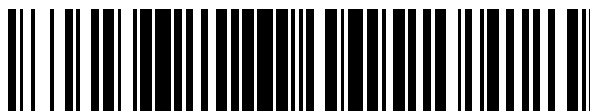


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 430**

51 Int. Cl.:

C07D 213/40	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	C07D 213/81	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	C07D 213/70	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07F 9/142	(2006.01)
C07D 417/04	(2006.01)	A61K 31/4418	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61K 31/4427	(2006.01)
C07D 213/56	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 213/38	(2006.01)		
C07D 213/75	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05795325 .9**
 96 Fecha de presentación: **02.09.2005**
 97 Número de publicación de la solicitud: **1789390**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

54 Título: **Inhibidores piridílicos de la señalización de hedgehog**

30 Prioridad:
02.09.2004 US 607367 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.03.2012

73 Titular/es:
GENENTECH, INC.
1 DNA WAY
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990, US y
CURIS, INC.

72 Inventor/es:
GUNZNER, Janet;
SUTHERLIN, Daniel;
STANLEY, Mark;
BAO, Liang;
CASTANEDO, Georgette;
LALONDE, Rebecca;
WANG, Shumei;
REYNOLDS, Mark;
SAVAGE, Scott;
MALESKY, Kimberly;
DINA, Michael y
KOEHLER, Michael F. T.

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 377 430 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

Inhibidores piridílicos de la señalización de hedgehog

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para terapia y/o profilaxis en un mamífero, en particular a compuestos piridílicos que inhiben la ruta de señalización de hedgehog y son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y enfermedades mediadas por angiogénesis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La proteína de hedgehog (Hh) se identificó primeramente en *Drosophila melanogaster* como un gen de polaridad de segmento implicado en la formación del patrón del embrión (Nusslein-Votard et al., Roux. Arch. Dev. Biol. 193: 267-282 (1984)). Más tarde se identificaron tres ortólogos de hedgehog de *Drosophila* (Sonic, Desert e Indian), que aparecen en todos los vertebrados, incluyendo peces, pájaros y mamíferos. Desert hedgehog (Dhh) es expresada principalmente en los testículos, tanto en el desarrollo embrionario de ratón como en el roedor y ser humano adultos; Indian hedgehog (Ihh) está implicada en el desarrollo óseo durante la embriogénesis, y en la formación ósea en el adulto; y Sonic hedgehog (Shh) es expresada en niveles elevados en el notocordio y en la placa ventral mesencefálica de embriones de vertebrados en desarrollo. Los ensayos con explantes in vitro, así como la expresión ectópica de Shh en animales transgénicos, han demostrado que Shh desempeña un papel clave en la formación del patrón del tubo neural, Echelard et al., más arriba; Ericson et al., Cell 81: 747-56 (1995); Marti et al., Nature 375: 322-5 (1995); Krauss et al., Cell 75, 1432-44 (1993); Riddle et al., Cell 75: 1401-16 (1993); Roelink et al., Cell 81:445-55 (1995); Hynes et al., Neuron 19: 15-26 (1997)). Hh también desempeña un papel en el desarrollo de las extremidades (Krauss et al., Cell 75: 1431-44 (1993); Laufer et al., Cell 79, 993-1003 (1994)), somitos (Fan y Tessier-Lavigne, Cell 79, 1175-86 (1994); Johnson et al., Cell 79: 1165-73 (1994)), pulmones (Bellusci et al., Develop. 124: 53-63 (1997) y piel (Oro et al., Science 276: 817-21 (1997)). Igualmente, Ihh y Dhh están implicadas en el desarrollo de células germinales, del intestino y del hueso (Apelqvist et al., Curr. Biol. 7: 801-4 (1997); Bellusci et al., Dev. Suppl. 124: 53-63 (1997); Bitgood et al., Curr. Biol. 6: 298-304 (1996); Roberts et al., Development 121: 3163-74 (1995)).

30 Shh humana se sintetiza como una proteína precursora de 45 kDa que, con la escisión autocatalítica, produce un fragmento N-terminal de 20 kDa que es responsable de la actividad de señalización de hedgehog normal; y un fragmento C-terminal de 25 kDa que es responsable de la actividad de autoprosesamiento en la que el fragmento N-terminal se conjuga con un resto de colesterol (Lee, J.J., et al. (1994) Science 266, 1528- 1536; Bumcrot, D.A., et al. (1995), Mol. Cell Biol. 15, 2294-2303; Porter, J.A., et al. (1995) Nature 374, 363-366). El fragmento N-terminal consiste en restos de aminoácidos 24-197 de la secuencia precursora de longitud completa que permanece asociada a la membrana a través del colesterol en su término C (Porter, J.A., et al. (1996) Science 274, 255-258; Porter, J.A., et al. (1995) Cell 86, 21-34). La conjugación con el colesterol es responsable de la localización tisular de la señal de hedgehog.

