en metanol (1,0ml) y se añadió metilamina (2,0ml de solución acuosa al 40%). Después de 16 horas, la solución se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (2,0 ml) y se añadió eterato de trifluoruro de boro (0,25ml). Después de 1 hora, se añadió acetato de etilo (20ml) y la solución se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% (5ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,05g).

m/e 395 (M+1⁺, 100%)

10 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,27 (1H, s), 7,95-7,87 (2H, m), 7,51 (1H, dd), 7,10-7,00 (1H, m), 3,64 (3H, s), 2,84 (3H, s)
PF 185-186°C

Ejemplo 80

2,3-dicloro-N-(3-metoxi-5-metilsulfanil-2-piracínil)bencensulfonamida



15 Se agitó N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-N-([2-(trimetilsilanil)etoxi]metil)bencensulfonamida (0,30g) y tiometóxido de sodio (0,05g) en acetonitrilo (10ml) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se evaporó la solución. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto con el grupo SEM unido. El compuesto se disolvió en ácido trifluoroacético (5ml). Después de 2 horas, se añadió tolueno (20ml) y la solución se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,16g).

20

m/e 380 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,25 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,68 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,39 (1H, t), 4,03 (3H, s), 2,48 (3H, s)

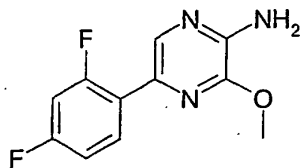
PF 141-142°C

25

Ejemplo 81

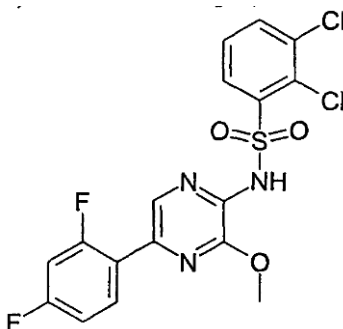
30 2,3-dicloro-N-[5-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-piracínil]bencensulfonamida

a) 5-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-piracinamina



5 Se calentó a 70°C 5-bromo-3-metoxi-2-piracinamina (0,3g), fluoruro de cesio (0,8g), ácido 2,4-difluorobencenborónico (0,4g) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,04g) en metanol (20ml). Después de 6 horas, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano para dar el compuesto del subtítulo (0,2g).

b) 2,3-dicloro-N-[5-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-piracinil]bencensulfonamida



10 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 5-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-piracinamina (0,2g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (0,2g). Rendimiento 0,06g.

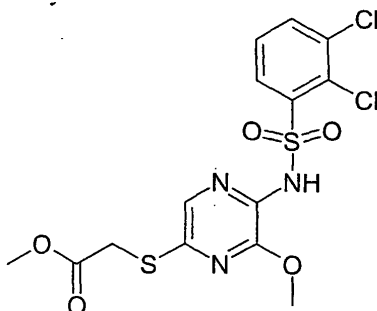
m/e 444 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,15 (1H, d), 8,05 -7,95 (2H, m), 7,93 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,45-7,35 (1H, m), 7,30-7,20 (1H, m), 4,03 (3H, s)

PF 169-170°C

15 Ejemplo 82

Éster metílico del ácido [5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-piracinilsulfanil]acético



20 Se agitó a temperatura ambiente N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracinil)-2,3-dicloro-N-[(2-(trimetilsilanil)etoxi)metil]bencensulfonamida (0,40g), éster metílico del ácido mercaptoacético (0,1g) y carbonato de cesio (0,6g) en acetonitrilo (10ml). Después de 16 horas, la solución se diluyó con diclorometano, se filtró y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título con el grupo SEM unido. El compuesto se disolvió en ácido trifluoroacético (5ml). Después de 2 horas, se añadió tolueno (20ml) y la solución se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,15g).

25 m/e 438 (M+1⁺, 100%)

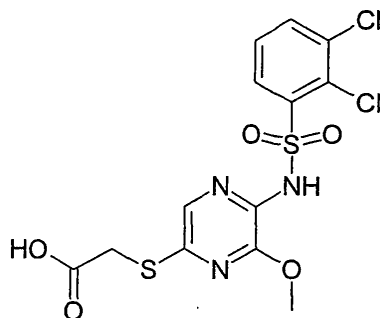
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,26 (1H, dd), 7,73 (1H, s), 7,68 (1H, dd), 7,59 (1H, s), 7,41 (1H, t), 3,99 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,71

(3H,s)

PF 152-153°C

Ejemplo 83

Ácido [5-(2,3-diclorobencensulfonilamino)-6-metoxi-2-piracínilsulfanil]acético



5

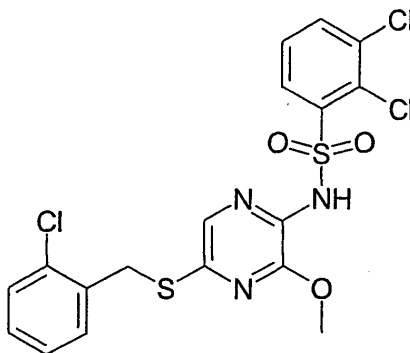
Se agitó a temperatura ambiente éster metílico del ácido [5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-piracínilsulfanil]acético (Ejemplo 82) (0,1g) e hidróxido de litio (0,04g) en metanol (5ml) y agua (1ml). Después de 2 horas, se evaporó la mezcla y se añadió ácido cítrico acuoso saturado (5ml). Se recolectó el sólido blanco, se lavó con agua y se secó. Rendimiento 0,07g.

10 m/e 424 (M+1⁺, 100%)¹H RMN (CDCl₃) δ 8,27 (1H, dd), 7,90 (1H, br s), 7,70 (1H, dd), 7,61 (1H, s), 7,40 (1H, t), 3,98 (3H, s), 3,80 (2H, s)

PF 138-140°C

Ejemplo 84

2,3-dicloro-N-[5-(2-clorobencilsulfanil)-3-metoxi-2-piracínil]bencensulfonamida



15

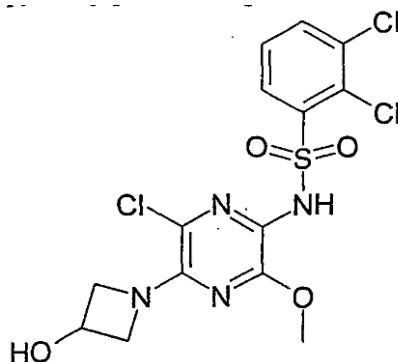
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 82 utilizando 2-clorobencilmercaptano (0,15g) y N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-N-[(2-(trimetilsilanil)etoxi)metil]bencensulfonamida (0,4g). Rendimiento 0,18g.

m/e 492 (M+1⁺, 100%)20 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,26 (1H, dd), 7,73 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 7,53 (1H, s), 7,40-7,30 (3H, m), 7,20-7,10 (2H, m), 4,39 (2H, s), 4,02 (3H, s)

PF 119-120°C

25 Ejemplo 85

2,3-dicloro-N-[6-cloro-5-(3-hidroxi-1-azetidil)-3-metoxi-2-piracilil]bencensulfonamida



5 Se agitó a temperatura ambiente 2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracilil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencensulfonamida (Ejemplo 66 parte a) (0,20 g), hidrocloreto de azetidín-3-ol (0,082g) y trietilamina (0,25ml) en acetonitrilo (3ml) y agua (0,5ml). Después de 2 horas, se evaporó la mezcla y se trituró con éter dietílico. La solución etérea se evaporó y el residuo se disolvió en una solución 1 molar de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (6ml). Después de 16 horas, la mezcla de reacción se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isoheptano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,024g).

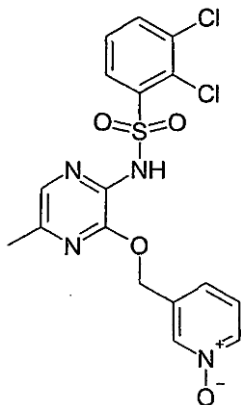
m/e 442 (M+1⁺, 100%)

10 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,58 (1H, s), 7,92 (2H, d), 7,54 (1H, t), 5,66 (1H, s), 4,49 (1H, s), 4,36 (2H, t), 3,88 (2H, m), 3,67 (3H, s)

PF 93-95°C

Ejemplo 86

2,3-dicloro-N-[5-metil-3-(1-oxi-3-piracililmetoxi)-2-piracilil]bencensulfonamida



15 Se agitó a temperatura ambiente 2,3-dicloro-N-[5-metil-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracilil]bencensulfonamida (Ejemplo 24) (0,2g) y ácido 3-cloroperbenzoico (0,35g) en diclorometano (4ml). Después de 0,5 hora, la cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5% en acetato de etilo que contenía ácido acético al 1% dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,16g).

20 m/e 441 (M+1⁺, 100%)

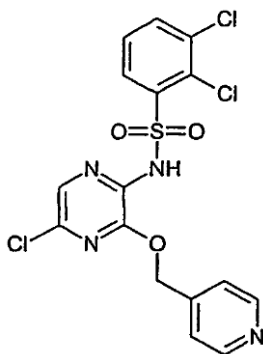
¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,56 (1H, br s), 8,60 (1H, br s), 8,18 (1H, dt), 8,06 (1H, dd), 7,90 (1H, dd), 7,61 (1H, br s), 7,56 (1H, t), 7,50-7,40 (2H, m), 5,36 (2H, s), 2,28 (3H, s)

PF 223-228°C

25

Ejemplo 87

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(4-piridinilmetoxi)-2-piracilil]bencensulfonamida



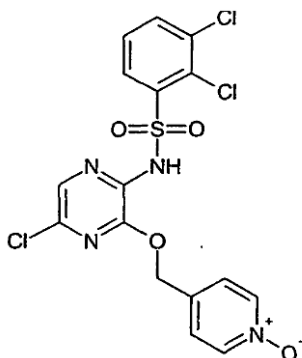
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31b utilizando piridin-4-metanol (0,4g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-piracilil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,4g). Rendimiento 0,47g.

5 m/e 445 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,63 (2H, d), 8,08 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,55 (1H, t), 5,47 (2H, s)
PF 226-229°C desc.

Ejemplo 88

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(1-oxi-4-piridinilmetoxi)-2-piracilil]bencensulfonamida



10

Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 86 utilizando 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(4-piridinilmetoxi)-2-piracilil]bencensulfonamida (Ejemplo 87) (0,1g). Rendimiento 0,4g.

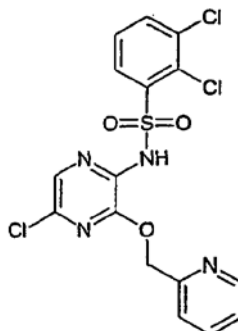
m/e 462 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,27 (2H, dt), 8,07 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,57 (1H, t), 5,38 (2H, s)
PF 208-211 °C desc.

15

Ejemplo 89

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(2-piridinilmetoxi)-2-piracilil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31b utilizando piridin-2-metanol (0,2g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-

2-piracini]bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,2g). Rendimiento 0,1g.

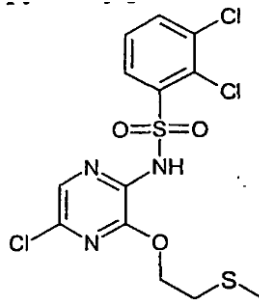
m/e 445 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,58 (1H, dt), 8,08 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,80-7,90 (2H, m), 7,64 (1H, d), 7,56 (1H, t), 7,18-7,20 (1H, m), 5,47 (2H, s)

5 PF 147-148°C

Ejemplo 90

2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(2-metilsulfaniletoksi)-2-piracini]bencensulfonamida



10 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando 2-metilsulfaniletanol (0,05g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piracini]bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,1g). Rendimiento 0,06g.

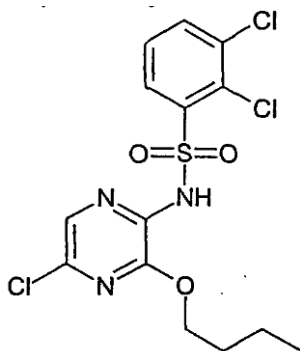
m/e 427 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,50-12,00 (1H, br s), 8,09 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,60 (1H, t), 4,47 (2H, t), 2,86 (2H, t), 2,14 (3H, s)

PF 140-141°C

15 Ejemplo 91

N-(3-butoxi-5-cloro-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando 1-butanol (0,05g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piracini]bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,1g). Rendimiento 0,037g.

20 m/e 410 (M+1⁺, 100%)

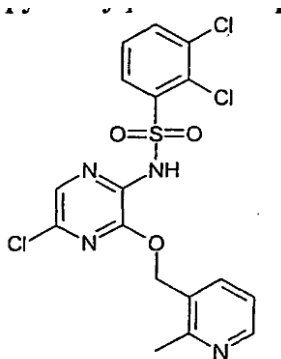
¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,08 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,57 (1H, t), 4,29 (2H, t), 1,60-1,75 (2H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 0,95 (3H, t)

PF 133-134°C

25

Ejemplo 92

2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(2-metil-3-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando (2-metil-3-piridinil)metanol (0,15g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piracini)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,15g). Rendimiento 0,06g

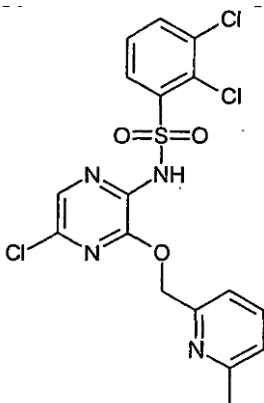
5 m/e 458 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,45 (1H, dd), 8,05 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,88 (1H, dd), 7,80 (1H, s), 7,53 (1H, t), 7,32 (1H, dd), 5,40 (2H, s), 2,56 (3H, s)

PF 214-216°C desc.

Ejemplo 93

10 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(6-metil-2-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando (6-metil-2-piridinil)metanol (0,15g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piracini)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,15g). Rendimiento 0,06g.

m/e 461 (M+1⁺, 100%)

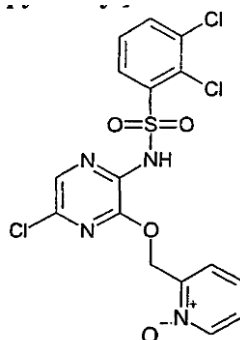
15 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,08 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 7,75 (1H, t), 7,55 (1H, t), 7,42 (1H, d), 7,24 (1H, d), 5,42 (2H, s), 2,52 (3H, s)

PF 158-159°C

20

Ejemplo 94

2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(1-oxi-2-piridinilmetoxi)-2-piracinil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 86 utilizando 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(2-piridinilmetoxi)-2-piracinil]bencensulfonamida (Ejemplo 89) (0,2g). Rendimiento 0,1g.

5 m/e 462 (M+1⁺, 100%)

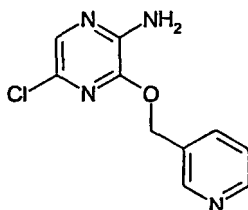
¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,35-8,40 (1H, m), 8,09 (1H, dd), 7,80-7,90 (2H, m), 7,88 (1H, s), 7,58 (1H, t), 7,40-7,50 (2H, m), 5,51 (2H, s)

PF 222-224°C desc.

Ejemplo 95

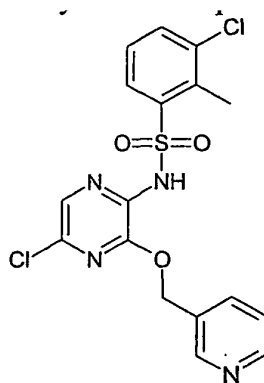
10 3-cloro-N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracinil]-2-metilbencensulfonamida

a) 5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracinamina



15 Se añadió 3,5-dicloro-2-piracinamina (1,0g) a una suspensión agitada de piridin-3-metanol (1,3g) e hidruro de sodio (0,70g de dispersión en aceite al 60%) en 1,2-dimetoxietano (10ml). Después de 0,5 hora, se añadió ácido cítrico acuoso al 5% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,2g). Utilizado directamente.

b) 3-cloro-N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracinil]-2-metilbencensulfonamida



20 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracinamina (Ejemplo 95a) (0,1g) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencensulfonilo (0,09g). Rendimiento 0,012g.

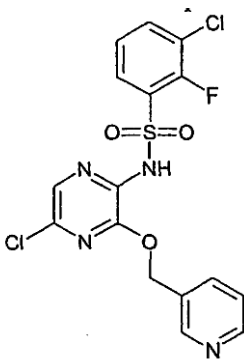
m/e 425 (M+1⁺, 100%)

^1H RMN (D6-DMSO) δ 8,78 (1H, d), 8,58 (1H, dd), 7,96 (2H, dt), 7,83 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 7,40 (1H, t), 5,44 (2H, s), 2,63 (3H, s)

PF 192-193°C

Ejemplo 96

- 5 3-cloro-N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]-2-fluorobencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracinaimina (Ejemplo 95a) (0,1g) y cloruro de 3-cloro-2-fluorobencensulfonilo (0,1g). Rendimiento 0,034g.

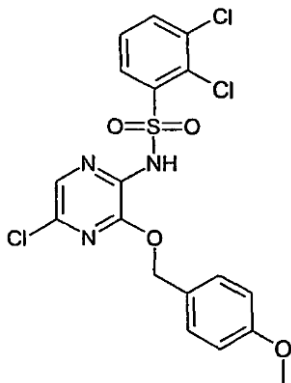
- 10 m/e 429 (M+1⁺, 100%)

^1H RMN (D6- DMSO) δ 8,78 (1H, d), 8,60 (1H, dd), 7,99 (1H, dt), 7,80-7,90 (3H, m), 7,48 (1H, dd), 7,40 (1H, t), 5,43 (2H, s)

PF 177-178°C

Ejemplo 97

- 15 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(4-metoxifenilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando alcohol 4-metoxibencílico (0,3g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piraciniil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,5g). Rendimiento 0,4g.

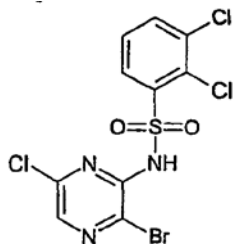
m/e 475 (M+1⁺, 100%)

- 20 ^1H RMN (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,81 (1H, s), 7,58 (1H, t), 7,42 (2H, d), 6,94 (2H, d), 5,32 (2H, s), 3,77 (3H, s)

PF 163-164°C

- 25 Ejemplo 98

N-[5-bromo-6-cloro-2-piraciniil]-2,3-diclorobencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 3-bromo-5-cloro-2-piracinaimina (Ejemplo 4a) (1,2g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (1,4g). Rendimiento 1,5g.

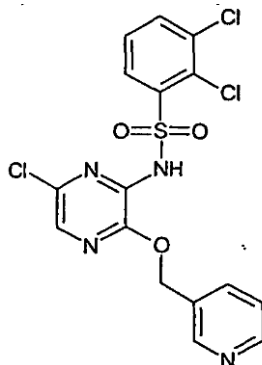
5 m/e 418 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,07 (1H, dd), 7,90-7,80 (2H, m), 7,53 (1H, t)

PF 123-124°C

Ejemplo 99

2,3-dicloro-N-[6-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



10

Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando piridin-3-metanol (0,22g) y N-(3-bromo-6-cloro-2-piraciniil)-2,3-diclorobencensulfonamida (Ejemplo 98) (0,2g). Rendimiento 0,04g.

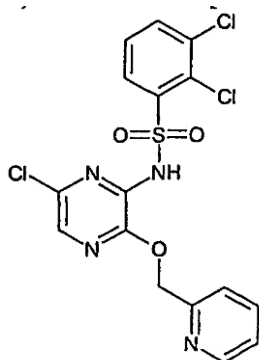
m/e 445 (M+1⁺, 100%)

15 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,77 (1H, br s), 8,59 (1H, dd), 8,12 (1H, dd), 8,00 (1H, dt), 7,92 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 7,58 (1H, t), 7,55-7,50 (1H, m), 5,44 (2H, s)

PF 203-204°C

Ejemplo 100

2,3-dicloro-N-(6-cloro-3-(2-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



20 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando piridin-2-metanol (0,22g) y N-(3-bromo-6-cloro-2-

piraciniil)-2,3-diclorobencensulfonamida (Ejemplo 98) (0,2g). Rendimiento 0,13g.

m/e 445 (M+1⁺, 100%)

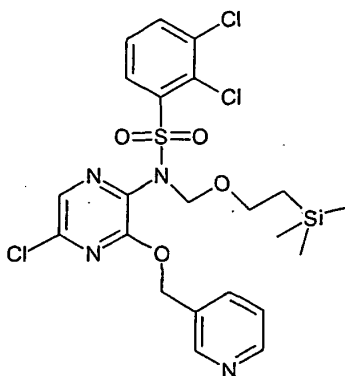
¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,56 (1H, dd), 8,15 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,90-7,80 (2H, m), 7,65-7,60 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,40-7,35 (1H, m), 5,48 (2H, s)

5 PF 201-203°C

Ejemplo 101

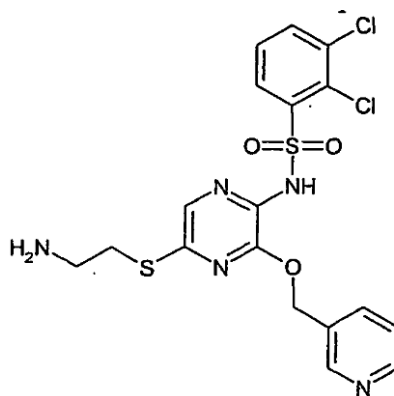
N-[5-(2-aminoetilsulfanil)-3-(2-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]-2,3-diclorobencensulfonamida

a) 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]-N-[2-trimetilsilanilettoximetil]bencensulfonamida



10 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 66a utilizando 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]-bencensulfonamida (Ejemplo 36) (0,5g). Rendimiento 0,68g. Utilizado directamente.

b) N-[5-(2-aminoetilsulfanil)-3-(2-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]-2,3-diclorobencensulfonamida



15 Se agitó una mezcla de 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]-N-[2-trimetilsilanilettoximetil]-bencensulfonamida (Ejemplo 101a) (0,68g), carbonato de cesio (1,9g) e hidrocloreuro de 2-aminoetanotiol (0,2g) en acetonitrilo (5ml) a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético. Después de 1 hora, se añadió tolueno y la mezcla se evaporó hasta sequedad. Se añadió HCl (1M en dioxano) y se recolectó el sólido mediante filtración (0,2g).