35 En la superficie celular, se piensa que la señal de Hh es retrasada por la proteína de 12 dominios transmembránicos Patched (Ptc) (Hooper y Scott, Cell 59: 751-65 (1989); Nakano et al., Nature 341: 508-13 (1989)) y la Smoothened (Smo) similar a receptores acoplados a proteína G (Alcedo et al., Cell 86: 221-232 (1996); van den Heuvel e Ingham, Nature 382: 547-551 (1996)). Pruebas tanto genéticas como bioquímicas apoyan un modelo de receptor en el que Ptc y Smo son parte de un complejo de receptores de múltiples componentes (Chen y Struhl, Cell 87: 553-63 (1996); Marigo et al., Nature 384: 176-9 (1996); Stone et al., Nature 384: 129-34 (1996)). Con la unión de Hh a Ptc, se alivia el efecto inhibitor normal de Ptc sobre Smo, permitiendo que Smo transduzca la señal de Hh a lo largo de la membrana plasmática. Sin embargo, todavía no se ha aclarado aún el mecanismo exacto mediante el cual Ptc controla la actividad de Smo.

45 La cascada de señalización iniciada por Smo da como resultado la activación de factores de transcripción Gli, que se translocan en el núcleo, en el que controlan la transcripción de genes diana. Se ha demostrado que Gli influye en la transcripción de inhibidores de la ruta de Hh tales como Ptc y Hip1 en un bucle de retroalimentación negativa, indicando que es necesario el control estricto de la actividad de la ruta de Hh para la diferenciación celular y formación de órganos apropiadas. La activación descontrolada de la ruta de señalización de Hh está asociada con cánceres, en particular aquellos del cerebro, piel y músculo, así como con angiogénesis. Una explicación para esto es que se ha demostrado que la ruta de Hh regula la proliferación celular en adultos mediante la activación de genes implicados en la progresión del ciclo celular, tales como ciclina D, que está implicada en la transición G1-S. También, Shh bloquea la detención del ciclo celular mediada por p21, un inhibidor de cinasas dependientes de ciclina. La señalización de Hh también está implicada en cáncer al inducir componentes en la ruta de EGFR (EGF, Her2) implicados en la proliferación, así como componentes en las rutas de PDGF (PDGF α) y VEGF implicados en la angiogénesis. Se han identificado mutaciones de pérdida de función en el gen de Ptc en pacientes con el síndrome del nevo de células basales (BCNS), una enfermedad hereditaria caracterizada por múltiples carcinomas de células basales (BCCs). Las mutaciones del gen de Ptc disfuncionales también se han asociado con un porcentaje elevado de tumores esporádicos de carcinoma de células basales (Chidambaram et al., Cancer Research 56: 4599-601 (1996); Gailani et al., Nature Genet. 14: 78-81 (1996); Hahn et al., Cell 85: 841-51 (1996); Johnson et

al., Science 272: 1668-71 (1996); Unden et al., Cancer Res. 56: 4562-5; Wicking et al., Am. J. Hum. Genet. 60: 21-6 (1997)). Se piensa que la pérdida de función de Ptc provoca una señalización descontrolada de Smo en carcinoma de células basales. De forma similar, se han identificado mutaciones de Smo activadoras en tumores esporádicos de BCC (Xie et al., Nature 391: 90-2 (1998)), subrayando el papel de Smo como la subunidad de señalización en el complejo de receptores para SHh.

El documento WO-A-2003 068747 describe derivados nicotinámidos que son inhibidores de p38 cinasa, y son útiles en el tratamiento de afecciones o estados mórbidos mediados por la actividad de p38 cinasa, o mediados por citocinas producidas por la actividad de p38.

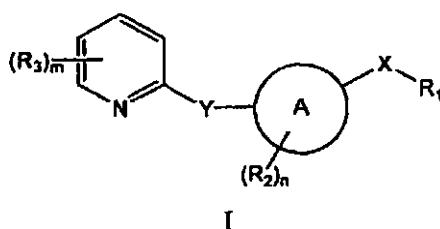
El documento US-A-2002 198236 pone a disposición métodos y reactivos para modular la proliferación o diferenciación en una célula o tejido, que comprenden poner en contacto la célula con un agonista de hedgehog. Los métodos y reactivos se pueden emplear para corregir o inhibir un estado de crecimiento aberrante o indeseado, por ejemplo antagonizando una ruta de ptc normal o agonizando la actividad de smoothened o hedgehog.

En el documento WO-A-97 03967, se describen compuestos aromáticos sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, así como su uso en terapia como inhibidores de TNF y fosfodiesterasa (PDE) de AMP cíclico de tipo IV.

Se han investigado diversos inhibidores de la señalización de hedgehog, tales como ciclopamina, un alcaloide natural que se ha demostrado que detiene el ciclo celular en G0-G1 e induce apoptosis en SCLC. Se cree que la ciclopamina inhibe Smo mediante la unión a su haz heptahelicoidal. Se ha demostrado que la forskolina inhibe la ruta de Hh, aguas abajo de Smo, activando la proteína cinasa A (PKA), que mantiene inactivos a los factores de transcripción Gli. A pesar de los avances con estos y otros compuestos, existe la necesidad de inhibidores potentes para la ruta de señalización de hedgehog.

SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan nuevos inhibidores de hedgehog que tienen la fórmula general (I)



en la que A, X, Y, R₁, R₂, R₃, m y n son como se definen según la reivindicación 1,

y sales y solvatos de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones que comprenden compuestos de fórmula I, y un vehículo, diluyente o excipiente.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer en un mamífero.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para inhibir la señalización de hedgehog en una célula, así como para tratar una enfermedad o afección asociada con la señalización de hedgehog en un mamífero.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan procedimientos para preparar compuestos de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

“Acilo” significa un sustituyente que contiene carbonilo, representado por la fórmula -C(O)-R, en la que R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, un alquilo sustituido con carbociclo o un alquilo sustituido con heterociclo, en el que el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo son como se definen aquí. Los grupos acilo incluyen alcanóilo (por ejemplo acetilo), aroílo (por ejemplo benzoílo), y heteroaróilo.

“Alquilo” significa un grupo hidrocarbonado alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado (es decir, alquenilo, alquinilo), que tiene hasta 12 átomos de carbono, excepto que se especifique de otro modo. Cuando se usa como parte de otro término, por ejemplo “alquilamino”, la porción alquílica es preferiblemente una cadena hidrocarbonada saturada; sin embargo, también incluye cadenas de carbono hidrocarbonadas insaturadas, tales

como "alquenilamino" y "alquinilamino". "Alquilfosfinato" significa un grupo $-P(O)R$ -alquilo, en el que R es H, alquilo; carbociclo-alquilo o heterociclo-alquilo. Los ejemplos de grupos alquilo preferidos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, n-heptilo, 3-heptilo, 2-metilhexilo, y similares. Las expresiones "alquilo inferior", "alquilo de C_1-C_4 " y "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" son sinónimas, y se usan de forma intercambiable para querer decir metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, ciclopropilo, 1-butilo, sec-butil o t-butilo. Excepto que se especifique, los grupos alquilo sustituidos pueden contener uno (preferiblemente), dos, tres o cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de los grupos alquilo sustituidos anteriores incluyen, pero no se limitan a: cianometilo, nitrometilo, hidroximetilo, tritiloximetilo, propioniloximetilo, aminometilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, alquiloicarbonilmetilo, aliloxicarbonilaminometilo, carbamoiloximetilo, metoximetilo, etoximetilo, t-butoximetilo, acetoximetilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, trifluorometilo, 6-hidroxihexilo, 2,4-dicloro(n-butilo), 2-amino(iso-propilo), 2-carbamoiloxietilo y similares. El grupo alquilo también puede estar sustituido con un grupo carbociclo. Los ejemplos incluyen los grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo, así como los grupos -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, etc. Los alquilos sustituidos preferidos son metilos sustituidos, por ejemplo un grupo metilo sustituido con los mismos sustituyentes que el grupo "alquilo de C_n-C_m sustituido". Los ejemplos del grupo metilo sustituido incluyen grupos tales como hidroximetilo, hidroximetilo protegido (por ejemplo tetrahidropiranioloximetilo), acetoximetilo, carbamoiloximetilo, trifluorometilo, clorometilo, carboximetilo, bromometilo y yodometilo.

"Amidina" o "amidino" significa el grupo $-C(NH)NRR$, en el que cada R es independientemente H, OH, alquilo, alcoxi, un carbociclo, un heterociclo, un alquilo sustituido con carbociclo o un alquilo sustituido con heterociclo; o ambos grupos R forman juntos un heterociclo. Una amidina preferida es el grupo $-C(NH)-NH_2$.

"Amino" representa aminas primarias (es decir, $-NH_2$), secundarias (es decir, $-NRW$) y terciarias (es decir, $-NRR$), en las que R es independientemente alquilo, un carbociclo (por ejemplo arilo), un heterociclo (por ejemplo heteroarilo), un alquilo sustituido con carbociclo (por ejemplo bencilo) o un alquilo sustituido con heterociclo, o, como alternativa, dos grupos R, junto con el átomo de nitrógeno del que dependen, forman un heterociclo. Las aminas secundarias y terciarias particulares son alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina y diaralquilamina. Las aminas secundarias y terciarias particulares son metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y diisopropilamina.

"Grupo protector de amino", como se usa aquí, se refiere a un derivado de los grupos habitualmente empleados para bloquear o proteger un grupo amino mientras se llevan a cabo reacciones en los otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, imidas, así como muchos derivados N-heteroatómicos que se pueden eliminar para regenerar el grupo amina deseado. Los grupos protectores de amino preferidos son Boc, Fmoc y Cbz. En T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991, Capítulo 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, NY, 1973, Capítulo 5, y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1981, se encuentran ejemplos adicionales de estos grupos. La expresión "amino protegido" se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los grupos protectores de amino anteriores.