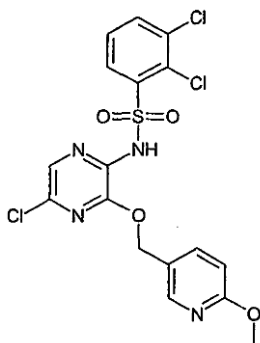
20 m/e 484 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,65 (1H, s), 8,52 (1H, d), 8,20-7,60 (2H, br s), 7,96 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,42-7,38 (1H, m), 7,35 (1H, t), 7,30 (1H, s), 5,24 (2H, s), 3,05-3,00 (2H, m), 2,85-2,80 (2H, m)

25

Ejemplo 102

2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(6-metoxi-3-piridinilmetoxi)-2-piracilil]bencensulfonamida



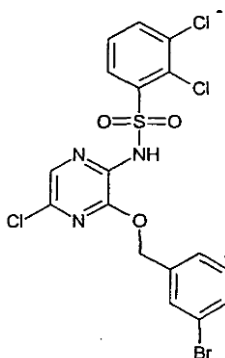
- 5 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando (6-metoxi-3-piridinil)metanol (0,3g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piracilil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,3g). Rendimiento 0,15g.

m/e 474 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,32 (1H, d), 8,04 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,85-7,80 (2H, m), 7,86 (1H, d), 7,55 (1H, t), 6,86 (1H, dd), 5,33 (2H, s), 3,87 (3H, s)

Ejemplo 103

- 10 N-[3-(3-bromofenilmetoxi)-5-cloro-2-piracilil]-2,3-diclorobencensulfonamida.



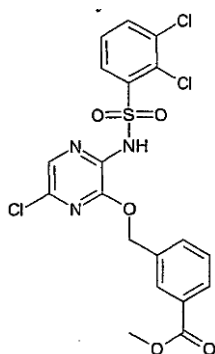
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31b utilizando alcohol 3-bromobencílico (1,3g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piracilil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (1,1g). Rendimiento 1,1g.

m/e 522 (M+1⁺, 100%)

- 15 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,07 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,60-7,50 (3H, m), 7,37 (1H, t), 5,40 (2H, s)

Ejemplo 104

Éster metílico del ácido 3-[6-cloro-3-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-2-piracililoximetil]benzoico



5 Se calentó a 100°C N-[3-(3-bromofenilmetoxi)-5-cloro-2-piraciniil]-2,3-diclorobencensulfonamida (Ejemplo 103) (1,0g) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,4g) en metanol (15ml) y trietilamina (7ml) bajo una atmósfera de monóxido de carbono (6 bares). Después de 20 horas, la mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, ácido cítrico acuoso, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,65g).

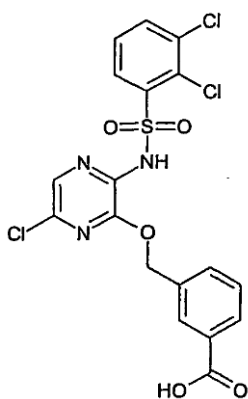
m/e 503 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,11 (1H, s), 8,05 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,60-7,50 (2H, m), 5,46 (2H, s), 3,88 (3H, s)

10 PF 175-176°C

Ejemplo 105

Ácido 3-[6-cloro-3-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-2-piraciniioximetil]benzoico



15 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-[6-cloro-3-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-2-piraciniioximetil]benzoico (Ejemplo 104) (0,3g) e hidrato de hidróxido de litio (0,2g) en agua (5ml) y metanol (5ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió ácido clorhídrico (2M) para acidificar la mezcla y el producto sólido se recolectó mediante filtración y se secó (0,25g).

m/e 489 (M+1⁺, 100%)

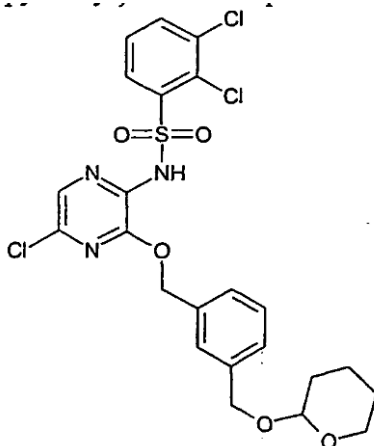
20 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 13,10-13,00 (1H, br s), 12,00-11,80 (1H, br s), 8,10 (1H, s), 8,05 (1H, dd), 7,85-7,95 (2H, m), 7,82 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,54 (2H, t), 5,46 (2H, s)

PF 218-224°C desc.

Ejemplo 106

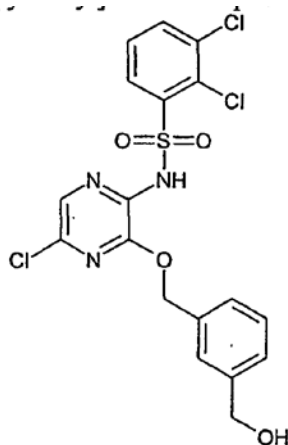
2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(3-hidroximetilfenilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida

a) 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-[3-(tetrahidro-2-piraniioximetil)fenilmetoxi]-2-piraciniil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando [3-(tetrahydro-2-piraniloximetil)fenil]metanol (1,99g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piracini)bensulfonamida (Ejemplo 74) (1,0g). Rendimiento 1,0g. Utilizado directamente.

b) 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(3-hidroximetilfenilmetoxi)-2-piracini]bensulfonamida



5

Se calentó a 45°C 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-[3-(tetrahydro-2-piraniloximetil)fenilmetoxi]-2-piracini]bensulfonamida (Ejemplo 106a) (1,0g) en ácido acético (40ml), agua (10ml) y tetrahidrofurano (20ml) durante 16 horas y se evaporó la solución hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,6g).

10 m/e 475 (M+1⁺, 100%)

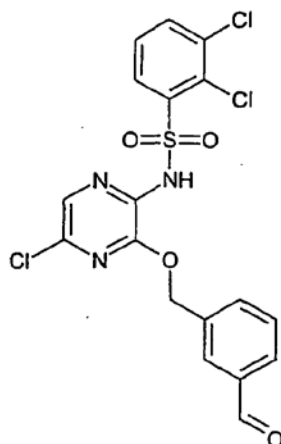
¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,82 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,43 (1H, s), 7,40-7,25 (3H, m), 5,39 (2H, s), 4,52 (2H, s)

PF 162-163°C

Ejemplo 107

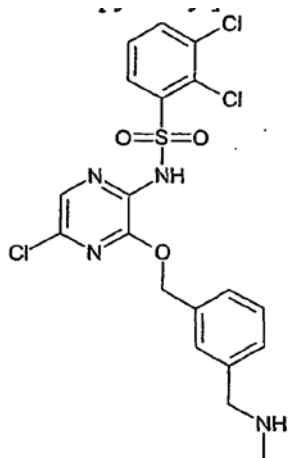
15 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(3-metilaminometilfenilmetoxi)-2-piracini]bensulfonamida

a) 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(3-formilfenilmetoxi)-2-piracini]bensulfonamida



20 Se agitó a temperatura ambiente 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(3-hidroximetilfenilmetoxi)-2-piracini]bensulfonamida (Ejemplo 106) (0,6g) y dióxido de manganeso (1,0g) en tetrahidrofurano (5ml) durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celite. Se evaporó la solución hasta sequedad y el producto se cristalizó de éter dietílico (0,4g). Utilizado directamente.

b) 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(3-metilaminometilfenilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



Una mezcla de 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(3-formilfenilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida (Ejemplo 107a) (0,1g), metilamina (2ml de una solución 2M en tetrahidrofurano) y ácido acético (0,2ml) en metanol (2ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,03g). Después de 0,5 hora, se añadió agua (2ml) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,035g).

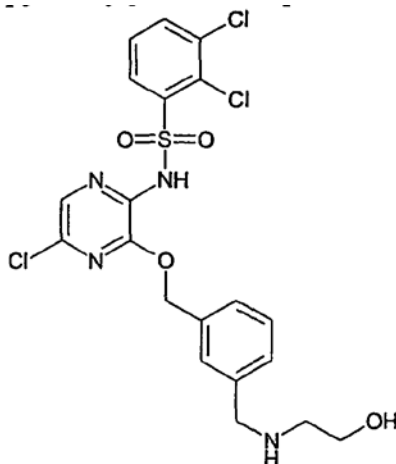
m/e 487 (M+1⁺, 100%)

CH RMN (D6-DMSO) δ 8,90-8,60 (2H, br s), 8,02 (1H, d), 7,90-7,80 (1H, m), 7,80-7,60 (1H, m), 7,59 (1H, d), 7,55-7,40 (4H, m), 5,40 (2H, s), 4,08 (2H, s), 2,59 (3H, s)

PF 167-168°C

Ejemplo 108

2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-{3-([2-hidroxiethylamino]metil)fenilmetoxi}-2-piraciniil]bencensulfonamida



15 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 107b utilizando 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(3-formilfenilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida (Ejemplo 107a) (0,1g) y 2-aminoetanol (0,05g). Rendimiento 0,035g.

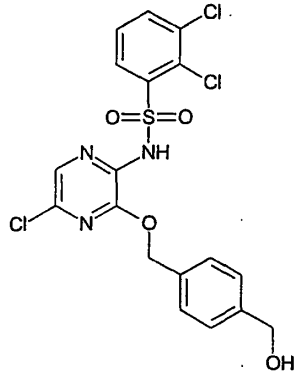
m/e 517 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 9,00-8,80 (2H, br s), 7,93 (1H, d), 7,80-7,20 (7H, m), 5,28 (2H, s), 5,21 (1H, t), 4,20 (2H, s), 3,80-3,60 (2H, m), 3,05-2,95 (2H, m)

20 PF 196-198°C

Ejemplo 109

2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(4-hidroximetilfenilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



5 Preparado mediante el procedimiento de los Ejemplos 106a y 106b utilizando [4-(tetrahidro-2-piraniioximetil)fenil]etanol (2.0g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piraciniil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (1,0g). Rendimiento 0,7g.

m/e 474 (M-1⁺, 100%)

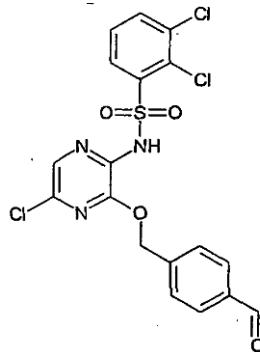
¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,46 (2H, d), 7,33 (2H, d), 5,38 (2H, s), 4,51 (2H, s)

PF 177-178°C

10 Ejemplo 110

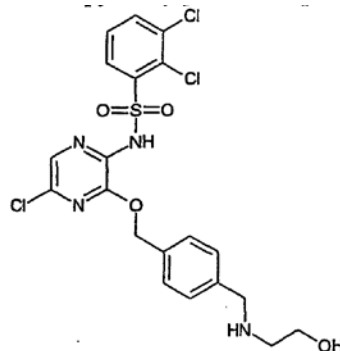
2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-{4-[(2-hidroxietilamino)metil]fenilmetoxi}-2-piraciniil]bencensulfonamida

a) 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(4-formilfenilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



15 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 107a utilizando 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(4-hidroximetilfenilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida (Ejemplo 109) (0,65g). Rendimiento 0,64g. Utilizado directamente.

b) 2,3-dicloro-N-(5-cloro-3-{4-[(2-hidroxietilamino)metil]fenilmetoxi}-2-piraciniil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 107b utilizando 2,3-dicloro-N-[5-cloro-4-(3-formilfenilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida (Ejemplo 110a) (0,1g) y 2-aminoetanol (0,05g). Rendimiento 0,028g.

m/e 517 (M+1⁺, 100%)

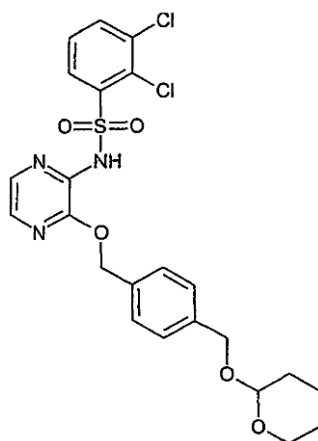
5 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,75 (2H, br s), 7,93 (1H, dd), 7,61 (1H, dd), 7,54 (4H, s), 7,35 (1H, t), 7,26 (1H, s), 5,26 (2H, s), 5,18 (1H, t), 4,18 (2H, s), 3,70-3,60 (2H, m), 3,00-2,95 (2H, m)

PF 202-205°C

Ejemplo 111

2,3-dicloro-N-[3-(4-hidroximetilfenilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida

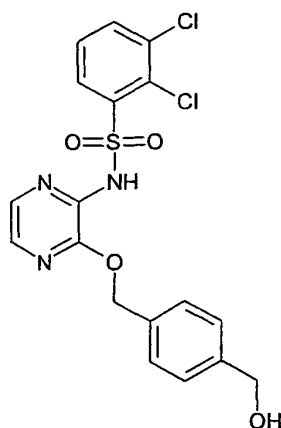
a) 2,3-dicloro-N-[3-[4-(tetrahydro-2-piraniloximetil)fenilmetoxi]-2-piracini]bencensulfonamida



10

Se agitó a 50°C 2,3-dicloro-N-(3-cloro-2-piracini]bencensulfonamida (Ejemplo 28a) (0,1g), [4-(tetrahydro-2-piraniloximetil)fenil]metanol (0,27g) y terc-butóxido de potasio (2ml de una solución 1M en tetrahidrofurano) en N-metilpirrolidinona (1ml). Después de 2 horas, se añadió ácido cítrico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera y se evaporó hasta sequedad. Utilizado directamente.

15 b) 2,3-dicloro-N-[3-(4-hidroximetilfenilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida



20 Se calentó a 45°C 2,3-dicloro-N-[3-[4-(tetrahydro-2-piraniloximetil)fenilmetoxi]-2-piracini]bencensulfonamida (Ejemplo 111a) en ácido acético (10ml), agua (2,5ml) y tetrahidrofurano (5ml) durante 16 horas y se evaporó la solución hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,022g).

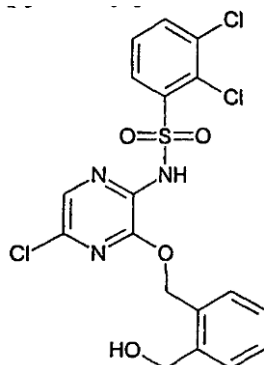
m/e 440 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,08 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,90-7,70 (1H, br s), 7,70-7,60 (1H, br s), 7,55 (1H, t), 7,42 (2H, d), 7,31 (2H, d), 5,39 (2H, s), 5,20-5,05 (1H, br s), 4,49 (2H, s)

PF 160-161°C

Ejemplo 112

2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(2-hidroximetilfenilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



5 Se agitó a temperatura ambiente 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piraciniil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,15g), (2-hidroximetilfenil)metanol (0,27g) y terc-butóxido de potasio (3ml de una solución 1M en tetrahidrofurano) en N-metilpirrolidina (2ml). Después de 1 hora, se añadió ácido cítrico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,027g).

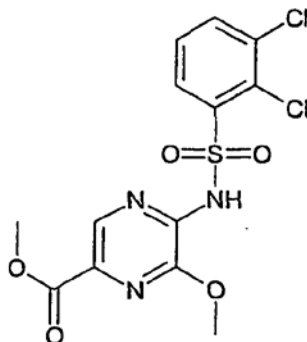
10 m/e 474 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,06 (1H, dd), 7,90 (1H, dd), 7,81 (1H, s), 7,60-7,40 (3H, m), 7,37 (1H, t), 7,29 (1H, t), 5,45 (2H, s), 4,64 (2H, s)

PF 145-146°C

Ejemplo 113

15 Éster metílico del ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxipiracina-2-carboxílico



20 Se calentó a 100°C N-(5-bromo-3-metoxi-2-piraciniil)-2,3-diclorobencensulfonamida (Ejemplo 8) (6,5g) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (0,7g) en metanol (30ml) y trietilamina (10ml) bajo una atmósfera de monóxido de carbono (6 bares). Después de 5 horas, se filtró la mezcla y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, ácido cítrico acuoso, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (4,8g).

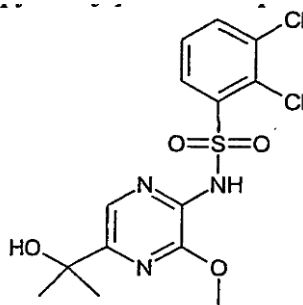
m/e 392 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,13 (2H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,60 (1H, t), 3,95 (3H, s), 3,82 (3H, s)

25 PF 120-121°C

Ejemplo 114

2,3-dicloro-N-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metoxi-2-piracil]bencensulfonamida



5 Se añadió bromuro de metilmagnesio (3ml de una solución 3M en éter dietílico) durante 3 minutos a una solución agitada de éster metílico del ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxipiracil-2-carboxílico (Ejemplo 113) (0,3g) en tetrahidrofurano (10ml) enfriado en un baño de hielo/agua. Después de otros 5 minutos, se añadió ácido cítrico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se evaporó hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,15g).

10 m/e 392 (M+1⁺, 100%)

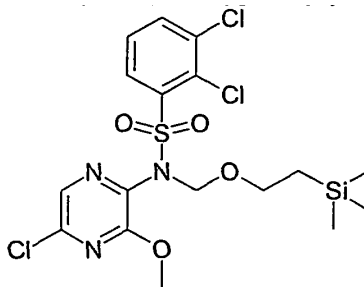
¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,40-11,30 (1H, br s), 8,07 (1H, dd), 7,93 (1H, d), 7,90-7,80 (1H, br s), 7,59 (1H, t), 5,10-5,05 (1H, br s), 3,88 (3H, s), 1,39 (6H, s)

PF 192-193°C

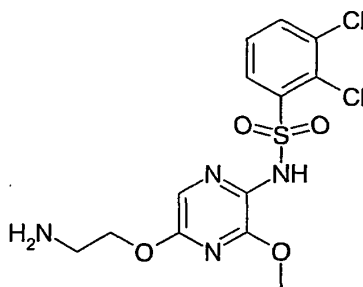
15 Ejemplo 115

N-[5-(2-aminoetoxi)-3-metoxi-2-piracil]-2,3-diclorobencensulfonamida

a) 2,3-dicloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencensulfonamida



20 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 66a utilizando 2,3-dicloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracil)bencensulfonamida (Ejemplo 5) (7,0g). Rendimiento 9,8g. Utilizado directamente.



b) Se añadió N-[5-(2-aminoetoxi)-3-metoxi-2-piracil]-2,3-diclorobencensulfonamida y 2,3-dicloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencensulfonamida (Ejemplo 115a) (0,25g) a una mezcla de etanolamina (0,05ml) e hidruro de sodio (0,035g de una dispersión en aceite al 60%) en 1,2-dimetoxietano (15ml) a

temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano dio el compuesto del título que contenía el grupo protector SEM ([2-(trimetilsilil)etoxi]metilo) como un aceite (0,14g). Se añadieron ácido trifluoroacético (ml) y diclorometano (3ml). Después de 0,5 hora a temperatura ambiente, se añadió tolueno y la solución se evaporó hasta sequedad. Se añadió HCl (4M en dioxano) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El producto se cristalizó de éter dietílico (0,075g).

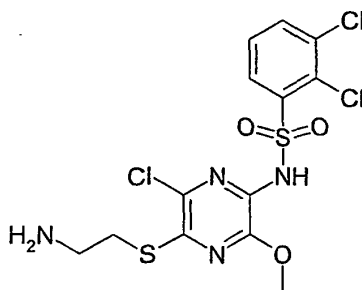
m/e 393 ($\text{M}+1^+$, 100%)

^1H RMN (D6-DMSO) δ 10,90 (1H, br s), 8,07 (2H, br s), 7,99-7,92 (2H, m), 7,56 (1H, t), 7,49 (1H, s), 4,45 (2H, t), 3,84 (3H, s), 3,25-3,20 (2H, m)

PF 200-205°C

Ejemplo 116

N-{5-[(2-aminoetil)tio]-6-cloro-3-metoxi-2-piracilil}-2,3-diclorobencensulfonamida



15 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 101b utilizando 2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracilil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencensulfonamida (Ejemplo 66a)

(0,27g). Rendimiento 0.055g.