"Arilo", cuando se usa solo o como parte de otro término, significa un grupo aromático carbocíclico, ya sea que esté o no condensado, que tiene el número de átomos de carbono designado o, si no se designa ningún número, hasta 14 átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftaceno, y similares (véase, por ejemplo, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13ª ed. Tabla 7-2 [1985]). En una realización particular, arilo puede ser fenilo. Fenilo sustituido o arilo sustituido representa un grupo fenilo o grupo arilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco, tal como 1-2, 1-3 ó 1-4, sustituyentes elegidos, excepto que se especifique de otro modo de halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, alquilo (por ejemplo alquilo de C_1-C_6), alcoxi (por ejemplo alcoxi de C_1-C_6), benciloxi, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, aminometilo, aminometilo protegido, trifluorometilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, heterociclilo, arilo, u otros grupos específicos. En estos sustituyentes, uno o más grupos metino (CH) y/o metileno (CH_2) se pueden sustituir a su vez con un grupo similar, como aquellos señalados anteriormente. Los ejemplos de la expresión "fenilo sustituido" incluyen, pero no se limitan a, un grupo mono- o di(halo)fenilo tal como 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo y similares; un grupo mono- o di(hidroxilo)fenilo tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, sus derivados hidroxilo protegidos, y similares; un grupo nitrofenilo tal como 3- o 4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo, 4-cianofenilo; un grupo mono- o di(alquilo inferior)fenilo tal como 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 4-(iso-propil)fenilo, 4-etilfenilo, 3-(n-propil)fenilo y similares; un grupo mono o di(alcoxi)fenilo, por ejemplo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-fenilo, 3-etoxifenilo, 4-(isopropoxi)fenilo, 4-(t-butoxi)fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo y similares; 3- o 4-trifluorometilfenilo; un grupo mono- o dicarboxifenilo o (carboxi protegido)fenilo tal como 4-carboxifenilo; un mono- o di(hidroximetil)fenilo o (hidroximetil protegido)fenilo tal como 3-(hidroximetil protegido)fenilo o 3,4-di(hidroximetil)fenilo; un mono- o di(aminometil)fenilo o (aminometil protegido)fenilo tal como 2-(aminometil)fenilo o 2,4-(aminometil protegido)fenilo; o un mono- o di(N-(metilsulfonilamino))fenilo tal como 3-(N-metilsulfonilamino)fenilo. También, la expresión "fenilo sustituido" representa grupos fenilo disustituidos en los que los sustituyentes son diferentes, por ejemplo, 3-metil-4-hidroxifenilo,

3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-nitrofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo, y similares, así como grupos fenilo trisustituídos en los que los sustituyentes son diferentes, por ejemplo 3-metoxi-4-benciloxi-6-metilsulfonilamino, 3-metoxi-4-benciloxi-6-fenilsulfonilamino, y grupos fenilo tetrasustituídos en los que los sustituyentes son diferentes, tales como 3-metoxi-4-benciloxi-5-metil-6-fenilo sulfonilamino. Los grupos fenilo sustituidos incluyen grupos 2-clorofenilo, 2-aminofenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-benciloxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxi-4-benciloxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-fenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-6-metilsulfonilaminofenilo. Los anillos arílicos condensados también se pueden sustituir con cualquiera (por ejemplo 1, 2 ó 3) de los sustituyentes especificados aquí, de la misma manera como los grupos alquilo sustituidos.

“Carbamoilo” significa un aminocarbonilo que contiene un sustituyente, representado por la fórmula $C(O)N(R)_2$, en la que R es H, hidroxilo, alcoxi, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo o alcoxi sustituido con carbociclo, o alquilo o alcoxi sustituido con heterociclo, en el que el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo son como se definen aquí. Los grupos carbamoilo incluyen alquilaminocarbonilo (por ejemplo etilaminocarbonilo, Et-NH-CO-), arilaminocarbonilo (por ejemplo fenilaminocarbonilo), aralquilaminocarbonilo (por ejemplo benzoilaminocarbonilo), un heterocicloaminocarbonilo (por ejemplo. piperizinilaminocarbonilo), y en particular un heteroarilaminocarbonilo (por ejemplo piridilaminocarbonilo).

“Carbociclilo”, “carbocíclico”, “carbociclo” y “carbociclo”, solos y cuando se usen como un resto en un grupo complejo tal como un grupo carbocicloalquilo, se refieren a un anillo alifático mono-, bi- o tricíclico que tiene 3 a 14 átomos de carbono, y preferiblemente 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar saturado o insaturado, aromático o no aromático. Los grupos carbocíclico saturados preferidos incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y se prefieren más ciclopropilo y ciclohexilo, y el más preferido es ciclohexilo. Los carbociclos insaturados preferidos son aromáticos, por ejemplo grupos arilo como se define previamente, siendo el más preferido fenilo. Las expresiones “carbociclilo sustituido”, “carbociclo sustituido” y “carbociclo sustituido”, excepto que se especifique de otro modo, representan estos grupos sustituidos por los mismos sustituyentes que el grupo “alquilo sustituido”.

“Grupo protector de carboxi”, como se usa aquí, se refiere a uno de los derivados de éster del grupo ácido carboxílico empleados habitualmente para bloquear o proteger el grupo ácido carboxílico mientras que se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de tales grupos protectores de ácido carboxílico incluyen restos 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilendioxbencilo, benzhidrido, 4,4'-dimetoxibenzhidrido, 2,2',4,4'-tetrametoxibenzhidrido, alquilo tal como t-butilo o t-amilo, tritilo, 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4"-trimetoxitritilo, 2-fenilprop-2-ilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, fenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, beta-(trimetilsilil)etilo, beta-(di(n-butil)metilsilil)etilo, p-toluenosulfonietilo, 4-nitrobencilsulfonietilo, alilo, cinamilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo, y similares. La especie de grupo protector de carboxi empleada no es crítica en tanto que el ácido carboxílico derivatizado sea estable a la condición de la reacción o reacciones subsiguientes en otras posiciones de la molécula y se pueda eliminar en el punto apropiado sin destruir el resto de la molécula. En particular, es importante no someter a una molécula protegida en el carboxi a bases nucleófilas fuertes, tales como hidróxido de litio o NaOH, o condiciones reductoras que empleen hidruros metálicos muy activados, tales como $LiAlH_4$. (Tales condiciones de eliminación severas también se han de evitar cuando se eliminan grupos protectores de amino y grupos protectores de hidroxilo, explicados más abajo). Los grupos protectores de ácido carboxílico preferidos son los grupos alquilo (por ejemplo metilo, etilo, t-butilo), alilo, bencilo y p-nitrobencilo. Los grupos protectores de carboxi similares, usados en las técnicas de cefalosporina, penicilina y péptidos, también se pueden usar para proteger un grupo carboxi. Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, N.Y., 1991, Capítulo 5; E. Haslam, “Protective Groups in Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, Capítulo 5, y T.W. Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1981, Capítulo 5. La expresión “carboxi protegido” se refiere a un grupo carboxi sustituido con uno de los grupos protectores de carboxi anteriores.

“Guanidina” significa el grupo $-NH-C(NH)-NHR$, en el que R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, un alquilo sustituido con carbociclo, o un alquilo sustituido con heterociclo. Un grupo guanidínico particular es $-NH-C(NH)-NH_2$.

“Grupo heterocíclico”, “heterocíclico”, “heterociclo”, “heterociclilo”, o “heterociclo”, solos y cuando se usan como un resto en un grupo complejo tal como un grupo heterocicloalquilo, se usan de forma intercambiable y se refieren a cualquier anillo aromático (heteroarílico) o no aromático, saturado o insaturado, mono-, bi- o tricíclico, que tiene el número de átomos de carbono designado, generalmente de 5 a alrededor de 14 átomos de carbono, en el que los átomos anulares son carbono y al menos un heteroátomo (nitrógeno, azufre u oxígeno), y preferiblemente 1 a 4 heteroátomos. “Heterociclosulfonilo” significa un grupo $-SO_2$ -heterociclo; “heterociclosulfinilo” significa un grupo $-SO$ -heterociclo. Típicamente, un anillo de 5 miembros tiene 0 a 2 dobles enlaces, y un anillo de 6 ó 7 miembros tiene 0 a 3 dobles enlaces y los heteroátomos nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados (por ejemplo SO, SO_2), y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterociclos no aromáticos preferidos incluyen morfolinilo (morfolino), pirrolidinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2H-piranilo, tetrahidropiranilo, tiranilo, tietanilo, tetrahidrotietanilo, aziridinilo, azetidínilo, 1-metil-2-pirrolilo, piperazinilo y piperidinilo. Un grupo “heterocicloalquilo” es un grupo heterociclo como se define anteriormente enlazado