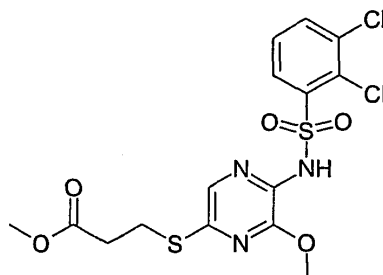
m/e 443 ($\text{M}+1^+$, 100%)

^1H RMN (D6-DMSO) δ 8.09 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,58 (1H, t), 3,95 (3H, s), 3,33 (2H, t), 3,14 (2H, t).

20 PF 185-190°C

Ejemplo 117

Éster metílico del ácido 3-[(5-[[2,3-diclorofenil]sulfonyl]amino)-6-metoxi-2-piracilil]tio]propanoico



25 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1101b utilizando 2,3-dicloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracilil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencensulfonamida (Ejemplo 115a) (0,25g) y éster metílico del ácido 3-mercaptopropiónico (0,06ml). Rendimiento 0,1g.

m/e 452 ($\text{M}+1^+$, 100%)

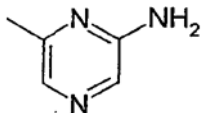
^1H RMN (D6-DMSO) δ 11,35 (1H, br s), 8,03 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,66 (1H, s), 7,57 (1H, t), 3,90 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,29 (2H, t), 2,72 (2H, t).

30 PF 146-148°C

Ejemplo 118

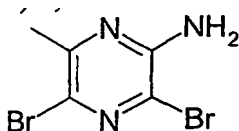
2,3-dicloro-N-[5-bromo-3-metoxi-6-metil-2-piracinil]bencensulfonamida

a) 6-metil-2-piracinamina



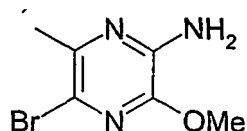
- 5 Se añadió dimetilzinc (100ml de una solución 2M en tolueno) gota a gota durante 0,5 hora a una solución agitada de 6-cloro-2-piracinamina (12,9g) y cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel(II) (5,4g) en dioxano (200ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó cuidadosamente con isopropanol (30ml) y metanol (50ml). Después de la eliminación del disolvente al vacío, el residuo se dividió entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso. La fase orgánica se filtró a través de celite, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto crudo como un sólido naranja. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/metanol dio el compuesto del título (5,1g). Utilizado directamente.

b) 3,5-dibromo-6-metil-2-piracinamina



- 15 Se añadió una solución de bromo (1,85g) en cloroformo (5ml) gota a gota a una solución agitada de 2-amino-6-metilpiracina (Ejemplo 118a) (0,6g) en cloroformo (50ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora, después se lavó dos veces con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto crudo como un sólido naranja. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano dio el compuesto del título (0,95g). Utilizado directamente.

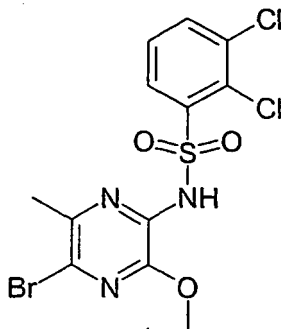
20 c) 5-bromo-3-metoxi-6-metil-2-piracinamina



- 25 Se añadió una solución de 3,5-dibromo-6-metil-2-piracinamina (Ejemplo 118b) (0,9g) a una solución de sodio (0,39g) en metanol (30ml) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de la eliminación del disolvente al vacío, el residuo se dividió entre agua y diclorometano, y la fase orgánica se secó (MgSO₄) se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,58g).

m/e 218/220 (M+1⁺, 100%)¹H RMN (CDCl₃) δ 4,70 (2H, br s), 3,97 (3H, s), 2,40 (3H, s)

d) 2,3-dicloro-N-[5-bromo-3-metoxi-6-metil-2-piracinil]bencensulfonamida



- 5 Se añadió hidruro de sodio (0,5g de una dispersión en aceite al 60%) a una solución de 5-bromo-3-metoxi-6-metil-2-piracina (Ejemplo 118c) (0,55g) en N-metilpirrolidiona (25ml). La solución oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora antes de que se añadiera gota a gota una solución de cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (0,67g) en N-metilpirrolidiona (5ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se desactivó con cloruro de amonio acuoso y se dividió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso (x5). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/ácido acético (200:1) dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,38g).

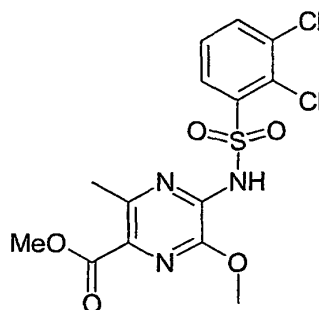
m/e 424/426/428 (M-1-, 100%)

- 10 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,29 (1H, d), 7,69 (2H, d), 7,41 (1H, t), 4,01 (3H, s), 2,27 (3H, s)

PF 146-148°C

Ejemplo 119

Éster metílico del ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-3-metilpiracina-2-carboxílico



- 15 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 113 utilizando 2,3-dicloro-N-[5-bromo-3-metoxi-6-metilpiracina]bencensulfonamida (Ejemplo 118) (0,35g). Rendimiento 0,27g.

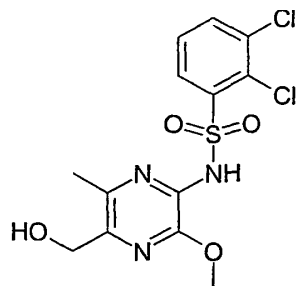
m/e 404/406 (M-1-, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,32 (1H, br s), 8,10 (1H, br s), 7,70 (1H, d), 7,42 (1H, t), 4,06 (3H, s), 3,90 (3H, s), 2,50 (3H, br s).

PF 149-150°C

- 20 Ejemplo 120

2,3-dicloro-N-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-6-metil-2-piracina]bencensulfonamida



- 25 A una solución agitada de éster metílico del ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-3-metilpiracina-2-carboxílico (Ejemplo 119) (0,19g) en tetrahidrofurano (10ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de trietilborohidruro de litio (1,7ml de una solución 1M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, antes de la desactivación con cloruro de amonio acuoso y extracción en diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto crudo como un aceite incoloro. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo/ácido acético (150:50:1) dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,38g).

- 30 m/e 378 (M+1+, 100%)

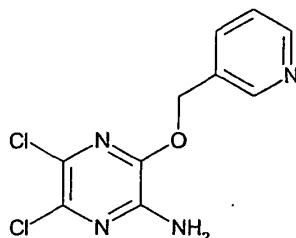
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,31 (1H, br d), 7,77 (1H, br s), 7,68 (1H, d), 7,41 (1H, t), 4,55 (2H, d), 4,03 (3H, s), 3,12 (1H, br s), 2,13 (3H, br s).

PF 175-177°C

Ejemplo 121

2,3-dicloro-N-[5,6-dicloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida

a) 5,6-dicloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracinamina



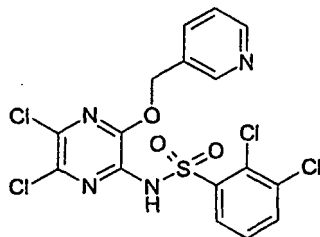
5

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (1,20g de una dispersión en aceite al 60%) en dimetoximetano seco (40 ml) se añadió piridin-3-metanol (2,18g) en 1,2-dimetoximetano (10 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora y después se añadió 3,5,6-tricloro-2-aminopiracina (1,2g) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió cuidadosamente a agua (100 ml) y se neutralizó con ácido clorhídrico 2M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo hasta lograr el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (0,29 g).

10

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,73 (1H, s), 8,63 (1H, d), 7,8 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 5,42 (2H, s), 4,92 (2H, br s).

b) 2,3-dicloro-N-[5,6-dicloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida



15

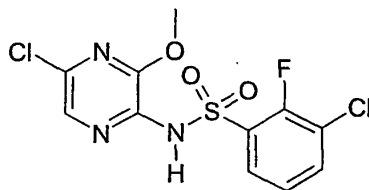
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5,6-dicloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracinamina (Ejemplo 121a) (0,27g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (0,27g). Rendimiento 0,17g.

m/e 479 (M+1⁺, 100%)
¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,8 (1H, s), 8,63 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,58-7,52 (2H, m), 5,41 (2H, s).

20

Ejemplo 122

3-cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracini)-2-fluorobencensulfonamida



25

Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-cloro-3-metoxi-2-piracinamina (0,16g) y cloruro de 3-cloro-2-fluorobencensulfonilo (0,27g). Rendimiento 0,22g.

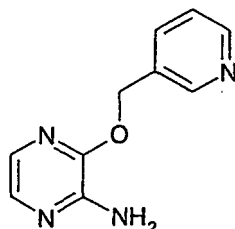
m/e 354, 352 (M+1⁺, 100%)
¹H RMN (D6-DMSO) δ 7,94-7,86 (2H, m), 7,82 (1H, s), 7,43 (1H, dt), 3,92 (3H, s).

PF 156-157°C

Ejemplo 123

3-cloro-2-fluoro-N-[3-(3-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida

a) 3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracinamina



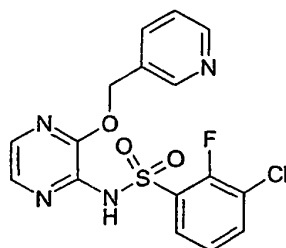
5

Preparado como el Ejemplo 121a utilizando 3-cloro-2-aminopiracina (0,5 g), piridin-3-metanol (0,42g) e hidruro de sodio (0,31 g de una dispersión en aceite al 60%) en N-metilpirrolidiona (5 ml) para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido (0,62 g).

 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 8,73(1H, d), 8,60(1H, d), 7,78(1H, d), 7,60(1H, d), 7,42(1H, d), 7,32(1H, dd), 5,43(2H, s), 4,77(2H, br).

10 PF 120-122°C

b) 3-cloro-2-fluoro-N-[3-(3-piridinilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



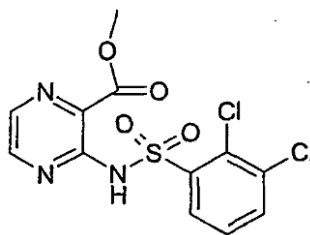
15 A una solución agitada de 3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracinamina (Ejemplo 122a) (0,404 g) en diclorometano (5ml) y piridina (1 ml) se añadió cloroformiato de isobutilo (0,3ml) y la solución resultante se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20ml) y se extrajo en acetato de etilo (2x20ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para obtener un aceite (0,51 g) que se utilizó sin purificación adicional. Una porción del residuo (0,15g) se disolvió en 1,2-dimetoximetano (2 ml) y se añadió hidruro de sodio (0,030g de dispersión en aceite al 60%). La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos y después se añadió cloruro de 3-cloro-2-fluorobencensulfonilo (0,137g) en dimetoximetano (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20ml) y se extrajo en acetato de etilo (2x20ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar un aceite que se disolvió en metanol (5ml) y agua (2ml) y se añadió hidróxido de sodio (0,04g). La mezcla se calentó hasta 60°C durante 1 hora, se enfrió y se vertió en agua (20ml) y se extrajo en acetato de etilo (2x20ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano seguido por acetato de etilo para obtener el compuesto del título (0,067g) como un sólido blanco.

25 m/e 395, 397 ($\text{M}+1^+$, 100%)
 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 8,69 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,06 (1H, t), 7,78 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,69-7,60 (2H, m), 7,34 (1H, dd), 7,26 (1H, dd), 5,43 (2H, s).

30

Ejemplo 124

Éster metílico del ácido 3-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino}piracina-2-carboxílico



5 A una solución agitada de cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (0,246g) y 3-aminopiracina-2-carboxilato de metilo (0,153g) en 1,2-dimetoximetano (3ml) se añadió en porciones hidruro de sodio (0,1g de una dispersión en aceite al 60%) durante 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se vertió en agua (20ml) y se extrajo en acetato de etilo (2x20ml). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para dar el compuesto del título (0,085g) como un sólido blanco.

10 m/e 362/364 ($M+1^+$, 100%)

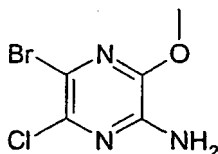
1H RMN ($CDCl_3$) δ 10,97 (1H, s), 8,32 (1H, dd), 8,31 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,42 (1H, t), 4,08 (3H, s).

PF 177-178°C

Ejemplo 125

N-(5-bromo-6-cloro-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-diclorobencensulfonamida

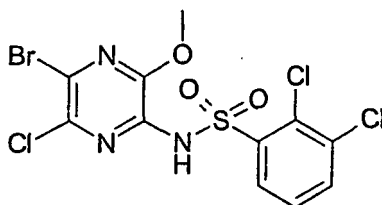
15 a) 3-metoxi-5-bromo-6-cloro-2-piracina



20 Una solución agitada de 2-amino-6-cloropiracina (2,0g) y N-bromosuccinimida (13,71g) en cloroformo (100 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró en gel de sílice (20g) y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice (5cm x 2cm) y la columna se eluyó con diclorometano. La concentración produjo 3,5-dibromo-6-cloro-2-aminopiracina, que se disolvió en metanol (200 ml), y se añadió metóxido de sodio (32g de una solución al 25% en metanol). La reacción se calentó hasta 70°C durante 1,5 horas, se enfrió y se concentró hasta la capacidad de aproximadamente 50 ml. La mezcla de reacción se vertió en agua (200ml) y se recolectó el aducto del subtítulo (2,0g) como un sólido blanquecino.

m/e 235, 237 ($M+1^+$, 100%)

25 b) N-(5-bromo-6-cloro-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-diclorobencensulfonamida



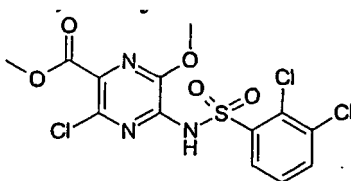
Procedimiento como para el Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 3-metoxi-5-bromo-6-cloro-2-piracina (Ejemplo 125a) (0,5g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (2,1g). Rendimiento 3,2g. m/e 445, 447 ($M-1^+$, 100%)

30 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,32 (1H, dd), 7,79 (1H, br), 7,72 (1H, dd), 7,45 (1H, t), 4,05 (3H, s).

PF 177-178°C

Ejemplo 126

Éster metílico del ácido 3-cloro-5-[[2,3-diclorofenil]sulfonil]amino]-6-metoxipiracin-2-carboxílico



- 5 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 113 utilizando N-(5-bromo-6-cloro-3-metoxipiracin-2-il)-2,3-diclorobencensulfonamida (Ejemplo 125) (1,0g). Rendimiento 0,92g.

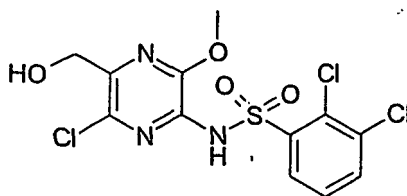
m/e 426, 428 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,36 (1H, dd), 8,05 (1H, br), 7,73 (1H, dd), 7,47 (1H, t), 4,09 (3H, s), 3,92 (3H, s).

PF 200-201°C

Ejemplo 127

- 10 2,3-dicloro-N-[6-cloro-5-(hidroximetil)-3-metoxipiracin-2-il]bencensulfonamida



Preparado como para el Ejemplo 120 utilizando éster metílico del ácido 3-cloro-5-[[2,3-diclorofenil]sulfonil]amino]-6-metoxipiracin-2-carboxílico (Ejemplo 126) (0,105g). Rendimiento 0,072g.

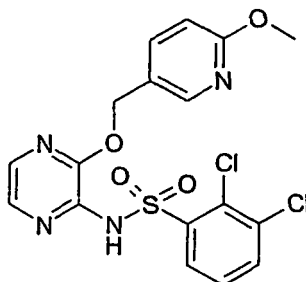
m/e 397, 399 (M-1⁺, 100%)

- 15 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,34 (1H, dd), 7,84 (1H, br), 7,74 (1H, dd), 7,45 (1H, t), 4,63 (2H, d), 4,07 (3H, s), 2,83 (1H, t).

PF 145-147°C

Ejemplo 128

2,3-dicloro-N-{3-[(6-metoxi-3-piridinil)metoxi]-2-piracínil}bencensulfonamida



- 20 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 28b utilizando 2,3-dicloro-N-(3-cloro-2-piracínil)bencensulfonamida (Ejemplo 28a) (0,338g) y (6-metoxi-3-piridinil)metanol (0,21g). Rendimiento 0,23g.

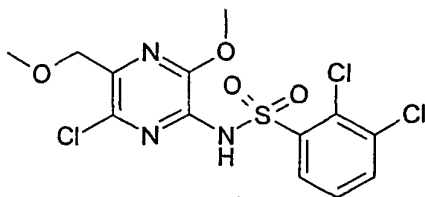
m/e 439, 440 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,28-8,26 (2H, m), 7,70-7,65 (3H, m), 7,60 (1H, br), 7,39 (1H, t), 6,80 (2H, d), 5,36 (2H, s), 3,97 (3H, s).

- 25 PF 187-188°C

Ejemplo 129

2,3-dicloro-N-[6-cloro-3-metoxi-5-(metoximetil)-2-piracilil]bencensulfonamida



5 A una solución agitada de 2,3-dicloro-N-[6-cloro-5-(hidroximetil)-3-metoxi-2-piracilil]bencensulfonamida (Ejemplo 127) (0,1g) en tetrahidrofurano (3ml) se añadió dióxido de manganeso (0,131g) y la suspensión resultante se agitó durante 20 horas, se filtró y se concentró. El residuo se tomó en metanol (3ml) y ácido acético (0,1ml). A esta solución se añadió hidrocloreto de etilamina (0,081g) y cianoborohidruro de sodio (0,051 g). La mezcla resultante se agitó durante 20 horas y se concentró en gel de sílice (1 g) y eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano para obtener el compuesto del título (0,029 g) como un sólido blanco.

10 m/e 412, 414 (M-1⁺, 100%)

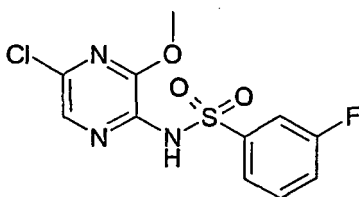
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,35 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,45 (1H, t), 4,45 (2H, s), 4,05 (3H, s), 3,43 (3H, s).

PF 193-196°C

Ejemplo 130

2-cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracilil)-3-fluorobencensulfonamida

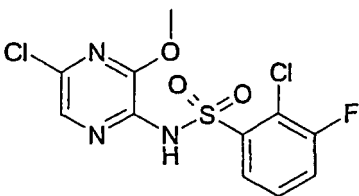
15 a) N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracilil)-3-fluorobencensulfonamida



Mediante el procedimiento detallado en el Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-cloro-3-metoxi-2-piracilamina (0,798g) y cloruro de 3-fluorobencensulfonilo (1,17g). Rendimiento 0.64g.

m/e 316 (M-1⁺, 100%)

20 b) 2-cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracilil)-3-fluorobencensulfonamida.



25 Una solución de N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracilil)-3-fluorobencensulfonamida (Ejemplo 130a) (0,159g) en tetrahidrofurano seco (3ml) se añadió a una solución agitada de di-iso-propilamido de litio (preparado a partir de di-iso-propilamina (0,151g) y n-butil litio (2,5M en hexanos) en tetrahidrofurano (7,0ml) a -78°C. La solución resultante se agitó a -78°C durante 15 minutos y después se añadió hexafluoroetano (0,472g) en tetrahidrofurano (2ml) y se permitió que la mezcla llegue a temperatura ambiente durante un período de 5 horas. La reacción se desactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 1N (10ml) y se extrajo en acetato de etilo (2x20ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano que dio el compuesto del título (0,086 g) como un sólido blanco.

30

m/e 350, 352 (M-1⁺, 100%)

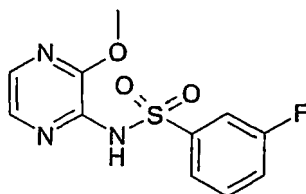
^1H RMN (CDCl_3) δ 8,16 (1H, dd), 7,81 (1H, br), 7,62 (1H, s), 7,48-7,37 (2H, m), 4,06 (3H, s)

PF 159-159,5°C

Ejemplo 131

2-cloro-3-fluoro-N-(3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida

5 a) 3-fluoro-N-(3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida

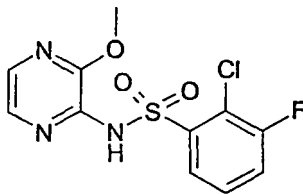


10 Mediante el procedimiento detallado en el Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 3-cloro-2-piracínamina (1,29g), cloruro de 3-fluorobencensulfonilo (2,13g). El aducto crudo se hizo reaccionar con una solución de metóxido de sodio (10ml) de una solución al 25% en metanol) en metanol (20ml) para dar el compuesto del subtítulo (2,36g) como un sólido.

m/e 284 ($\text{M}+1^+$, 100%)

PF 142-143°C

b) 2-cloro-3-fluoro-N-(3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



15 Preparado como para el Ejemplo 130, 3-fluoro-N-(3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida (Ejemplo 131a (0,283g), di-iso-propilamiduro de litio (preparado a partir de di-iso-propilamina (0,30g) y n-butil litio (0,96ml de una solución 2,5M en hexanos)) y hexafluoroetano (0,994g) en tetrahidrofurano anhidro (20ml) produjo el compuesto del título (0,092g) como un sólido blanco después de la recristalización de *tert*-butil metiléter.

m/e 318, 320 ($\text{M}-1^+$, 100%)

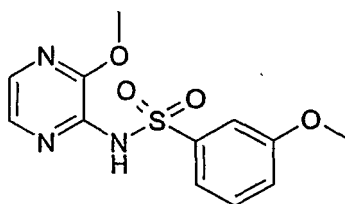
20 ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,11-8,08 (2H, m), 7,57 (1H, d), 7,57-7,50 (3H, m), 4,0 (3H, s).