- covalentemente a cualquier grupo alquilo como se define anteriormente. Los heterociclos de 5 miembros preferidos que contienen un átomo de azufre u oxígeno y uno a tres átomos de nitrógeno incluyen tiazolilo, en particular tiazol-2-ilo y N-óxido de tiazol-2-ilo, tiadiazolilo, en particular 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, oxazolilo, preferiblemente oxazol-2-ilo, y oxadiazolilo, tales como 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo. Los heterociclos anulares de 5 miembros preferidos que contienen 2 a 4 átomos de nitrógeno incluyen imidazolilo, preferiblemente imidazol-2-ilo; triazolilo, preferiblemente 1,3,4-triazol-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, y tetrazolilo, preferiblemente 1H-tetrazol-5-ilo. Los heterociclos de 5 miembros benzocondensados preferidos son benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y benzimidazol-2-ilo. Los heterociclos de 6 miembros preferidos contienen uno a tres átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de azufre o de oxígeno, por ejemplo piridilo, tal como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, y pirid-4-ilo; pirimidilo, preferiblemente pirimid-2-ilo y pirimid-4-ilo; triazinilo, preferiblemente 1,3,4-triazin-2-ilo y 1,3,5-triazin-4-ilo; piridazinilo, en particular piridazin-3-ilo, y pirazinilo. Los N-óxidos de piridina y N-óxidos de piridazina y los grupos piridilo, pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, piridazinilo y el 1,3,4-triazin-2-ilo, son un grupo preferido. Los sustituyentes para heterociclos opcionalmente sustituidos, y ejemplos adicionales de los sistemas anulares de 5 y 6 miembros explicados anteriormente, se pueden encontrar en W. Druckheimer et al., patente U.S. n° 4.278.793.
- “Heteroarilo”, solo cuando se usa como un resto de un grupo complejo tal como un grupo heteroaralquilo, se refiere a cualquier sistema de anillo aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene el número de átomos designado, en el que al menos un anillo es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y preferiblemente al menos un heteroátomo es nitrógeno (*Lang's Handbook of Chemistry, más arriba*). Se incluyen en la definición cualesquiera grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos heteroarílicos anteriores están condensados a un anillo de benceno. Se prefieren los heteroarilos en los que el heteroátomo es nitrógeno u oxígeno. Los siguientes sistemas anulares son ejemplos de los grupos heteroarilo (ya sea que estén sustituidos o no sustituidos) representados por el término “heteroarilo”: tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazotriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazinilo, oxazinilo, triazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditiazinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tetrazinilo, tiazotiazinilo, oxatiazinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo y purinilo, así como derivados benzocondensados, por ejemplo benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo e indolilo. Un grupo particularmente preferido de “heteroarilo” incluye: 1,3-tiazol-2-ilo, 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, sal sódica de 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-hidroxi-1,3,4-triazol-5-ilo, sal sódica de 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-tiol-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, sal sódica de 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, sal sódica de 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 4-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, N-óxido de pirid-2-ilo, 6-metoxi-2-(n-óxido de)-piridaz-3-ilo, 6-hidroxipiridaz-3-ilo, 1-metilpirid-2-ilo, 1-metilpirid-4-ilo, 2-hidroxipirimid-4-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-ilo, sal sódica de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-ilo, sal sódica de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2,6-dimetil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo y 8-aminotetrazolo[1,5-b]-piridazin-6-ilo. Un grupo alternativo de “heteroarilo” incluye: 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, sal sódica de 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, sal sódica de 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, sal sódica de 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, sal sódica de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo, y 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo.
- “Grupo protector de hidroxilo”, como se usa aquí, se refiere a un derivado del grupo hidroxilo empleado habitualmente para bloquear o proteger el grupo hidroxilo mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen los grupos tetrahidropiraniolilo, benzoilo, acetoxi, carbamoilo, bencilo, y éteres de sililo (por ejemplo TBS, TBDPS). Ejemplos adicionales de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P.G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991, Capítulos 2-3; E. Haslam, “Protective Groups in Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, NY, 1973, Capítulo 5, y T.W. Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1981. La expresión “hidroxilo protegido” se refiere a un grupo hidroxilo sustituido con uno de los grupos protectores de hidroxilo anteriores.
- “Sales farmacéuticamente aceptables” incluye sales de adición tanto de ácidos como de bases. “Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son biológicamente o de otro modo indeseables, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos seleccionados de las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica,

5 carboxílica, y sulfónica de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

10 “Sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables” incluye aquellas derivadas de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, TEA, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betiína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Las bases orgánicas no tóxicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetamina, dicitclohexilamina, colina, y cafeína.

15 “Fosfinato” significa $-P(O)R-OR$, en el que cada R es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos fosfinato particulares son alquifosfinato (es decir, $-P(O)R-O$ -alquilo), por ejemplo $-P(O)Me-OEt$.

20 “Sulfamoilo” significa $-SO_2-N(R)_2$, en el que cada R es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos sulfamoilo particulares son alquilsulfamoilo, por ejemplo metilsulfamoilo ($-SO_2-NEMe$); arilsulfamoilo, por ejemplo fenilsulfamoilo; aralquilsulfamoilo, por ejemplo bencilsulfamoilo.