PF 144-145°C

Ejemplo 132

2-cloro-3-metoxi-N-(3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida

a) 3-metoxi-N-(3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



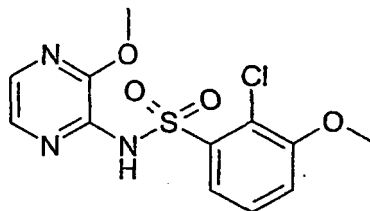
25 Mediante el procedimiento detallado en el Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 3-cloro-2-aminopiracína (0,83 g), cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (1,44 g). El aducto crudo se hizo reaccionar con una solución de metóxido de sodio (10 ml de una solución al 25% en metanol) en metanol (20ml) para producir el

compuesto del subtítulo (1,41g) como un sólido.

m/e 296 (M+1⁺, 100%)

PF 133-134°C

b) 2-cloro-3-metoxi-N-(3-metoxipiracín-2-il)benzulfonamida



5

Preparado como para el Ejemplo 130, 3-metoxi-N-(3-metoxi-2-piracínil)benzulfonamida (Ejemplo 132a) (0,295g), di-iso-propilamido de litio (preparado a partir de di-iso-propilamina (0,30g) y n-butil litio (0,96ml de una solución 2,5M en hexanos)) y hexafluoroetano (0,994g) en tetrahidrofurano anhidro (20ml) produjo el compuesto del título (0,152g) como un sólido blanco después de la recristalización de terc-butil metiléter.

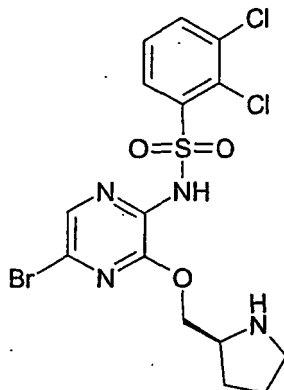
10 m/e 328, 329 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,97 (1H, d), 7,92 (1H, br), 7,65 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,41 (1H, t), 7,15 (1H, t), 3,99 (3H, s), 3,91 (3H, s).

PF 151-152°C

Ejemplo 133

15 N-[5-bromo-3-[(2S)-2-pirrolidinilmetoxi]-2-piracínil]-2,3-diclorobenzulfonamida



20 Se añadió hidruro de sodio (0,026g de una dispersión en aceite al 60%) a una mezcla de 2,3-dicloro-N-(3,5-dibromo-2-piracínil)benzulfonamida (Ejemplo 31a) (0,1g) y éster terc-butílico del ácido 2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico (0,088g) en 1,2-dimetoxietano (2ml). Después de 0,5 hora, la mezcla de reacción se dividió entre ácido clorhídrico 2N y acetato de etilo. La solución orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título protegido con el grupo BOC (terc-butoxicarbonilo) (0,11g) como un aceite. Este producto se disolvió en diclorometano (6ml) y ácido trifluoroacético (2ml). Después de 2 horas, se añadió tolueno y la solución se evaporó hasta sequedad. La cristalización de éter dietílico dio el producto como un sólido blanco (0,083g).

25 m/e 482 (M+1⁺, 100%)

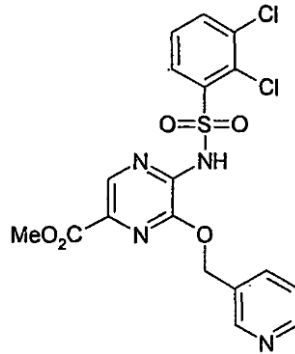
¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,99 (1H, br), 8,65 (1H, br s), 8,13 (1H,d), 7,95 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,59 (1H, t), 4,57(1H, dd), 4,39 (1H, t), 4,0 (1H, br s), 3,3 (2H, d), 2,20-2,05 (1H, m), 2,05-1,90 (2H, m), 1,85-1,75 (1H, m).

PF 199-200°C

30

Ejemplo 134

Éster metílico del ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-(3-piridinilmetoxi)piracin-2-carboxílico



5 Preparado como para el Ejemplo 113 utilizando N-[5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencenosulfonamida (Ejemplo 34) (0,2g) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1g). Rendimiento 0,14g.

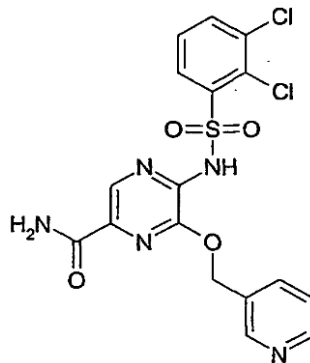
m/e 469(M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,83 (1H, s), 8,61 (1H, d), 8,15-8,05 (3H,m), 7,90 (1H, d), 7,60-7,50 (2H, m), 5,48 (2H, s), 3,82 (3H, s).

PF 209-210°C

10 Ejemplo 135

5-[[2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]-6-(3-piridinilmetoxi)-2-piracincarboxamida



15 Se calentó éster metílico del ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-(3-piridinilmetoxi)piracin-2-carboxílico (Ejemplo 134) (0,05g) a 60°C en amoníaco 7M en metanol durante 4 días. Se evaporó la solución hasta sequedad y el producto se cristalizó de acetato de metilo. Rendimiento 0,027g.

m/e 453(M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,72 (1H, s), 8,52 (1H, d), 7,99 (1H,d), 7,90 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,45-7,35 (2H, m), 5,49 (2H, s).

PF 174-178°C

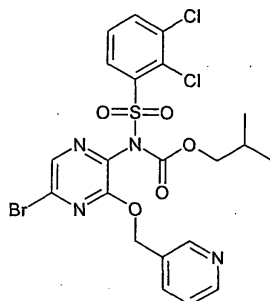
20

25

Ejemplo 136

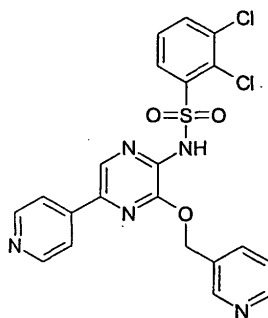
2,3-dicloro-N-[5-(4-piridinil)-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracilil]bencensulfonamida

a) éster 2-metilpropílico del ácido [5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracilil][(2,3-diclorofenil)sulfonil]carbámico



- 5 Se añadió hidruro de sodio (0,045g de una dispersión en aceite al 60%) a N-[5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracilil]-2,3-diclorobencensulfonamida (Ejemplo 34) (0,5g) en 1,2-dimetoxietano (3ml). Se añadió cloroforniato de isobutilo (0,15ml). Después de 2 horas, la mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el producto (0,65g). Utilizado directamente.

b) 2,3-dicloro-N-[5-(4-piridinil)-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracilil]bencensulfonamida



- 10 Se calentó a 95°C durante 16 horas éster metilpropílico del ácido [5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracilil][(2,3-diclorofenil)sulfonil]carbámico (Ejemplo 136a) (0,11g), 4-tributilestananilpiridina (0,067g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,05g) en tolueno (3ml). La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/etanol dio el compuesto del título protegido con el grupo 2-metilpropilcarbonilo (0,09g). El compuesto se calentó a 60°C en metanol (2ml) e hidróxido de sodio 1M (0,36ml) durante 1 hora. Se evaporó la solución. La purificación fue mediante cromatografía líquida a alta presión, preparativa, de fase reversa. Rendimiento 0,015g.

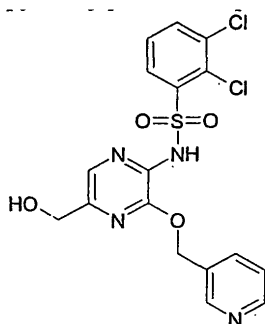
m/e 488(M+1⁺, 100%)

15 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 9,05 (1H, s), 8,85 (2H, d), 8,78 (1H, d), 8,62 (1H, s), 8,44-8,39 (3H, m), 8,17 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,87-7,80 (1H, m), 7,64-7,57 (1H, m), 5,74 (2H, s)

20 PF 210°C (desc.)

Ejemplo 137

2,3-dicloro-N-[5-(hidroximetil)-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracilil]bencensulfonamida



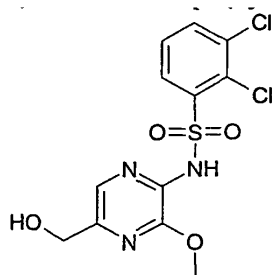
- 5 Se añadió hidruro de aluminio y litio (0,85ml de una solución 1M en tetrahidrofurano) gota a gota al éster metílico del ácido 5-(2,3-diclorobencensulfonilamino)-6-(3-piridinilmetoxi)piracin-2-carboxílico (Ejemplo 134) (0,2g) en tetrahidrofurano (10ml) enfriado hasta -65°C. Se dejó que la mezcla de reacción se entibiara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió ácido acético acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/metanol dio el compuesto del título (0,08g).

m/e 441(M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,73 (1H, s), 8,55 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 7,95-7,85 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,56 (1H, t), 7,64-7,57 (1H, m), 5,41 (2H, s), 5,36 (1H, t), 4,41 (2H, d)

10 Ejemplo 138

2,3-dicloro-N-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-2-piracinil]bencensulfonamida



Preparado como para el Ejemplo 120 utilizando éster metílico del ácido 5-(2,3-diclorobencensulfonilamino)-6-metoxipiracin-2-carboxílico (Ejemplo 113) (0,84g). Rendimiento 0,5g.

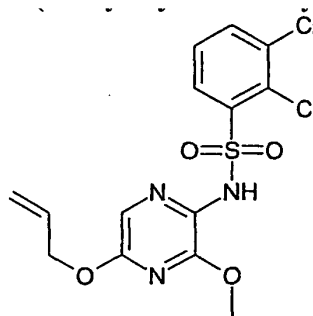
- 15 m/e 364(M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,21 (1H, dd), 7,79 (1H, dd), 7,59 (1H, s), 7,51 (1H, t), 4,50 (2H, s), 4,01 (3H, s).

PF 160-161°C.

Ejemplo 139

N-(5-Aliloxi-3-metoxi-2-piracinil)-2,3-diclorobencensulfonamida



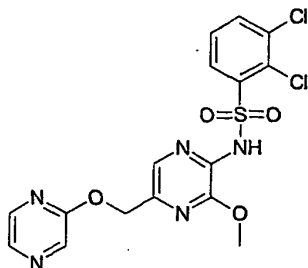
- 20 Procedimiento como para el Ejemplo 115 utilizando N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracinil)-2,3-dicloro-N-({2-[(trimetilsilil)oxi]etoxi}metil)bencensulfonamida (Ejemplo 115a) (0,25 g), alcohol alílico (0,06g) e hidruro de sodio (0,035g de una dispersión en aceite al 60%) en *N,N*-dimetilformamida (5ml) agitado a temperatura ambiente durante 5 días. La purificación fue mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano para dar el compuesto del título con SEM unido. Rendimiento 0,18g. Este compuesto se disolvió en diclorometano (4ml) y ácido trifluoroacético (1ml). Después de 2 horas, se añadió tolueno y la mezcla se evaporó hasta sequedad. La purificación fue mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano para dar el compuesto del título. Cristalizado para las mezclas de éter dietílico/isohehexano. Rendimiento 0,026g.

m/e 390 (M+1⁺, 100%)

- 30 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,81 (1H, s), 8,0-7,9 (2H, m), 7,53 (1H, t), 7,49 (1H, s), 6,07-7,02 (1H, m), 5,38 (1H, dd), 5,26 (1H, dd), 4,80 (2H, d), 3,82 (3H, s)

PF 120-121°C

Ejemplo 140

2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-[(piraciniilo)metil]-2-piraciniil]bencensulfonamida

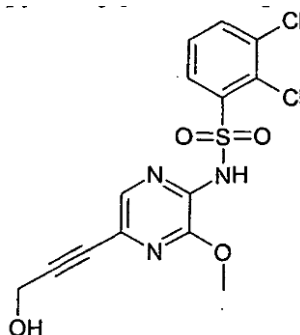
5 Se añadió hidruro de sodio (0,022g de una dispersión en aceite al 60%) a 2,3-dicloro-*N*-[5-(hidroximetil)-3-metoxi]-2-piraciniil]bencensulfonamida (Ejemplo 138) (0,05g) en *N*-metilpirrolidinona (2ml). Después de 0,5 hora, se añadió cloropiracina (0,013ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. Se añadió ácido acético acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título (0,012g).

m/e 442(M+⁺, 100%)

10 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,36 (1H, s), 8,23 (2H, d), 8,06 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,68 (1H, s), 7,54 (1H, t), 5,26 (2H, s), 3,86 (3H, s).

PF 155°C (desc).

Ejemplo 141

2,3-dicloro-*N*-[5-(3-hidroxi-1-propinil)-3-metoxi-2-piraciniil]bencensulfonamida

15 Una mezcla de *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-piraciniil)-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,52g), alcohol propargílico (0,223ml), yoduro de cobre(I) (0,05g) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1g) en trietilamina (3ml) se agitó a temperatura ambiente y bajo nitrógeno durante 16 horas. Se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título que contenía el grupo protector SEM ([2-(trimetilsilil)etoxi]metilo) (0,38g). 0,074g de este compuesto se disolvió en diclorometano (2ml) y ácido trifluoroacético (2ml). Después de 1 hora se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título (0,043g).

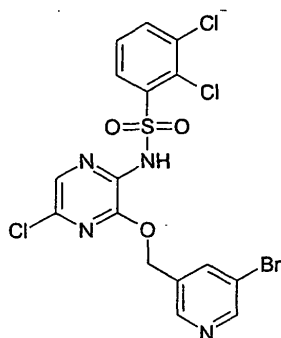
m/e 386(M-1⁺, 100%)

25 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,07 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,58 (1H, t), 4,29 (2H, s), 3,90 (3H, s).

30

Ejemplo 142

N-{3-[(5-bromo-3-piridinil)metoxi]-5-cloro-2-piracnil}-2,3-diclorobencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando (5-bromo-3-piridinil)metanol (0,2g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-piracnil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,25g). Rendimiento 0,17g.

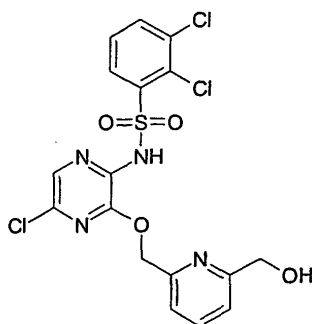
m/e 523($M-1^+$, 100%)

1H RMN (D6-DMSO) δ 8,77 (1H, d), 8,71 (1H, d), 8,28 (1H, s), 8,07 (1H, dd), 7,92 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,55 (1H, t), 5,43 (2H, s).

PF 199-201°C.

10 Ejemplo 143

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metoxi]-2-piracnil]bencensulfonamida

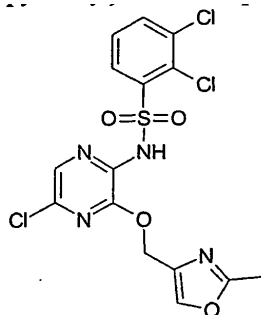


Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando 2,6-bis(hidroximetil)piridina (0,11g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-piracnil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,11g) en *N*-metilpirrolidinona (2ml). Rendimiento 0,043g. m/e 475($M+1^+$, 100%)

1H RMN (D6-DMSO) δ 7,97 (1H, d), 7,83 (1H, t), 7,68 (1H, d), 7,43-7,35 (4H, m), 5,44 (1H, s), 5,32 (2H, s), 4,58 (2H, s). PF 220°C

Ejemplo 144

2,3-dicloro-*N*-{5-cloro-3-[(2-metil-4-oxazolil)metoxi]-2-piracnil}bencensulfonamida



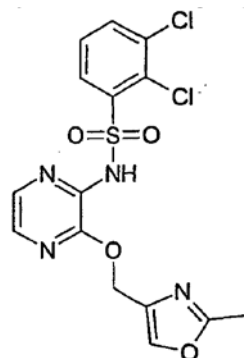
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31b utilizando (2-metil-4-oxazolil)metanol (0,08g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-piracilil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,26g). Rendimiento 0,083g.

m/e 449(M+1⁺, 100%)

5 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,09 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 7,55 (1H, t), 5,23 (2H, s), 2,45 (3H, s)
PF 172-173°C.

Ejemplo 145

2,3-dicloro-*N*-(3-[(2-metil-4-oxazolil)metoxi]-2-piracilil)bencensulfonamida



10 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 28 utilizando (2-metil-4-oxazolil)metanol (0,3g) y 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-piracilil)bencensulfonamida (0,89g). Rendimiento 0,035g.

m/e 412(M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,06 (2H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,85 (1H, br s), 7,70 (1H, br s), 7,56 (1H, t), 5,23 (2H, s), 2,41 (3H, s).

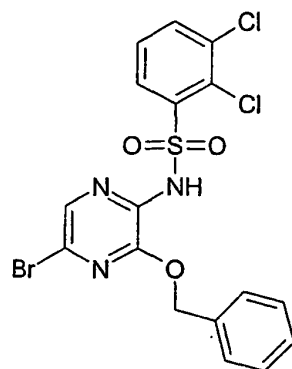
PF 207-209°C.

15 Los Ejemplos 146-165 se prepararon utilizando el siguiente procedimiento:

A una solución de *N*-(3,5-dibromo-2-piracilil)-2,3-diclorobencensulfonamida (Ejemplo 31) (0,003g) y alcohol primario (0,026ml de una solución 0,5M en *N*-metilpirrolidinona) en *N*-metilpirrolidinona (0,1ml) se añadió terc-butóxido de potasio (0,050ml de una solución 1M en tetrahidrofurano). Se dejó en reposo la solución durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con ácido acético (0,010ml) y agua (0,10ml) y los disolventes se evaporaron. El residuo se redisolvió en dimetilsulfóxido (0,5ml) y se purificó mediante cromatografía líquida de alta presión, dirigida a masa. Se evaporó el disolvente para obtener un sólido.