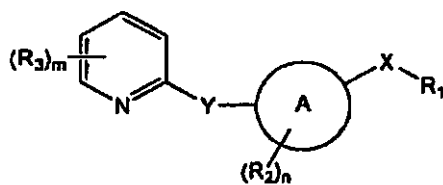
25 “Sulfinilo” significa un grupo $-SO-R$, en el que R es alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos sulfinilo particulares son alquilsulfinilo (es decir, $-SO$ -alquilo), por ejemplo metilsulfinilo; arilsulfinilo (es decir, $-SO$ -arilo), por ejemplo fenilsulfinilo; aralquilsulfinilo, por ejemplo bencilsulfinilo.

“Sulfonamida” significa $NR-SO_2-R$, en el que cada R es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos sulfonamida particulares son alquilsulfonamida (por ejemplo $NH-SO_2$ -alquilo), por ejemplo metilsulfonamida, arilsulfonamida (es decir, $-NH-SO_2$ -arilo) por ejemplo fenilsulfonamida; aralquilsulfonamida, por ejemplo bencilsulfonamida.

30 “Sulfonilo” significa un grupo $-SO_2-R$, en el que R es alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos sulfonilo particulares son alquilsulfonilo (es decir, $-SO_2$ -alquilo), por ejemplo metilsulfonilo; arilsulfonilo, por ejemplo fenilsulfonilo; aralquilsulfonilo, por ejemplo bencilsulfonilo.

35 La expresión “y sus sales y solvatos”, como se usa aquí, significa que pueden existir compuestos de la invención en una o una mezcla de formas salinas y solvatadas. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser sustancialmente puro en una forma salina o de solvato particular, o también puede ser mezclas de dos o más formas salinas o solvatadas.

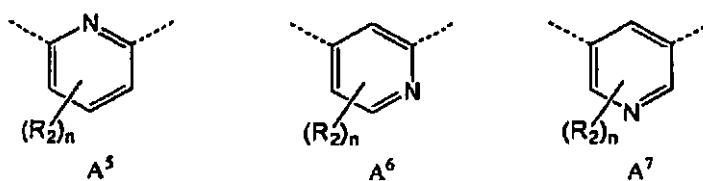
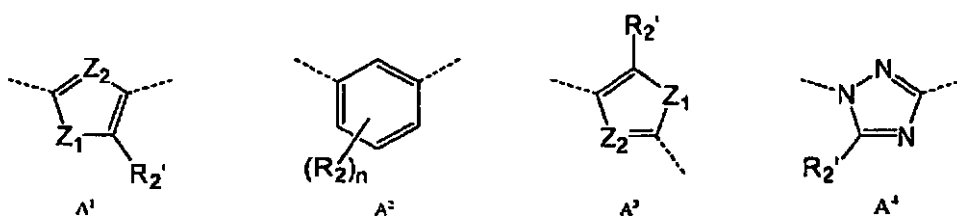
La presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen la fórmula general I:



I

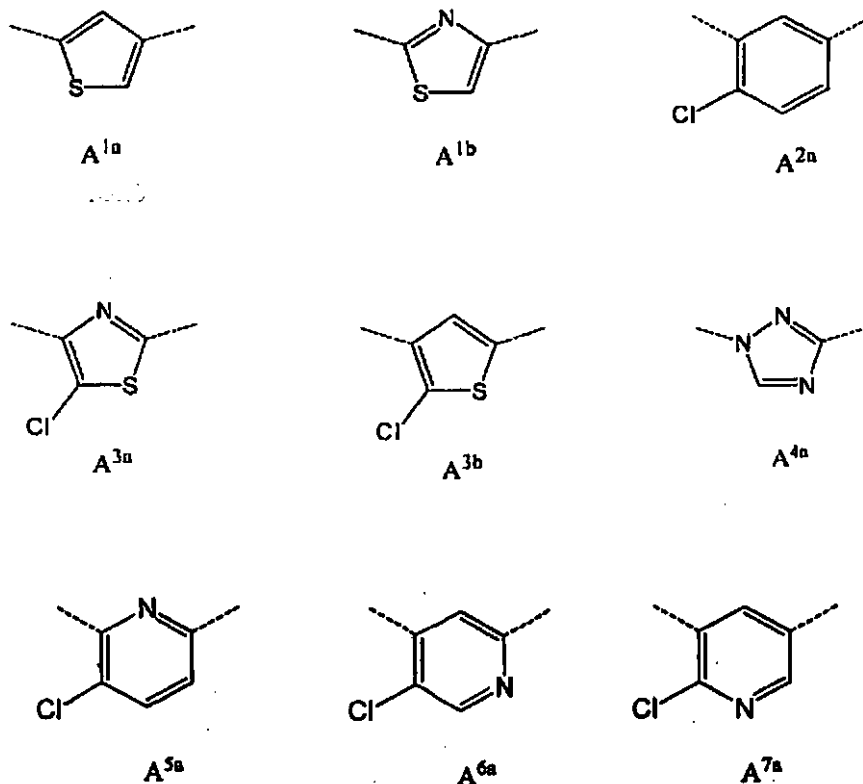
en la que A, X, Y, R₁, R₂, y R₃ son como se definen aquí.