Ejemplo 146

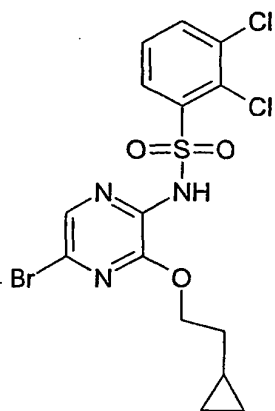
N-[5-bromo-3-(fenilmetoxi)-2-piracilil]-2,3-diclorobencensulfonamida



25 m/e 489(M+1⁺, 100%)

Ejemplo 147

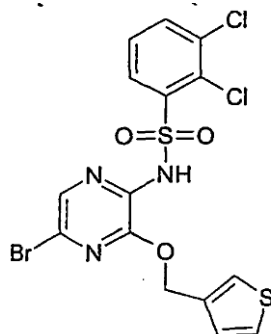
N-[5-bromo-3-(2-ciclopropiletoxi)piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida



m/e 467(M+1⁺, 100%)

5 Ejemplo 148

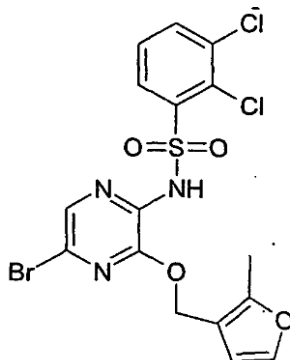
N-15-bromo-3-(3-tienilmetoxi)piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida



m/e 495(M+1⁺, 100%)

Ejemplo 149

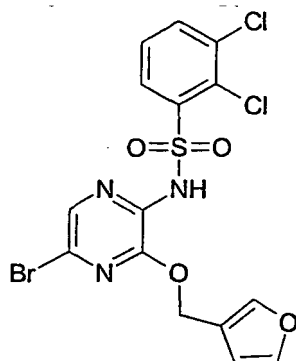
10 N-[5-bromo-3-[(2-metil-3-furanil)metoxi]-2-piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida



m/e 493(M+1⁺, 100%)

Ejemplo 150

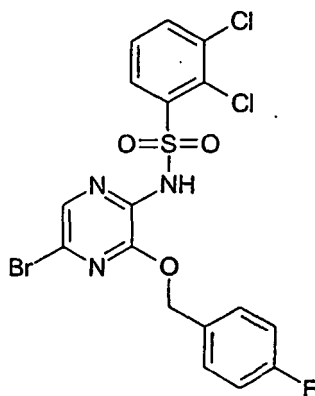
N-(5-bromo-3-[(3-furanyl)metoxi]-2-piracini)-2,3-diclorobencensulfonamida



m/e 479 ($M+1^+$, 100%)

5 Ejemplo 151

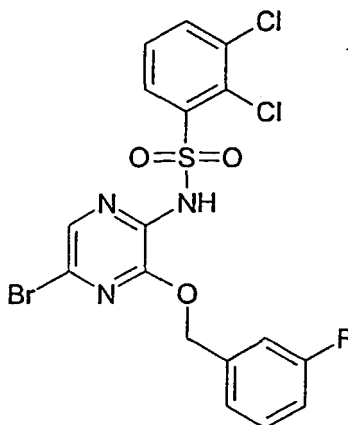
N-(5-bromo-3-[(4-fluorofenil)metoxi]-2-piracini)-2,3-diclorobencensulfonamida



m/e 507($M+1^+$, 100%)

Ejemplo 152

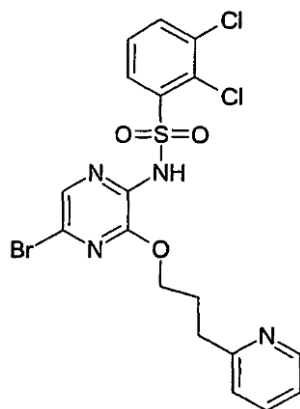
10 *N*-(5-bromo-3-[(3-fluorofenil)metoxi]-2-piracini)-2,3-diclorobencensulfonamida



m/e 507($M+1^+$, 100%)

Ejemplo 153

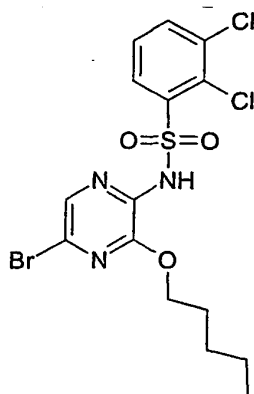
N-[5-bromo-3-[3-(2-piridinil)propoxi]-2-piracilil]-2,3-diclorobencensulfonamida



m/e 518(M+1⁺, 100%)

5 Ejemplo 154

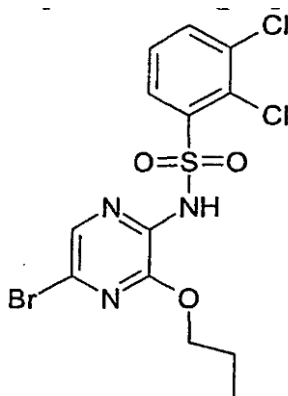
N-[5-bromo-3-(pentiloxi)-2-piracilil]-2,3-diclorobencensulfonamida



m/e 469(M+1⁺, 100%)

Ejemplo 155

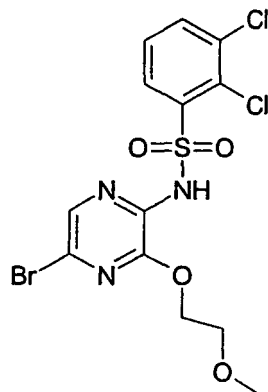
10 N-[5-bromo-3-(propiloxi)-2-piracilil]-2,3-diclorobencensulfonamida



m/e 441 (M+1⁺, 100%)

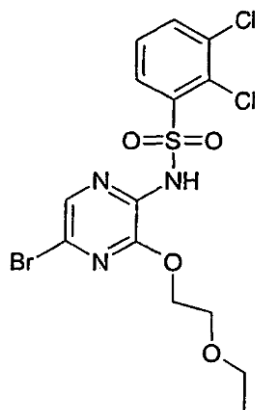
Ejemplo 156

N-[5-bromo-3-(2-metoxietoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida

m/e 457(M+1⁺, 100%)

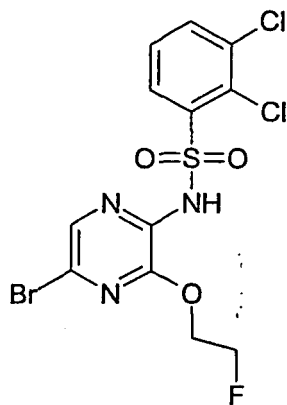
5 Ejemplo 157

N-[5-bromo-3-(2-etoxyetoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencenosulfonamida

m/e 471(M+1⁺, 100%)

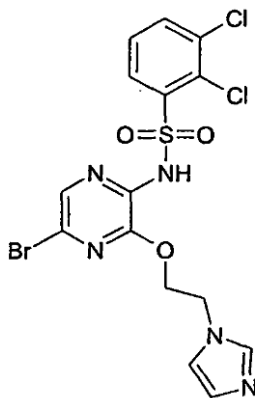
Ejemplo 158

10 N-[5-bromo-3-(2-fluoroetoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida

m/e 445(M+1⁺, 100%)

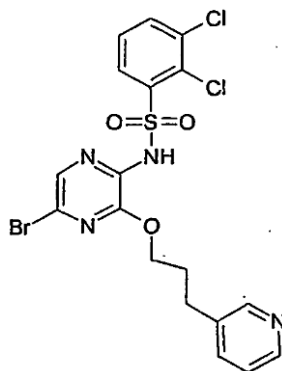
Ejemplo 159

N-[5-bromo-3-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxil]-2-piraciniil]-2,3-diclorobencensulfonamida

m/e 493(M+1⁺, 100%)

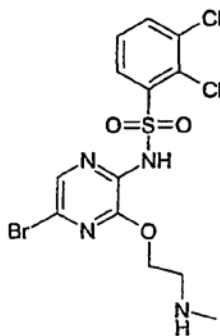
5 Ejemplo 160

N-[5-bromo-3-[3-(3-piridinil)propoxi]-2-piraciniil]-2,3-diclorobencensulfonamida

m/e 516(M-1⁺, 100%)

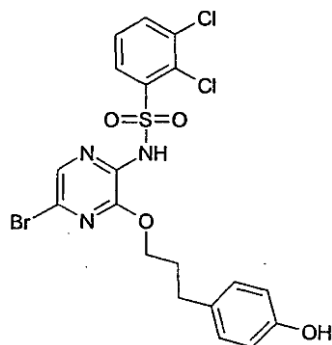
Ejemplo 161

10 N-[5-bromo-3-[2-(metilamino)etoxi]-2-piraciniil]-2,3-diclorobencensulfonamida

m/e 456(M+1⁺, 100%)

Ejemplo 162

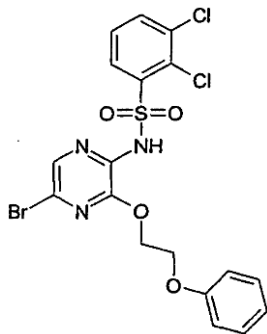
N-{5-bromo-3-[3-(4-hidroxifenil)propoxil]-2-piraciniil}-2,3-diclorobencensulfonamida



m/e 533($M+1^+$, 100%)

5 Ejemplo 163

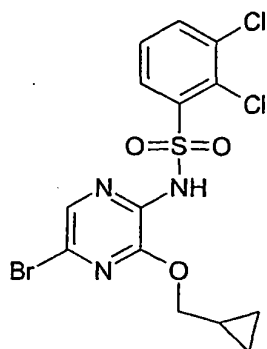
N-[5-bromo-3-(2-fenoxietoxi)-2-piraciniil]-2,3-diclorobencensulfonamida



m/e 51.7($M-1^+$, 100%)

Ejemplo 164

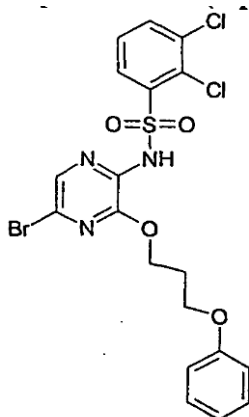
10 *N*-[5-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)-2-piraciniil]-2,3-diclorobencensulfonamida



m/e 453($M+1^+$, 100%)

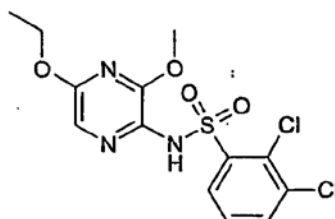
Ejemplo 165

N-[5-bromo-3-(3-fenoxipropoxi)-2-piracínil]-2,3-diclorobencensulfonamida

m/e 531 (M-1⁺, 100%)

5 Ejemplo 166

2,3-dicloro-N-(5-etoxi-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



Preparado como para el Ejemplo 56 utilizando N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-N-{{2-(trimetilsilanil)etoxi}metil}bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,3g) y etóxido de sodio (5ml de una solución 0,5M en etanol). Rendimiento 0,1g.

10

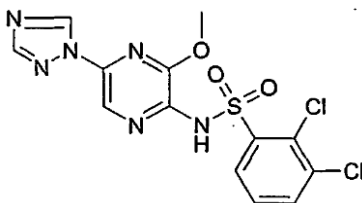
m/e 378 (M+1, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,22 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,34 (1H, t), 7,30 (1H, s), 4,24 (2H, q), 3,95 (3H, s), 1,36 (3H, t)

PF 96-97°C

15 Ejemplo 167

2,3-dicloro-N-[3-metoxi-5-([1,2,4]-1-triazolil)-2-piracínil]bencensulfonamida



20

Preparado como para el Ejemplo 101b (reacción calentada a 50°C) utilizando N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-N-{{2-(trimetilsilanil)etoxi}metil}bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,25g) y [1,2,4]triazol (0,1g). El producto intermedio que contenía el grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetilo) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano. La desprotección como para el Ejemplo 101b dio el compuesto del título. Rendimiento 0,035g.

m/e 401 (M+1⁺, 100%)

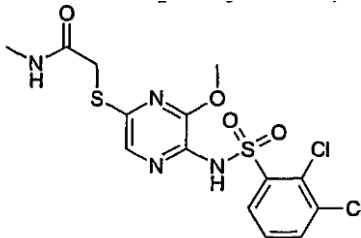
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,92 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,01 (1H, br s), 7,72 (1H, d), 7,43 (1H, t), 4,14 (3H, t)

25

PF 248-249°C

Ejemplo 168

2-[5-(2,3-diclorobencensulfonilamino)-6-metoxi-2-piracini]sulfanil]-N-metilacetamida



- 5 Preparado como para el Ejemplo 101b utilizando N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracini)-2,3-dicloro-N-[[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,4g) y 2-mercapto-N-metilacetamida (0,1g). El producto intermedio que contenía el grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetil) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano. La desprotección como para el Ejemplo 101b dio el compuesto del título. Rendimiento 0,05g.

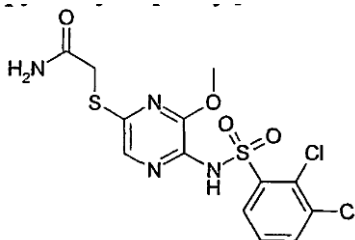
10 m/e 437 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,25 (1H, dd), 7,76 (1H, s), 7,68 (1H, dd), 7,58 (1H, s), 7,40 (1H, t), 6,62 (1H, br s), 3,99 (3H, s), 3,69 (2H, s), 2,86 (3H, d)

PF 150-152°C

Ejemplo 169

15 2-[5-(2,3-diclorobencensulfonilamino)-6-metoxi-2-piracini]sulfanil]acetamida



- 20 Preparado como para el Ejemplo 101b utilizando N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracini)-2,3-dicloro-N-[[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,2g) y 2-mercaptoacetamida (0,05g). El producto intermedio que contenía el grupo SEM se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano. La desprotección como para el Ejemplo 101b dio el compuesto del título. Rendimiento 0,03g.

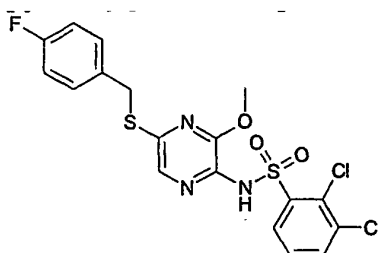
m/e 423 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,46-7,42 (3H, m), 7,06 (1H, s), 3,83 (3H, s), 2,59 (2H, s)

PF 163-164°C

Ejemplo 170

25 2,3-dicloro-N-[5-(4-fluorobencilsulfanil)-3-metoxi-2-piracini]bencensulfonamida



Preparado como para el Ejemplo 101b utilizando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,4g) y (4-fluorofenil)metanotiol (0,13g). El producto intermedio que contenía el grupo SEM se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano. La desprotección como para le Ejemplo 101b dio el compuesto del título. Rendimiento 0,2g.

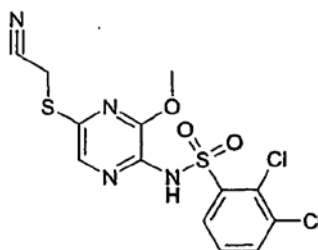
5 m/e 474 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (C-Cl₃) δ 8,25 (1H, dd), 7,73 (1H, s), 7,67 (1H, dd), 7,51 (1H, s), 7,38 (1H, t), 7,27 (2H, m), 6,92 (2H, m), 4,24 (2H, s), 4,01 (3H, s)

PF 119-120°C

Ejemplo 171

10 2,3-dicloro-*N*-[5-cianometilsulfanil-3-metoxi-2-piracínil]bencensulfonamida



Véase el ejemplo 172 para la preparación.

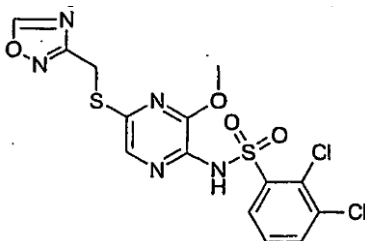
m/e 403 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,28 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 7,63 (1H, s), 7,38 (1H, t), 4,11 (3H, s), 3,78 (2H, s)

15 PF 158-159°C

Ejemplo 172

2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-([1,2,4]-3-oxadiazolilmetilsulfanil)-2-piracínil]bencensulfonamida



20 Preparado como para el Ejemplo 101b utilizando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,4g), [1,2,4]-3-oxadiazolilmetanotiol (0,15g) y carbonato de cesio (0,5g) a temperatura ambiente durante 16 horas. Los productos intermedios que contenían el grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetilo) se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano. La desprotección como para el Ejemplo 101b dio el compuesto del título (0,09g) y 2,3-dicloro-*N*-[5-cianometilsulfanil-3-metoxi-2-piracínil]bencensulfonamida (Ejemplo 171) (0,1g), que se separaron mediante

25 cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano.

m/e 448 (M+1⁺, 100%)

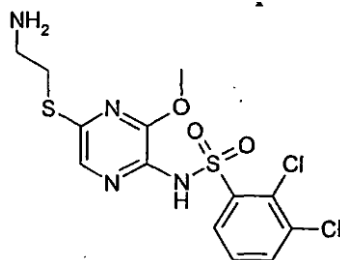
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,64 (1H, s), 8,26 (1H, dd), 7,76 (1H, s), 7,67 (1H, dd), 7,57 (1H,s), 7,37 (1H,t), 4,39 (2H,s), 4,04 (3H,s)

PF 154-156°C

30

Ejemplo 173

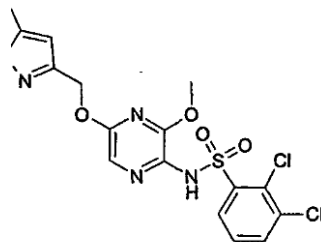
N-[5-(2-aminoetilsulfanil)-3-metoxi-2-piracínil]-2,3-diclorobencensulfonamida



5 Preparado como para el Ejemplo 101b utilizando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,45g) e hidrocloreto de 2-aminoetanotiol (0,2g). Rendimiento 0,03g m/e 409 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,02 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,87 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,58 (1H, t), 3,93 (3H, s), 3,48 (2H, br s), 3,28 (2H, t), 3,10-3,03 (2H, m)

PF 189-190°C



10 Preparado como para el Ejemplo 115b utilizando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,3g) y (5-metil-3-oxazolil)metanol (0,13g). El producto intermedio que contenía el grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetilo) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohexano. La desprotección como para el Ejemplo 115b dio el compuesto del título. Rendimiento 0,2g

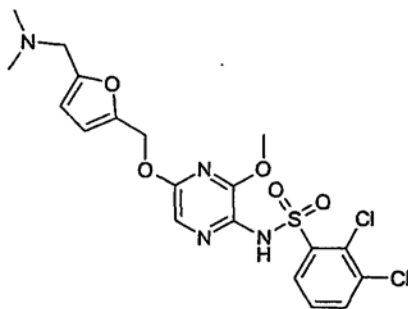
m/e 445 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,22 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 7,59 (1H, s), 7,38 (2H, t), 6,01 (1H,t), 5,31 (2H, s), 3,97 (3H, s), 2,43 (3H, s)

PF 142-143°C

20 Ejemplo 175

2,3-dicloro-*N*-[5-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-3-metoxi-2-piracínil]bencensulfonamida



25 Preparado como para el Ejemplo 115b utilizando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,3g) y (5-dimetilaminometil-2-furanil)metanol (0,2g). Después de la eliminación del grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetilo) el compuesto del título se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano. Rendimiento 0,23g

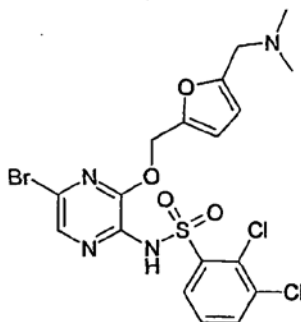
m/e 487 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,21 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 7,37 (2H, t), 6,39 (2H, s), 5,20 (2H, s), 4,00 (3H, s), 3,84 (2H, s), 2,51 (6H, s)

PF 114-115°C

5 Ejemplo 176

N-[5-bromo-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracini]-2,3-dicloro-bencensulfonamida



10 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando (5-dimetilaminometil-2-furanil)metanol (0,2g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dibromo-2-piracini)bencensulfonamida (Ejemplo 31 a) (0,2g). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano y se recristalizó de acetonitrilo. Rendimiento 0,058g.

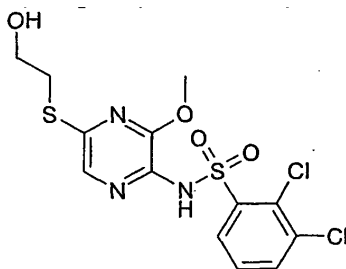
m/e 535 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 7,92 (1H, dd), 7,63 (1H, dd), 7,36 (2H, t), 6,71 (1H, d), 6,68 (1H, d), 5,22 (2H, s), 4,37 (2H, d), 2,75 (6H, s)

15 PF 206-207°C

Ejemplo 177

2,3-dicloro-N-[5-(2-hidroxietilsulfanil)-3-metoxi-2-piracini]bencensulfonamida



20 Preparado como para el Ejemplo 101b utilizando N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracini)-2,3-dicloro-N-[(2-(trimetilsilanil)etoxi)metil]bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,2g) y 2-mercaptoetanol (0,2g). Después de la eliminación del grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetilo) el compuesto del título se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano. Rendimiento 0,015g

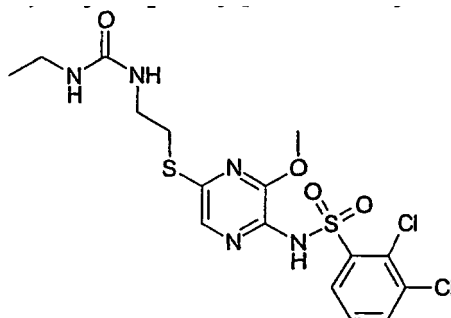
m/e 410 (M+1⁺, 100%)

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,27 (1H, dd), 7,78 (1H, s), 7,67 (1H, dd), 7,61 (1H, s), 7,39 (1H, t), 4,04 (3H, s), 3,83 (2H, t), 3,24 (2H, t)

PF 180-181°C

Ejemplo 178

2,3-dicloro-N-[5-[2-(etilureido)etilsulfanil]-3-metoxi-2-piraciniil]bencensulfonamida



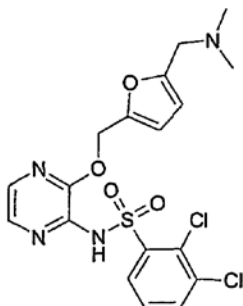
5 Se añadió isocianato de etilo (0,016g) a *N*-[5-(2-aminoetilsulfanil)-3-metoxi-2-piraciniil]-2,3-diclorobencensulfonamida (Ejemplo 173) (0,08g) en diclorometano (5ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano. Rendimiento 0,015g.

m/e 480 (M+1⁺, 100%)

10 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,27 (1H, dd), 7,69 (1H, dd), 7,56 (1H, s), 7,39 (1H, t), 4,60 (1H, br s), 4,18 (1H, br s), 4,04 (3H, s), 3,40-3,30 (2H, m), 3,30-3,2 (2H, m), 3,25-3,20 (2H, m), 1,15 (3H, t)

Ejemplo 179

2,3-dicloro-N-[3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



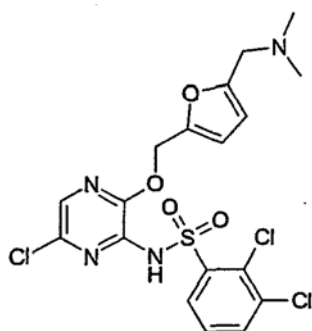
15 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 28 utilizando (5-dimetilaminometil-2-furanil)metanol (0,2g) y 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-piraciniil)bencensulfonamida (Ejemplo 28) (0,4g). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano. Rendimiento 0,2g.

m/e 455 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D₆-DMSO) δ 7,96 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 7,40 (1H, t), 7,30 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 6,64 (1H, d), 5,23 (2H, s), 4,25 (2H, s), 2,66 (6H, s)

20 Ejemplo 180

2,3-dicloro-N-[6-cloro-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando (5-dimetilaminometil-2-furanil)metanol (0,2g) y N-(3-bromo-6-cloro-2-piracil)-2,3-diclorobencensulfonamida (Ejemplo 98) (0,3g). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano. Rendimiento 0,11g.

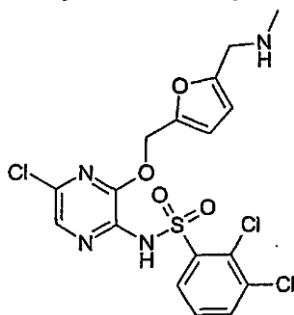
m/e 491 (M+1⁺, 100%)

- 5 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,01 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 7,39 (1H, t), 7,11 (1H, s), 6,69 (1H, d), 6,67 (1H, d), 5,20 (2H, s), 4,39 (2H, s), 2,76 (6H, s)

PF 209-210°C

Ejemplo 181

2,3-dicloro-N-[6-cloro-3-(5-metilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida



10

Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando (5-metilaminometil-2-furanil)metanol (0,3g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piracil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,4g). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano. Rendimiento 0,03g.

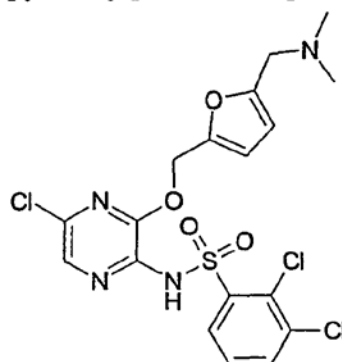
m/e 477 (M+1⁺, 100%)

- 15 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,98 (2H, br), 7,92 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,29 (1H, s), 6,67 (1H, d), 6,64 (1H, d), 5,20 (2H, s), 4,25 (2H, s), 2,59 (3H, s)

PF 211-212°C

Ejemplo 182

2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida



20

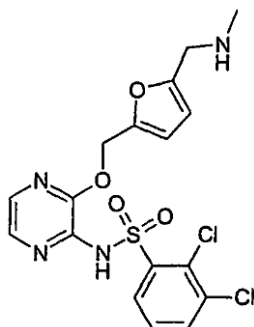
Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando (5-dimetilaminometil-2-furanil)metanol (0,3g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piracil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,4g). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano. Rendimiento 0,30g.

m/e 491 (M+1⁺, 100%)

- 25 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 7,93 (1H, dd), 7,65 (1H, dd), 7,36 (1H, t), 7,32 (1H, s), 6,71 (1H, d), 6,69 (1H, d), 5,23 (2H, s), 4,38 (2H, s), 2,75 (6H, s)

PF 209-210°C

Ejemplo 183

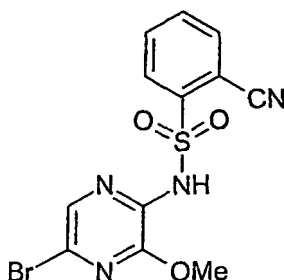
2,3-dicloro-*N*-[3-(5-metilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida

- 5 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 28 utilizando (5-metilaminometil-2-furanil)metanol (0,2g) y 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-piracini)bencensulfonamida (Ejemplo 28) (0,4g). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano. Rendimiento 0,12g.

m/e 443 (M+1⁺, 100%)
¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,99 (2H, br s), 7,95 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,24 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,20 (2H, s), 4,24 (2H, s), 2,58 (3H, s)

- 10 PF 198-199°C

Ejemplo 184

N-(5-bromo-3-metoxipiracini)-2-cianobencensulfonamida

- 15 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-bromo-3-metoxi-2-piracina (0,2g) y cloruro de 2-cianobencensulfonilo (0,24g). Rendimiento 0,059g.

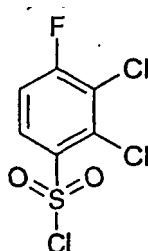
m/e 369/370 (M+1⁺), 307/309 (100%)
¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,14 (1H, d), 8,09 (1H, d), 7,93-7,82 (3H, m), 3,93 (3H, s).

PF 190-191,5°C

Ejemplo 185

- 20 *N*-(5-bromo-3-metoxipiracini)-2,3-dicloro-4-fluorobencensulfonamida

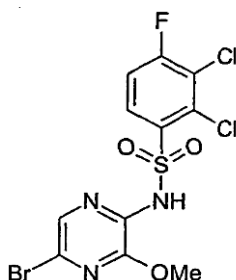
a) cloruro de 2,3-dicloro-4-fluorobencensulfonilo



5 Se añadió ácido clorosulfónico (12,1ml) gota a gota a una solución de 2,3-dicloro-4-fluorobenceno (5,0g) en diclorometano (12ml) a -40°C. Se permitió que la solución se entibiara lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La solución se vertió en hielo triturado/agua, se extrajo en diclorometano y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de diclorometano/isohehexano. Rendimiento 4,2g

m/e 262/264 (M⁺), 163 (100%).

b) N-(5-bromo-3-metoxipiracínil)-2,3-dicloro-4-fluorobencensulfonamida



10 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando 5-bromo-3-metoxi-2-piracina (0,2g) y cloruro de 2,3-dicloro-4-fluorobencensulfonilo (Ejemplo 185a) (0,31g). Rendimiento 0,042g.

m/e 430 (M-1-,100%)

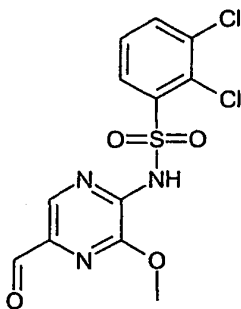
¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,16-8,12 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,68-7,64 (1H, m), 3,92 (3H, s).

PF 208-211°C

15 Ejemplo 186

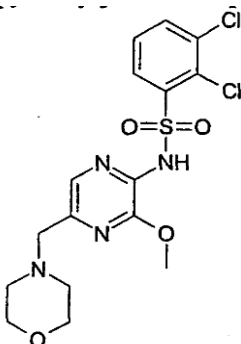
2,3-dicloro-N-[3-metoxi-5-(4-morfolinilmetil)-2-piracínil]bencensulfonamida

a) 2,3-dicloro-N-(5-formil-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



20 Preparado como para el Ejemplo 107a utilizando 2,3-dicloro-N-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-2-piracínil]bencensulfonamida (Ejemplo 138) (0,6g). Rendimiento 0,53g. Utilizado directamente.

b) 2,3-dicloro-N-[3-metoxi-5-(4-morfolinilmetil)-2-piracínil]bencensulfonamida



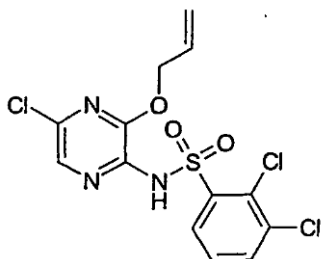
Preparado como para el Ejemplo 107b utilizando 2,3-dicloro-*N*-(5-formil-3-metoxi-2-piracnil)bencensulfonamida (Ejemplo 186a) (0,26g) y morfolina (3,7ml). Rendimiento 0,057g.

m/e 433 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,12 (1H, d), 7,94(1H, d), 7,59 (1H, t), 4,20 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,85-3,65 (5H, m)

5 Ejemplo 187

N-(3-Aliloxi-5-cloro-2-piracnil)-2,3-diclorobencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando alcohol alílico (10ml) como disolvente y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-piracnil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,35g). Rendimiento 0,32g.

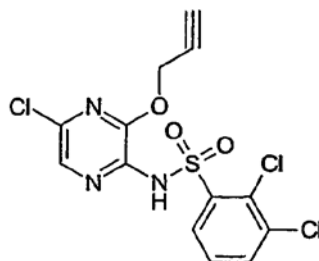
10 m/e 393 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,80 (1H, br s), 8,08 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,82 (1H, dd), 7,58 (1H, t), 6,10-6,00 (1H, m), 5,49 (1H, dddd), 5,29 (1H, dddd), 4,86 (2H, dddd)

PF 145-146°C

Ejemplo 188

15 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(2-propiniloxi)-2-piracnil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando alcohol propargílico (0,3g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-piracnil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,35g). Rendimiento 0,2g.

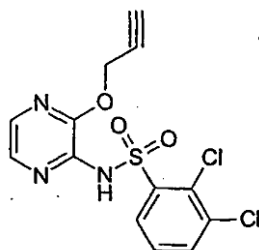
m/e 390 (M-1⁺, 100%)

20 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,08 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 7,58 (1H, t), 5,02 (2H, d), 3,65 (1H, t)

PF 138-139°C

Ejemplo 189

2,3-dicloro-*N*-[3-(2-propiniloxi)-2-piracnil]bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 28 utilizando alcohol propargílico como disolvente (3ml), 2,3-dicloro-N-(3-cloro-2-piracínil)bencensulfonamida (Ejemplo 28) (0,3g) e hidruro de sodio (0,2g de una dispersión en aceite al 60%) a temperatura ambiente durante 16 horas. Rendimiento 0,27g.

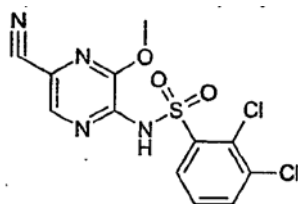
m/e 356 (M-1⁺, 100%)

5 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,67 (1H, br s), 8,10 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,85 (1H, br), 7,72 (1H, br), 7,59 (1H, t), 5,01 (2H, d), 3,56 (1H, t)

PF 153-154°C

Ejemplo 190

2,3-dicloro-N-(5-ciano-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



10

Preparado como para el Ejemplo 78 utilizando N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-diclorobencensulfonamida (Ejemplo 8) (0,1g). Rendimiento 0,034g.

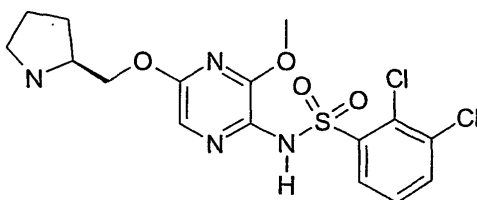
m/e 357 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,15 (1H, s), 8,14 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,59 (1H, t), 3,96 (3H, s)

15 PF 239-240°C

Ejemplo 191

Hidrocloreto de 2,3-dicloro-N-(3-metoxi-5-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-piracínil)bencensulfonamida



20 Procedimiento como para el Ejemplo 115 utilizando N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-N-((2-[(trimetilsilil)oxi]etoxi)metil)bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,5 g), (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,603 g) e hidruro de sodio (0,12g de una dispersión en aceite al 60%) en N-metilpirrolidinona (20ml). El aducto se desprotegió con HCl (4M en dioxano) para producir el aducto del título (0,241g) como un sólido blanco.

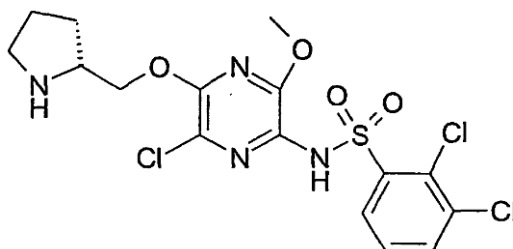
m/e 433,435 (M-HCl+1⁺, 100%)

25 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,92 (1H, s), 9,45 (1H, br), 8,93 (1H, br), 7,98 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,57(1H, d), 7,52 (1H, d), 4,53 (1H, dd), 4,37 (1H, dd), 3,94-3,86 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,22-3,18 (2H, m), 2,13-2,08 (1H, m), 1,99-1,86 (2H, m), 1,76-1,67 (1H, m).

30

Ejemplo 192

Hidrocloreto de 2,3-dicloro-*N*-(6-cloro-3-metoxi-5-[(2*R*)-2-pirrolidinilmetoxi]-2-piracilil)bencensulfonamida



5 Procedimiento como para el Ejemplo 115 utilizando 2,3-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracilil)-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}bencensulfonamida (Ejemplo 66a) (0,29g), (2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,15 g) e hidruro de sodio (0,04g de una dispersión en aceite al 60%) en *N*-metilpirrolidinona (20ml). El aducto se desprotegió con HCl (4M en dioxano) para producir el aducto del título (0,2g) como un sólido blanco.

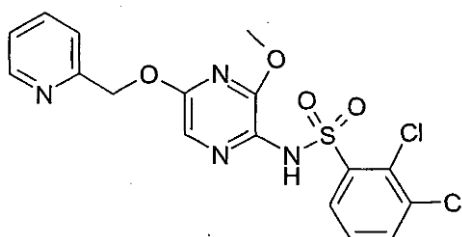
m/e 464 (M+H⁺, 100%)

10 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,24 (1H, br s), 9,46 (1H, br s), 8,99 (1H, br s), 8,01 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,59 (1H, m), 4,61 (1H, dd), 4,46 (1H, dd), 3,95 (1H, br s), 3,85 (3H, s), 3,19 (2H, br s), 2,16-2,07 (1H, br s), 2,03-1,94 (1H, br s), 1,92-1,85 (1H, br s), 1,81-1,72 (1H, br s).

PF 200-204°C

Ejemplo 193

Hidrocloreto de 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(2-piridinilmetoxi)-2-piracilil]bencensulfonamida



15 Procedimiento como para el Ejemplo 115 utilizando *N*-(5-cloro-3-metoxi-2-piracilil)-2,3-dicloro-*N*-{[2-(trimetilsilil)oxi]etoxi}metil}bencensulfonamida (Ejemplo 115a) (0,5 g), piridin-3-metanol (0,11 g) e hidruro de sodio (0,05g de una dispersión en aceite al 60%) en *N*-metilpirrolidinona (5ml). Rendimiento 0,23g.

m/e 438 (M-1⁺, 100%)

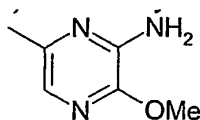
20 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,9 (1H, br s), 8,7 (1H, br s), 8,12 (1H, t), 7,99-7,92 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H,s), 7,63-7,53 (2H, m), 5,54 (2H, s), 3,73 (3H, s).

PF 180-183°C.

Ejemplo 194

2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-6-metil-2-piracilil)bencensulfonamida

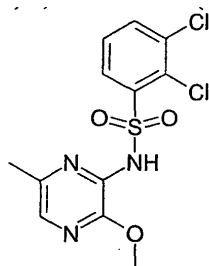
25 a) 3-metoxi-6-metil-2-piracilamina



30 A una solución de 5-bromo-3-metoxi-6-metil-2-piracilamina (Ejemplo 118c) (0,8g) y formiato de amonio (0,4g) en metanol (20ml) se añadió paladio sobre carbono (0,2g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó. El residuo se dividió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,44g).

^1H RMN (D6-DMSO) δ 7,10 (1H, s), 6,15 (2H, br s), 3,83 (3H, s), 2,14 (3H, s)

b) 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-6-metil-2-piracinil)bencensulfonamida



5 Una solución de 3-metoxi-6-metil-2-piracinaimina (Ejemplo 194a) (0,050g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (0,098g) en piridina (0,3ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo/ácido acético (200:4:1) dando el compuesto del título como un sólido naranja pálido (0,071 g).

m/e 348/350 (M+H⁺, 100%)

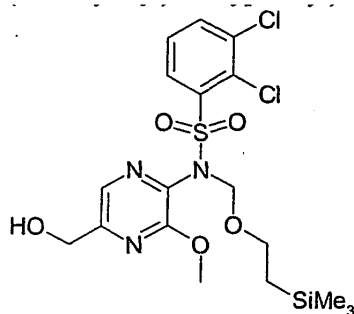
10 ^1H RMN (D6-DMSO) δ 11,44 (1H, br s), 8,14 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,65 (1H, br s), 7,61 (1H,t), 3,85 (3H,s), 2,07 (3H, br s).

PF 50-60°C

Ejemplo 195

2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-piracinil]bencensulfonamida

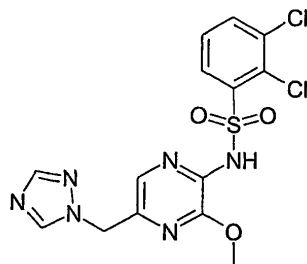
a) 2,3-dicloro-*N*-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-2-piracinil]-*N*-[2-(trimetilsilil)etoxilmetil]bencensulfonamida



15 A una suspensión de 2,3-dicloro-*N*-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-2-piracinil]bencensulfonamida (1,0g) en diclorometano (100ml) se añadió diisopropiletilamina (0,57ml) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,58ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora, después se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar un aceite amarillo. Este se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de diclorometano/acetato de etilo para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,8g).

20 ^1H RMN (CDCl₃) δ 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,28 (1H, t), 5,27 (2H, s), 4,74 (2H, d), 3,90 (3H, s), 3,78 (2H, m), 2,58 (1H, t), 0,85 (2H, m), 0,00 (9H, s),

b) 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-piracinil] bencensulfonamida



A una solución de 2,3-dicloro-*N*-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-2-piracínil]-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}bencensulfonamida (Ejemplo 195a) (0,1g) y trietilamina (0,056ml) en diclorometano (5ml) a 0°C se añadió cloruro de metansulfonilo (0,019ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se filtró a través de un lecho de sílice lavando con acetato de etilo y se concentró al vacío para dar un aceite incoloro (0,082g). Este se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (0,5ml) y se añadió 1,2,4-triazol (0,013g) y carbonato de sodio (0,026g). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 horas, después se dividió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado (5x). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (2ml) y diclorometano (2ml). Después de 20 minutos, la eliminación del disolvente al vacío dio un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/ácido acético para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,011g).

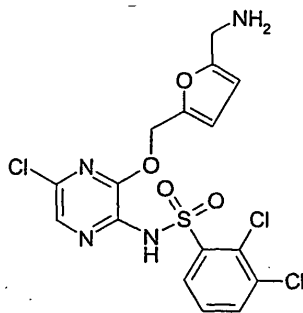
m/e 413/415 (M-H⁻, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,27 (2H, m), 8,0 (1H, br s), 7,94 (1H, s), 7,68 (1H, d), 7,58 (1H, br s), 7,41 (1H, t), 5,25 (2H, s), 3,97 (3H, s).

PF 95-105°C

15 Ejemplo 196

N-(3-(5-aminometil-2-furanilmetoxi)-5-cloro-2-piracínil)-2,3-dicloro-bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando (5-aminometil-2-furanil)metanol (0,2g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-piracínil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,3g). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano. Rendimiento 0,1g.

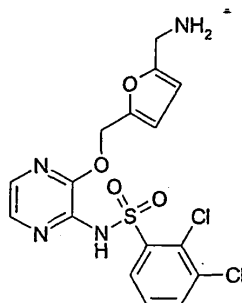
m/e 463 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,25 (2H, br s), 7,92 (1H, dd), 7,61 (1H, dd), 7,35 (1H, t), 7,27 (1H, s), 6,66 (1H, d), 6,57 (1H, d), 5,19 (2H, s), 4,14 (2H, s)

PF 201-202°C

25 Ejemplo 197

N-(3-(5-aminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracínil)-2,3-diclorobencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 28 utilizando (5-aminometil-2-furanil)metanol (0,2g) y 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-piracínil)bencensulfonamida (Ejemplo 28) (0,3g). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano. Rendimiento 0,2g.

m/e 427 (M-1⁺, 100%)

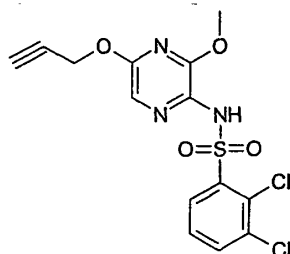
¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,40 (2H, br s), 7,96 (1H, dd), 7,60 (1H, dd), 7,35 (1H, t), 7,24 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,64 (1H, s)

d), 6,57 (1H, d), 5,20 (2H, s), 4,13 (2H, s)

PF 199-201°C

Ejemplo 198

2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(2-propin-1-iloxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



5

Procedimiento como para el Ejemplo 115 utilizando 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-piraciniil)-*N*-({2-[(trimetilsilil)oxi]etoxi}metil)bencensulfonamida (Ejemplo 115a) (0,25g), alcohol propargílico (0,025ml) e hidruro de sodio (0,035g de una dispersión en aceite al 60%) en *N,N*-dimetilformamida (5ml). Rendimiento 0,05g.

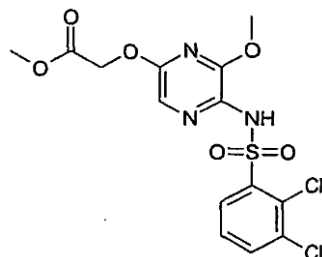
m/e 388 (M+1⁺, 100%)

10 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,90 (1H, s), 7,98-7,94 (2H, m), 7,55 (1H, t), 7,51 (1H, s), 4,97 (2H, d), 3,85 (3H, s), 3,56 (1H, t)

PF 110-112°C

Ejemplo 199

Éster metílico del ácido {[5-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-6-metoxi-2-piraciniil] oxo}acético



15

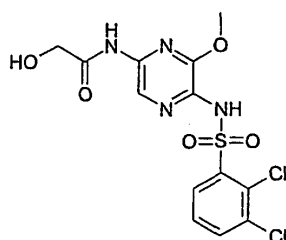
Procedimiento como para el Ejemplo 115 utilizando 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-piraciniil)-*N*-({2-[(trimetilsilil)oxi]etoxi}metil)bencensulfonamida (Ejemplo 115a) (0,26g), glicolato de metilo (0,075ml) e hidruro de sodio (0,035g de una dispersión en aceite al 60%) en *N,N*-dimetilformamida (5ml). Rendimiento 0,1g

m/e 422 (M+1⁺, 100%)

20 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 10,89 (1H, s), 7,99-7,92 (2H, m), 7,58-7,53 (2H, m), 4,92 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,68 (3H, s).
PF 185-190°C

Ejemplo 200

N-[5-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-6-metoxi-2-piraciniil]-2-hidroxiacetamida



Procedimiento como para el Ejemplo 115 utilizando 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-piracínil)-*N*-({2-[(trimetilsilil)oxi]etoxi}metil)bencensulfonamida (Ejemplo 115a) (0,25g), glicolamida (0.066g) e hidruro de sodio (0,035g de una dispersión en aceite al 60%) en *N,N*-dimetilformamida (5ml). Rendimiento 0,075g.

m/e 407 (M+1⁺, 100%)

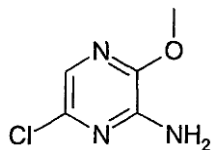
- 5 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,23 (1H, br s), 9,77 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,05 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,58 (1H, t), 4,04 (2H, s), 3,86 (3H, s).

PF 153-155°C

Ejemplo 201

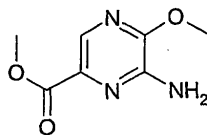
Éster metílico del ácido 6-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-5-metoxi-2-piracincarboxílico

- 10 a) 6-cloro-3-metoxi-2-piracinamina



- 15 Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-3-metoxi-2-piracinamina (Ejemplo 125a) (0,6g), trietilamina (0,72ml), paladio al 10% sobre carbono (0,05g) y acetato de etilo (50ml) se hidrogenó a 0,5 bares hasta que se completó la reacción según la captación de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua (25ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo (0,33g). Utilizado directamente.

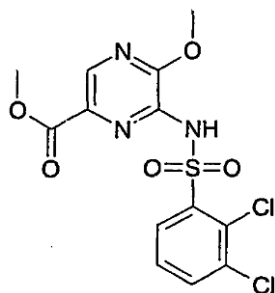
b) Ester metílico del ácido 6-amino-5-metoxipiracín-2-carboxílico



Preparado como para el Ejemplo 113 utilizando 6-cloro-3-metoxi-2-piracinamina (Ejemplo 201a) (0,35g) se calentó a 120°C durante 3 horas. Rendimiento 0,3g.

- 20 m/e 184(M+1⁺, 100%)

c) Ester metílico del ácido 6-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-5-metoxi-2-piracincarboxílico



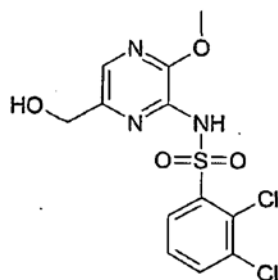
- 25 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1 (reacción llevada a cabo a temperatura ambiente) utilizando éster metílico del ácido 6-amino-5-metoxipiracín-2-carboxílico (Ejemplo 201b) (0,3g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (0,4g). Rendimiento 0,15g.

m/e 392 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,39 (1H, s), 8,25 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 7,65 (1H, t), 3,99 (3H, s), 3,77 (3H, s)

PF 90-92°C

Ejemplo 202

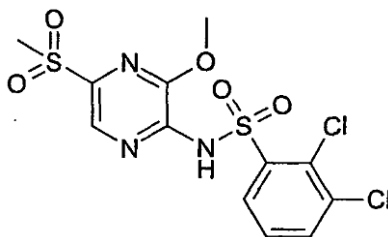
2,3-dicloro-*N*-[6-(hidroximetil)-3-metoxi-2-piracínil]bencensulfonamida

5 Preparado como para el Ejemplo 120 utilizando éster metílico del ácido 6-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-5-metoxi-2-piracincarboxílico (Ejemplo 201) (0,12g). Rendimiento 0,03g.

m/e 364 (M+1⁺, 100%)
¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,5 (1H, br s), 8,13 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,77 (1H, br s), 7,59 (1H, t), 5,25 (1H, br s), 4,19 (2H, s), 3,87 (3H, s).

PF 153-155°C

10 Ejemplo 203

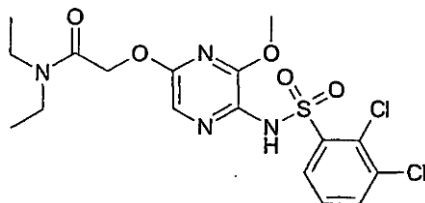
2,3-dicloro-*N*-(5-metanosulfonil-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida

15 Se añadió Oxone (peroximonosulfato de potasio) (0,6g) a 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-5-metilsulfanil-2-piracínil)bencensulfonamida (Ejemplo 80) (0,3g) en metanol (40ml) y agua (10ml) y la mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas. Después de enfriar, se filtró la mezcla y se evaporó. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano que contenía ácido acético al 1% para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,2g.

m/e 411 (M-1⁺, 100%)
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,33 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,23 (1H, br s), 7,72 (1H, dd), 7,47 (1H, t), 4,14 (3H, s), 3,11 (3H, s)

20 PF 237-238°C

Ejemplo 204

2-[5-(2,3-diclorobencensulfonilamino)-6-metoxi-2-piracíniloxi]-*N,N*-dietil-acetamida

25 Preparado como para el Ejemplo 115b utilizando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,35g) y *N,N*-dietil-2-hidroxiacetamida (0,13g). Rendimiento 0,2g

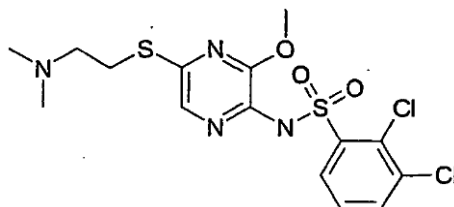
m/e 463 (M+1⁺, 100%)
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,22 (1H, dd), 7,68 (1H, dd), 7,52 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,37 (1H, t), 4,88 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,38

(2H, q), 3,30 (2H, q), 1,20 (3H, t), 1,11 (3H, t)

PF 117-118°C

Ejemplo 205

2,3-dicloro-*N*-{5-[2-(dimetilamino)etilsulfanil]-3-metoxi-2-piracnil}bencensulfonamida



5

Preparado como para el Ejemplo 101b utilizando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-piracnil)-2,3-dicloro-*N*-{[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil}bencensulfonamida (Ejemplo 55a) (0,3g) e hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etanotiol (0,2g). Rendimiento 0,25g.

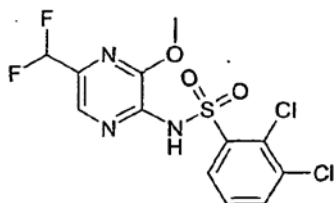
m/e 435(M-1⁺, 100%)

10 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,71 (1H, s), 7,58 (1H, t), 3,98 (3H, s), 3,47 (2H, m), 3,28 (2H, m), 2,77 (6H, s)

PF 117-118°C

Ejemplo 206

2,3-dicloro-*N*-(5-difluorometil-3-metoxi-2-piracnil)bencensulfonamida



15

Se agitó trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (0,15g) y 2,3-dicloro-*N*-(5-formil-3-metoxi-2-piracnil)-bencensulfonamida (Ejemplo 186a) (0,3g) en diclorometano (20ml) a temperatura ambiente durante 4 horas y después se evaporó. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,06g.

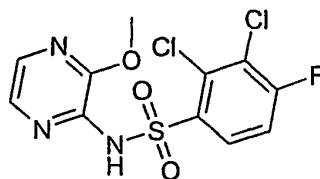
20 m/e 382(M-1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,14 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 7,60 (1H, t), 6,80 (1H, t), 3,95 (3H, s)

PF 117-118°C

Ejemplo 207

2,3-dicloro-4-fluoro-*N*-(3-metoxi-2-piracnil)bencensulfonamida



25

Se añadió hidruro de sodio (0,4g de una dispersión en aceite al 60%) a una solución de 3-metoxi-2-piracnamina (0,25g) en *N*-metilpirrolidinona (10ml). Después de 0,5 hora, se añadió cloruro de 2,3-dicloro-4-fluorobencensulfonilo (Ejemplo 185a) (0,3g). Después de 16 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 2M, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación fue mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano. Rendimiento 0,16g.

30

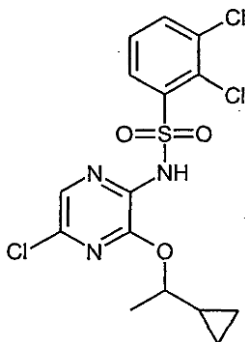
m/e 350/352 (M-1-, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,16 (1H, dd), 7,78 (1H, br s), 7,68 (1H, t), 7,62 (1H, br s), 3,9 (3H, s)

PF 192-194 °C

Ejemplo 208

- 5 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-[1-(ciclopropil)etoxi]-2-piraciniil)bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31b utilizando 1-(ciclopropil)etanol (0,1g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-piraciniil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,1g). Rendimiento 0,04g.

m/e 422 (M+1⁺, 100%)

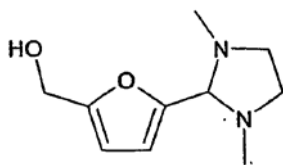
- 10 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 11,70-11,50 (1H, br s), 8,07 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,77 (1H, s), 7,59 (1H, t), 4,60-4,50 (1H, m), 1,33 (3H, d), 1,1-1,0 (1H, m), 0,6-0,3 (4H, m)

PF 161-162°C

Ejemplo 209

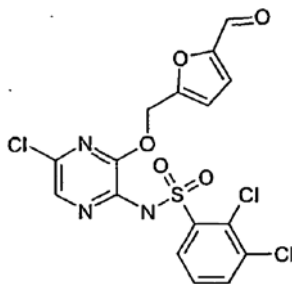
2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(5-formil-2-furanilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida

- 15 a) [5-(1,3-dimetil-2-imidazolidinil)-2-furanil]metanol



Se calentó 5-hidroximetilfuran-2-carbaldehído (5,0g) y *N,N'*-dimetiletan-1,2-diamina (3,8g) en tolueno (100ml) a reflujo utilizando un equipo Dean-Stark. Después de 12 horas, el tolueno se evaporó para dar un aceite. Rendimiento 8,3g. Utilizado directamente.

- 20 b) 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(5-formil-2-furanilmetoxi)-2-piraciniil]bencensulfonamida



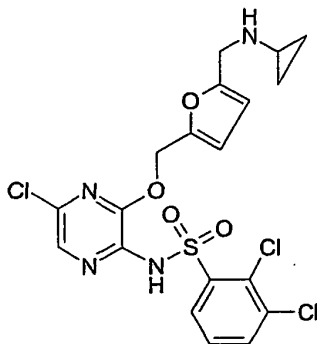
- 25 Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 31b (reacción calentada a 60°C durante 4 horas) utilizando [5-(1,3-dimetil-2-imidazolidinil)-2-furanil]metanol (2,3g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-piraciniil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (3,0g). La reacción se inactivó con ácido clorhídrico 2M y se dejó durante 16 horas. El producto sólido se recolectó. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano para dar el compuesto del título. Rendimiento 2,5g.

m/e 460 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 9,64 (1H, s), 8,06 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,87 (1H, s), 7,57 (2H, d+t), 6,93 (1H, d), 5,47 (2H, d)

Ejemplo 210

- 5 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(5-ciclopropilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracínil]-bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 107b utilizando 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(5-formil-2-furanilmetoxi)-2-piracínil]bencensulfonamida (Ejemplo 209) (0,3g) y ciclopropilamina (0,1g). Rendimiento 0,1g.

m/e 503 (M-1⁺, 100%)

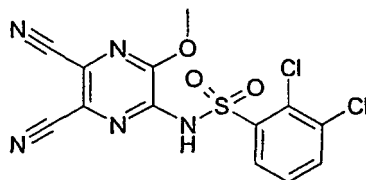
- 10 ¹H RMN (D6-DMSO) δ 7,93 (1H, dd), 7,63 (1H, dd), 7,36 (1H, t), 7,30 (1H, s), 6,66 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,21 (2H, s), 4,34 (2H, s), 2,71 (1H, m), 0,76 (4H, m)

PF 175-176°C

Ejemplo 211

N-[5,6-bis-(hidroximetil)-3-metoxi-2-piracínil]-2,3-diclorobencensulfonamida

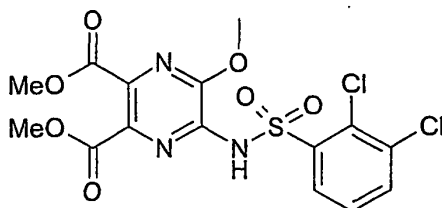
- 15 a) 2,3-dicloro-N-(5,6-diciano-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida



Preparado mediante el procedimiento detallado en el Ejemplo 1 utilizando 5-amino-6-cloro-2,3-dicianopiracina (1,8g) y cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (2,7g). El aducto se hizo reaccionar mediante el procedimiento detallado en el Ejemplo 31b utilizando metóxido de sodio para producir el compuesto del subtítulo que se utilizó directamente.

- 20 m/e 382, 383 (M-1⁺, 100%)

b) éster dimetílico del ácido 5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipiracín]-2,3-dicarboxílico

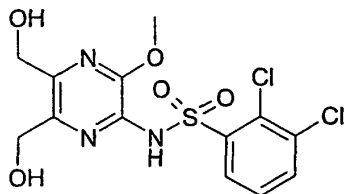


- 25 El producto crudo anterior (Ejemplo 211a) se disolvió en solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y se calentó a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y el residuo se trató con cloruro de tionilo (30ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora, se enfrió y se concentró, realizando una destilación azeotrópica con

tolueno seco. El residuo resultante se disolvió en metanol (30ml) y se dejó en reposo durante 10 horas y se concentró para dar el compuesto del subtítulo, que se utilizó directamente.

m/e 448,450 (M-1⁺, 100%)

c) N-[5,6-bis-(Hidroximetil)-3-metoxi-2-piracínil]-2,3-diclorobencensulfonamida



5

A una solución de éster dimetílico del ácido S-[[2,3-diclorofenil]sulfonil]amino-6-metoxipiracín-2,3-dicarboxílico (Ejemplo 211b, 0,5g) disuelto en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0°C se añadió una solución de trietilborohidruro de litio (Super hydride®) (5,55 ml de una solución 1M en tetrahidrofurano) y la solución resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 1N (10 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2x20ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para obtener un aceite que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/diclorometano para producir el compuesto del título (0,201 g) como una espuma.

10

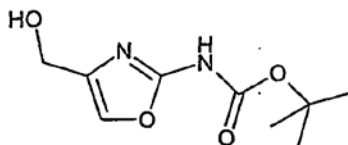
m/e 392, 394 (M-1⁺, 100%)

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,30 (1H, d); 7,91 (1H, br s), 7,71 (1H, d), 7,46 (1H, t), 4,59 (2H, s), 4,50 (2H, s), 4,0 (3H, s)

15 Ejemplo 212

N-[3-[(2-amino-4-oxazolil)metoxi]-5-cloro-2-piracínil]-2,3-diclorobencensulfonamida

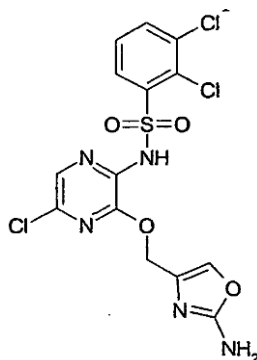
a) éster terc-butílico del ácido (4-hidroximetil-2-oxazolil)carbámico



20

Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 120 utilizando éster etílico del ácido 2-{bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}-4-oxazolcarboxílico (0,65g) y trietilborohidruro de sodio (5,5ml de una solución 1M en tetrahidrofurano). Rendimiento 0,24g. Utilizado directamente.

b) N-[3-[(2-amino-4-oxazolil)metoxi]-5-cloro-2-piracínil]-2,3-diclorobencensulfonamida



25

Preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 112 utilizando éster terc-butílico del ácido (4-hidroximetil-2-oxazolil)carbámico (Ejemplo 212a) (0,12g) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloro-2-piracínil)bencensulfonamida (Ejemplo 74) (0,21 g). La purificación fue mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano para dar el compuesto del título con el BOC (terc-butil carbonilo) unido (0,11g). Este compuesto se disolvió en ácido trifluoroacético (1,5ml) y diclorometano (1,5ml). Después de 2 horas, se evaporó la solución. La purificación fue mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/isohehexano para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,08g.

30

m/e 450 (M+1⁺, 100%)

¹H RMN (D6-DMSO) δ 8,04 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,80 (1H,s), 7,55 (1H, t), 7,49 (1H, s), 6,71 (2H, br s), 5,10(2H, s). PF 137°C

Análisis farmacológico

5 Ensayo FMAT de unión a células completas

Células

Se cultivaron células CHO-K1 que expresan en forma estable el receptor recombinante CCR4 humano (Euroscreen; Bruselas, Bélgica) en medio NUT.MIX.F_12(HAM) con glutamax-1, que contenía suero fetal bovino al 10% (v/v) y 400 PgmI⁻¹ de genética.

10 Las células se cosecharon hasta una confluencia de aproximadamente 70% mediante tratamiento con un tampón de disociación celular, y se sembraron en medio de cultivo a razón de 5x10³ células/100µl en pocillos de una placa negra de microtitulación de 96 pocillos de base transparente Costar. Las placas se incubaron durante toda la noche a 37°C en CO₂ al 5% y se utilizaron el día siguiente.

Ensayo

15 Antes del uso, las placas celulares se lavaron dos veces con 100 µl de solución salina equilibrada de Hanks (HBSS). A cada pocillo después se añadieron 65µl de HBSS, 10 µl de DMSO al 10% en HBSS ± compuesto de ensayo y después 25 µl de FB-MDC 2,8 nM (Applied Biosystems). Esta sonda fluorescente se preparó a partir de una solución madre 10µM en TFA 0,08% (v/v)/acetoneitrilo 16% (v/v), diluido en HBSS.

20 Después de una incubación de dos horas en la oscuridad a temperatura ambiente, las placas se analizaron en un lector FMAT8100 (Applied Biosystems) para medir la fluorescencia que se asoció con la unión de FB-MDC a las células. Se determinó la actividad del compuesto como un pIC₅₀ [log(concentración de compuesto que da como resultado una inhibición del 50%)], en comparación con la fluorescencia en los pocillos de control y de fondo.

Datos típicos

Fluorescencia (control) =1200

25 Fluorescencia (fondo) = 0

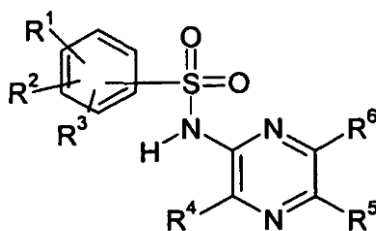
Todos los compuestos de los ejemplos tuvieron un pIC₅₀ mayor que 5,0.

Se proporcionan a continuación datos para los compuestos específicos.

		Promedio
	Ejemplo 112	pIC ₅₀ 9,5
30	Ejemplo 119	pIC ₅₀ 7,2
	Ejemplo 186	pIC ₅₀ 6,2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5 en la que:

R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, OCF₃, O-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es halógeno, CO₂R¹²,

alcoxi C₁₋₆ en el que el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede sustituirse con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano;

10 alquenilo C₃₋₆ o alquinilo C₃₋₆ en el que cualquiera puede sustituirse opcionalmente con hidroxilo o NR¹⁴R¹⁵;

O-alquil C₁₋₆-X-alquilo C₁₋₆ en el que los grupos alquilo pueden formar un anillo saturado de 3-6 miembros;

O-alquil C₁₋₆-R¹¹ u O-alquil C₂₋₆-X-R¹¹ en el que el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, NR¹⁴R¹⁵, SR¹³, S(O)₂R¹³, S(O)R¹³ o COR¹³;

15 O-alquilo C₁₋₆R¹⁶;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, CO₂R¹², CONR¹⁴R¹⁵;

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo, NR¹⁴R¹⁵ o 1-3 átomos de flúor;

alquilo C₁₋₆R¹¹ o XCH(R¹¹)alquilo C₁₋₆ o XCH(R¹⁶)alquilo C₁₋₆ en el que el grupo alquilo puede sustituirse opcionalmente con 1-3 grupos seleccionados de hidroxilo y NR¹⁴R¹⁵;

20 NR¹⁴R¹⁵; N(R¹¹)R¹¹; X-(CH₂)_qNR¹⁴R¹⁵; (CH₂)_nNR¹⁴R¹⁵; NHC(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo,

alquinilo C₃₋₆ o alquenilo C₃₋₆ opcionalmente ramificado y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, halógeno y =O;

25 R¹¹; X-R¹¹; X-R¹²; X-alquil C₁₋₆R¹⁶; X-R¹⁶; X-(CH₂)_nCO₂R¹²; X-(CH₂)_nCONR¹⁴R¹⁵; X-(CH₂)_nR¹¹; X-(CH₂)_nCN; X-(CH₂)_qOR¹²; (CH₂)_nOR¹²; (CH₂)_n-X-R¹¹; X-(CH₂)_qNHC(O)NHR¹²; X-(CH₂)_qNHC(O)R¹²; X-(CH₂)_qNHS(O)₂R¹²; X-(CH₂)_qNHS(O)₂R¹¹; X-alquenilo C₃₋₆; X-alquinilo C₃₋₆;

n es 1, 2, 3, 4 o 5;

q es 2, 3, 4, 5 o 6;

X es NR¹³, O, S, S(O), S(O)₂;

30 R¹¹ es un grupo arilo o un anillo heteroaromático de 5-7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de los que puede ser opcionalmente sustituido por 1-3 grupos seleccionados de halógeno, C(O)NR¹⁴R¹⁵, C(O)OR¹², hidroxilo, =O, =S, CN, NO₂, COR¹³, NR¹⁴R¹⁵, X(CH₂)_qNR¹⁴R¹⁵, (CH₂)_nNR¹⁴R¹⁵, (CH₂)_nOH, SR¹³, S(O)R¹³, S(O)₂R¹³ alquil C₁₋₆-X-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, en los que el grupo alquilo puede formar un anillo de 3-6 miembros o está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, NR¹⁴R¹⁵, SR¹³, S(O)R¹³, S(O)₂R¹³;

35 R¹² y R¹³ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, donde el grupo alquilo puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros;

R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_qOH,

o R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OH o hidroxilo; y

- 5 • R¹⁶ es un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, halógeno y =O,

siempre que:

- 10 • cuando R⁴ es halógeno o alcoxi C₁₋₄ y R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₂, alquiltio C₁₋₂, trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R¹, R² o R³ es alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y es meta con respecto al grupo sulfonamida, entonces el grupo orto con respecto al grupo sulfonamida y al grupo alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ no es hidrógeno,
- 15 • cuando R⁴ es halógeno o alcoxi C₁₋₄ y R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₂, alquiltio C₁₋₂, trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R¹, R² o R³ es alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y es orto con respecto al grupo sulfonamida, entonces el grupo orto con respecto al alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y también meta con respecto al grupo sulfonamida no es hidrógeno,
- 20 • cuando dos de R¹, R², R³ son hidrógeno y el otro es un grupo metilo en para con respecto a la sulfonamida y R⁴ es metoxi, entonces R⁵ no es hidrógeno ni bromo, y
- cuando R⁵ es metilo y R⁶ es metoxi y uno de R¹, R² o R³ es bromo o yodo y los otros dos son ambos hidrógeno, entonces el grupo bromo o yodo no es orto con respecto al grupo sulfonamida, y
- se excluyen la N-(3-metoxi-5-metil-2-piracínil)-2-yodobencensulfonamida y N-(3-metoxi-5-metil-2-piracínil)-2-bromobencensulfonamida.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que uno de R¹, R² y R³ es hidrógeno y el otro es cloro, bromo o metilo.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que R⁴ es alcoxi C₁₋₆ tal como metoxi, 2-furanilmetoxi, bromo, cloro, 2-metoxietoxi, (5-metil-3-isoxazolil)metoxi, piridilmetoxi, 3-piridazinilmetoxi, metoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, (2-metil-4-oxazolil)metoxi y 4-metoxifenilmetoxi.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R⁵ es hidrógeno, halógeno tal como bromo y cloro, fenilo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo, CH₂OH, ciano y 2-aminoetanotiol.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, CH₂OH y halógeno.

30 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

2,3-dicloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-piracínil)-bencensulfonamida

N-(6-cloro-3-metoxi-2-piracínil)-2,3,4-tifluorobencensulfonamida

3-cloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-piracínil)-2-metilbencensulfonamida

2,3-dicloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida

35 2,3-dicloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-piracínil)bencensulfonamida

N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,5-diclorobencensulfonamida

N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-3,5-diclorobencensulfonamida

N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-2,4-diclorobencensulfonamida

N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-3,4-diclorobencensulfonamida

40 N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-4-clorobencensulfonamida

N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracínil)-3-clorobencensulfonamida

N-(3-metoxi-5-metil-2-piracínil)-2-fluorobencensulfonamida

N-(3-metoxi-5-metil-2-piracínil)bencensulfonamida

N-(3-metoxi-5-metil-2-piracínil)-2-yodobencensulfonamida

- N*-(3-metoxi-5-metil-2-piracini)-3-fluorobencensulfonamida
 2-[[[(3-metoxi-5-metil-2-piracini)amino]sulfoni]]benzoni-trilo
N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida
N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracini)2-yodobencensulfonamida
- 5 2,3-dicloro-*N*-[3-(2-furanilmetoxi)-5-metil-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(5-metil-3-isoxazolilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(2-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(6-metil-2-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
- 10 2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(4-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(3-metil-2-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(3-piridazinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[3-(2-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
- 15 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida
N-[5-bromo-3-(2-piracini)metoxi]-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-bromo-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinilmetoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-bromo-3-(3-piridazinilmetoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida
- 20 *N*-[5-bromo-3-(5-pirimidinilmetoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-cloro-3-(5-pirimidinilmetoxi)-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida
 2-cloro-*N*-(6-cloro-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida
 4-cloro-*N*-(6-cloro-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida
- 25 *N*-(6-cloro-3-metoxi-2-piracini)-2,4-diclorobencensulfonamida
N-(6-cloro-3-metoxi-2-piracini)-3,4-diclorobencensulfonamida
 3-cloro-*N*-(3-metoxi-5-metil-2-piracini)-2-metilbencensulfonamida
 2-cloro-*N*-(3-metoxi-5-metil-2-piracini)bencensulfonamida
 3-cloro-*N*-(3-metoxi-5-metil-2-piracini)bencensulfonamida
- 30 4-cloro-*N*-(3-metoxi-5-metil-2-piracini)bencensulfonamida
 2,4-dicloro-*N*-(3-metoxi-5-metil-2-piracini)bencensulfonamida
 3,4-dicloro-*N*-(3-metoxi-5-metil-2-piracini)bencensulfonamida
N-(5-bromo-3-metoxi-2-piracini)-2-trifluorometoxibencensulfonamida
 3-cloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-piracini)-2-metilbencensulfonamida
- 35 2-cloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida
 3-cloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida
 4-cloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida

- N*-(5-cloro-3-metoxi-2-piracini)-2,4-diclorobencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(4-morfolinil)-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[3,5-dimetoxi-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(1-pirrolinil)-2-piracini]bencensulfonamida
 5 3-cloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracini)-2-metilbencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida
 2-cloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida
 3-cloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida
 4-cloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida
 10 2,4-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida
 3,4-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-5,6-dimetil-2-piracini)bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-(6-cloro-3,5-dimetoxi-2-piracini)bencenosulfonainida
 2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-metoxi-5-(4-morfolinil)-2-piracini]bencensulfonamida
 15 2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-5-(2-hidroxietilamino)-3-metoxi-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-5-dimetilamino-3-metoxi-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-5-hidroxi-3-metoxi-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[6-metoxi-5-([2,2']bipiracini)]bencensulfonamida
 20 Ácido 4-[5-(2,3-diclorobencensulfonilamino)-6-metoxi-2-piracini]benzoico
 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-piracini)bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-(6-cloro-3-metoxi-5-([2-metoxietil]amino)-2-piracini)bencensulfonamida
N-{2-[3-cloro-5-(2,3-diclorobencensulfonilamino)-6-metoxi-2-piracini]amino}etil]acetamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-(4-hidroximetil-1-piperidinil)-3-metoxi-2-piracini]bencensulfonamida
 25 2,3-dicloro-*N*-[5-ciano-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-(6-cloro-3-metoxi-5-metilamino-2-piracini)bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-5-metilsulfanil-2-piracini)bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-piracini]bencensulfonamida
 Éster metílico del ácido [5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-piracini]sulfanil]acético
 30 Acido [5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-piracini]sulfanil]acético
 2,3-dicloro-*N*-[5-(2-clorobenzilsulfanil)-3-metoxi-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-5-(3-hidroxi-1-azetidil)-3-metoxi-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(1-oxi-3-piracini]metoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(4-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
 35 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(1-oxi-4-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(2-piridinilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(2-metilsulfaniletoxi)-2-piracini]bencensulfonamida

- N*-(3-Butoxi-5-cloro-2-piracil)-2,3-diclorobencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(2-metil-3-piridinilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(6-metil-2-piridinilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(1-oxi-2-piridinilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
 5 3-cloro-*N*-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracil]-2-metilbencensulfonamida
 3-cloro-*N*-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracil]-2-fluorobencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(4-metoxifenilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
N-[5-bromo-6-cloro-2-piracil]-2,3-diclorobencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
 10 2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-(2-piridinilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
N-[5-(2-Aminoetilsulfanil)-3-(2-piridinilmetoxi)-2-piracil]-2,3-diclorobencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(6-metoxi-3-piridinilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
N-[3-(3-bromofenilmetoxi)-5-cloro-2-piracil]-2,3-diclorobencensulfonamida
 Éster metílico del ácido 3-[6-cloro-3-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-2-piraciloximetil]benzoico
 15 Ácido 3-[6-cloro-3-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-2-piraciloximetil]benzoico
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(3-hidroximetilfenilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(3-metilaminometilfenilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-{3-[(2-hidroxietilamino)metil]fenilmetoxi}-2-piracil]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(4-hidroximetilfenilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
 20 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-{4-[(2-hidroxietilamino)metil]fenilmetoxi}-2-piracil]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[3-(4-hidroximetilfenilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(2-hidroximetilfenilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
 Éster metílico del ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxipiracina-2-carboxílico
 2,3-dicloro-*N*-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metoxi-2-piracil]bencensulfonamida
 25 *N*-[5-(2-Aminoetoxi)-3-metoxi-2-piracil]-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-[(2-Aminoetil)tio]-6-cloro-3-metoxi-2-piracil]-2,3-diclorobencensulfonamida
 Éster metílico del ácido 3-[(5-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino)-6-metoxi-2-piracil]tio]propanoico
 2,3-dicloro-*N*-[5-bromo-3-metoxi-6-metil-2-piracil]bencensulfonamida
 Éster metílico del ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-3-metilpiracina-2-carboxílico
 30 2,3-dicloro-*N*-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-6-metil-2-piracil]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5,6-dicloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
 3-cloro-*N*-[5-cloro-3-metoxi-2-piracil]-2-fluorobencensulfonamida
 3-cloro-2-fluoro-*N*-[3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracil]bencensulfonamida
 Éster metílico del ácido 3-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]piracina-2-carboxílico
 35 *N*-[5-bromo-6-cloro-3-metoxi-2-piracil]-2,3-diclorobencensulfonamida
 Éster metílico del ácido 3-cloro-5-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]-6-metoxipiracina-2-carboxílico
 2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-5-(hidroximetil)-3-metoxipiracina-2-il]bencensulfonamida

- 2,3-dicloro-*N*-{3-[(6-metoxi-3-piridinil)metoxi]-2-piracinil}bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-metoxi-5-(metoximetil)-2-piracinil]bencensulfonamida
 2-cloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-piracinil)-3-fluorobencensulfonamida
 2-cloro-3-fluoro-*N*-(3-metoxi-2-piracinil)bencensulfonamida
- 5 2-cloro-3-metoxi-*N*-(3-metoxi-2-piracinil)bencensulfonamida
N-[5-bromo-3-[(2*S*)-2-pirrolidinilmetoxi]-2-piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida
 Éster metílico del ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-(3-piridinilmetoxi)piracin-2-carboxílico
 5-[[2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]-6-(3-piridinilmetoxi)-2-piracincarboxamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-(4-piridinil)-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracinil]bencensulfonamida
- 10 2,3-dicloro-*N*-[5-(hidroximetil)-3-(3-piridinilmetoxi)-2-piracinil]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-(hidroximetil)-3-metoxi]-2-piracinil]bencensulfonamida
 4-Amino-2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-piracinil)bencensulfonamida
N-(5-aliloxi-3-metoxi-2-piracinil)-2,3-diclorobencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-(3-hidroxi-1-propinil)-3-metoxi-2-piracinil]bencensulfonamida
- 15 *N*-{3-[(5-bromo-3-piridinil)metoxi]-5-cloro-2-piracinil}-2,3-diclorobencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-[(6-(hidroximetil)-2-piridinil)metoxi]-2-piracinil]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-{5-cloro-3-[(2-metil-4-oxazolil)metoxi]-2-piracinil}bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-(3-[(2-metil-4-oxazolil)metoxi]-2-piracinil)bencensulfonamida
N-[5-bromo-3-(fenilmetoxi)-2-piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida
- 20 *N*-[5-bromo-3-(2-ciclopropiletoxi)piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-bromo-3-(3-tienilmetoxi)piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida
N-{5-bromo-3-[(2-metil-3-furanil)metoxi]-2-piracinil}-2,3-diclorobencensulfonamida
N-(5-bromo-3-[(3-furanil)metoxi]-2-piracinil)-2,3-diclorobencensulfonamida
N-(5-bromo-3-[(4-fluorofenil)metoxi]-2-piracinil)-2,3-diclorobencensulfonamida
- 25 *N*-(5-bromo-3-[(3-fluorofenil)metoxi]-2-piracinil)-2,3-diclorobencensulfonamida
N-(5-bromo-3-[3-(2-piridinil)propoxi]-2-piracinil)-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-bromo-3-(pentiloxi)-2-piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-bromo-3-(propiloxi)-2-piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-bromo-3-(2-metoxietoxi)-2-piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida
- 30 *N*-[5-bromo-3-(2-etoxietoxi)-2-piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-bromo-3-(2-fluoroetoxi)-2-piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida
N-(5-bromo-3-[2-(1*H*-imidazol-1-il)etoxi]-2-piracinil)-2,3-diclorobencensulfonamida
N-(5-bromo-3-[3-(3-piridinil)propoxi]-2-piracinil)-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-bromo-3-[2-(metilamino)etoxi]-2-piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida
- 35 *N*-(5-bromo-3-[3-(4-hidroxifenil)propoxi]-2-piracinil)-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-bromo-3-(2-fenoxietoxi)-2-piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida
N-[5-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)-2-piracinil]-2,3-diclorobencensulfonamida

- N*-[5-bromo-3-(3-fenoxipropoxi)-2-piracini]l]-2,3-diclorobencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-(5-etoxi-3-metoxi-2-piracini]l)bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-([1,2,4]-1-triazolil)-2-piracini]l]bencensulfonamida
 2-[5-(2,3-diclorobencensulfonilamino)-6-metoxi-2-piracini]lsulfanil]-*N* metilacetamida
 5 2-[5-(2,3-diclorobencensulfonilamino)-6-metoxi-2-piracini]lsulfanil]acetamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-(4-fluorobencilsulfanil)-3-metoxi-2-piracini]l]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cianometilsulfanil-3-metoxi-2-piracini]l]bencensulfonamida
 3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-([1,2,4]-3-oxadiazolilmetilsulfanil)-2-piracini]l]bencensulfonamida
N-[5-(2-Aminoetilsulfanil)-3-metoxi-2-piracini]l]-2,3-diclorobencensulfonamida
 10 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(5-metil-3-isoxazolilmetoxi))-2-piracini]l]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-3-metoxi-2-piracini]l]bencensulfonamida
N-[5-bromo-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracini]l]-2,3-diclorobencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-(2-hidroxietilsulfanil)-3-metoxi-2-piracini]l]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-{5-[2-(etilureido)etilsulfanil]-3-metoxi-2-piracini]l}bencensulfonamida
 15 2,3-dicloro-*N*-[3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracini]l]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracini]l]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-(5-metilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracini]l]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracini]l]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[3-(5-metilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracini]l]bencensulfonamida
 20 *N*-(5-bromo-3-metoxipiracini]l)-2-cianobencensulfonamida
N-(5-bromo-3-metoxipiracini]l)-2,3-dicloro-4-fluorobencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(4-morfolinilmetil)-2-piracini]l]bencensulfonamida
N-(3-aliloxi-5-cloro-2-piracini]l)-2,3-diclorobencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(2-propiniloxi)-2-piracini]l]bencensulfonamida
 25 2,3-dicloro-*N*-[3-(2-propiniloxi)-2-piracini]l]bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-(5-ciano-3-metoxi-2-piracini]l)bencensulfonamida
 Hidrocloruro de 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-5-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-piracini]l]bencensulfonamida
 Hidrocloruro de 2,3-dicloro-*N*-(6-cloro-3-metoxi-5-[(2*R*)-2-pirrolidinilmetoxi]-2-piracini]l]bencensulfonamida
 Hidrocloruro de 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(2-piridinilmetoxi)-2-piracini]l]bencensulfonamida
 30 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-6-metil-2-piracini]l)bencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-piracini]l]bencensulfonamida
N-(3-(5-Aminometil-2-furanilmetoxi)-5-cloro-2-piracini]l)-2,3-diclorobencensulfonamida
N-(3-(5-Aminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracini]l)-2,3-diclorobencensulfonamida
 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(2-propin-1-iloxi)-2-piracini]l]bencensulfonamida
 35 Éster metílico del ácido {[5-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-6-metoxi-2-piracini]l]oxi}acético
N-[5-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-6-metoxi-2-piracini]l]-2-hidroxiacetamida
 Éster metílico del ácido 6-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-5-metoxi-2-piracincarboxílico

2,3-dicloro-*N*-[6-(hidroximetil)-3-metoxi-2-piracini]bencensulfonamida

2,3-dicloro-*N*-(5-metanosulfonil-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida

2-[5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-piracini]oxi-*N,N*-diacetamida

2,3-dicloro-*N*-{5-[2-(dimetilamino)etilsulfanil]-3-metoxi-2-piracini}bencensulfonamida

5 2,3-dicloro-*N*-(5-difluorometil-3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida

2,3-dicloro-4-fluoro-*N*-(3-metoxi-2-piracini)bencensulfonamida

2,3-dicloro-*N*-{5-cloro-3-[1-(ciclopropil)etoxi]-2-piracini}bencensulfonamida

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(5-formil-2-furanilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida

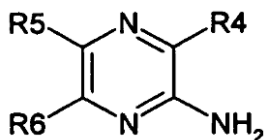
2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(5-ciclopropilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-piracini]bencensulfonamida

10 *N*-[5,6-bis-(Hidroximetil)-3-metoxi-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida

N-[3-[(2-amino-4-oxazolil)metoxi]-5-cloro-2-piracini]-2,3-diclorobencensulfonamida y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

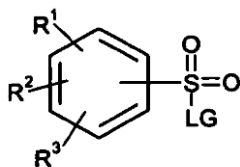
7. Un procedimiento para la preparación del compuesto (I) que comprende:

(a) la reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

15 en la que R⁴, R⁵ y R⁶ son los definidos en la fórmula (I) o son derivados protegidos del mismo, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

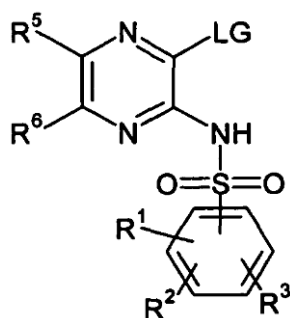
20 en la que R¹, R² y R³ son los definidos en la fórmula (I) o son derivados protegidos del mismo y LG es un grupo saliente, o

b) para compuestos en los que R⁴ es alcoxi C₁₋₆ en el que el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede sustituirse con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano; alqueniiloxi C₃₋₆ o alquiniiloxi C₃₋₆ en el que cualquiera puede sustituirse opcionalmente con hidroxilo o NR¹⁴R¹⁵;

25 O-alquilo C₁₋₆-X-alquilo C₁₋₆ en el que los grupos alquilo pueden formar un anillo saturado de 3-6 miembros; O-alquilo C₁₋₆¹¹, u Oalquilo C₂₋₆-X-R¹¹ en el que el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, NR¹⁴R¹⁵, SR¹³, S(O)₂R¹³, S(O)R¹³; u

O-alquilo C₁₋₆R¹⁶;

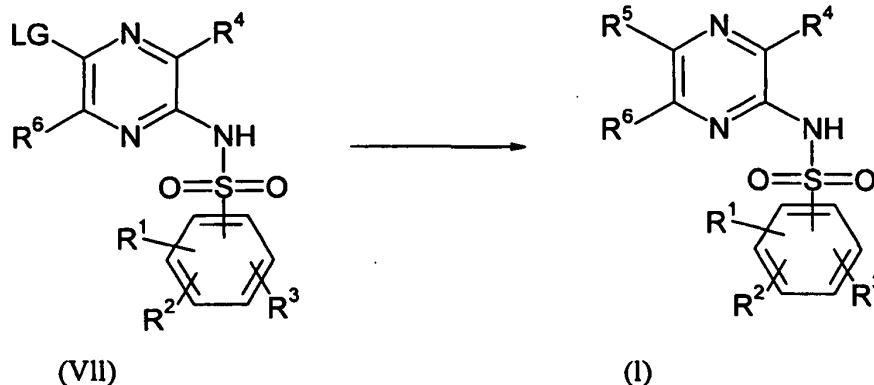
tratar un compuesto de la fórmula (VI), en el que LG es un grupo saliente:



(VI)

con un compuesto de fórmula (V) en presencia de una base apropiada, o

- 5 c) para compuestos de estructura (1), en la que R⁵ es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se define más arriba, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) o (VII) en el que LG es un grupo saliente con un ácido aril o heteroaril borónico en presencia de un catalizador de paladio y una base apropiada a elevada temperatura:



(VII)

(I)

y opcionalmente, con posterioridad al proceso (a), (b) o (c)

- eliminar cualquier grupo protector,
- 10 • convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según lo reivindicado en la reivindicación 1 en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 9. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según lo reivindicado en la reivindicación 2, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según lo reivindicado en la reivindicación 1, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 10. Un compuesto de fórmula (I) según lo reivindicado en la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.