40 A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶ y A⁷:



en las que Z_1 es O, S o NR_5 en el que R_5 es H o alquilo; Z_2 es CH, CR_2' o N; R_2 y R_2' es Cl; y n es 1. En una realización particular, A es el anillo de fórmula A^1 . En una realización particular, A es el anillo de fórmula A^1 en la que Z_1 es S y Z_2 es CH o N. En otra realización, A es el anillo de fórmula A^1 en la que Z_1 es S y Z_2 es CH, es decir, tiofeno. En otra realización, A es el anillo de fórmula A^1 en la que Z_1 es S y Z_2 es N, es decir, tiazol. En una realización particular, A es el anillo A^2 . En otra realización particular A es el anillo de fórmula A^3 . En una realización, A es un anillo de fórmula A^3 en la que Z_1 es S y Z_2 es N, es decir, un tiazol. En otra realización, A es un anillo de fórmula A^3 en la que Z_1 es S, Z_2 es N, y R_2' es Cl. En otra realización, A es un anillo de fórmula A^3 en la que Z_1 es S, Z_2 es CH (es decir, tiofeno), y R_2' es Cl.

10 A es además el anillo A^{1a} , A^{1b} , A^{2a} , A^{3a} , A^{3b} , A^{4a} , A^{5a} , A^{6a} , A^{7a} .



En una realización particular, A es el anillo de fórmula A^{1a} . En otra realización, A es el anillo de fórmula A^{1b} . En otra realización, A es el anillo de fórmula A^{2a} . En otra realización, A es el anillo de fórmula A^{3a} . En otra realización, A es el anillo de fórmula A^{3b} . En otra realización, A es el anillo de fórmula A^{4a} .

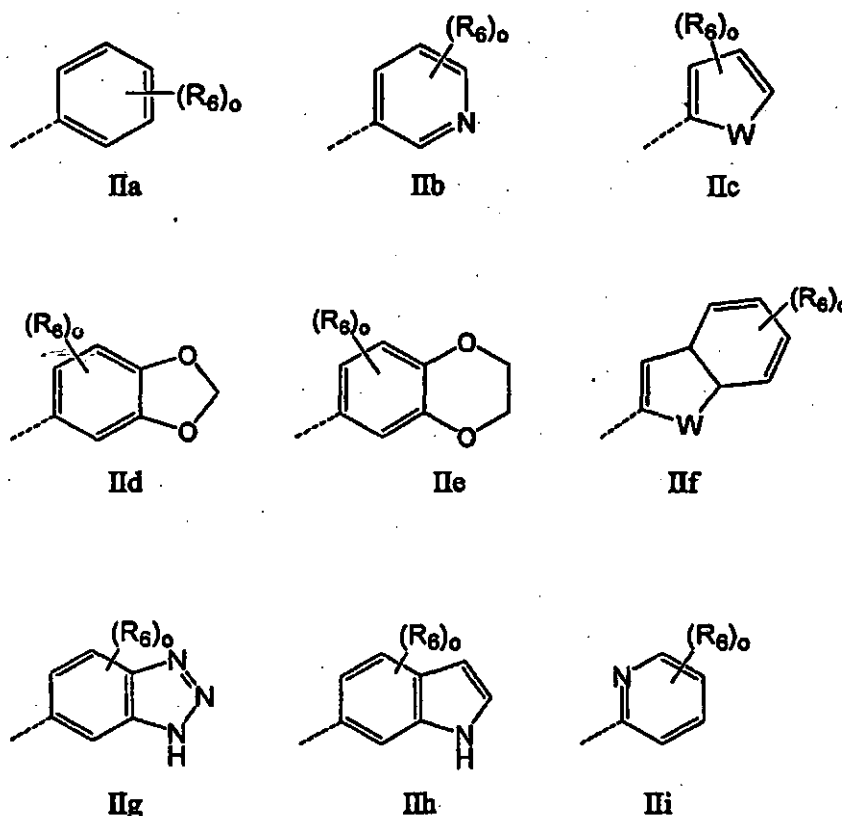
X es alquileo, $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})$, $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}_1)\text{C}(\text{O})$, NR_4SO , NR_4SO_2 , $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}_4$, NR_4PO o $\text{NR}_4\text{PO}(\text{OH})$, en los que R_4 es H o alquilo. En una realización particular, X es $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$, que forma un enlace amídico entre el anillo A y R_1 . En otra realización, X es $\text{N}_4\text{C}(\text{S})$, que forma un enlace tioamídico entre el anillo A y R_1 . En otra realización, X es $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$, que forma un enlace de urea entre el anillo A y R_1 . En otra realización, X es $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$, que, con NR_2 , forma un enlace de tiourea entre el anillo A y R_1 . En otra realización, X es $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}_1)\text{C}(\text{O})$, es decir, un nitrógeno con dos grupos $-\text{C}(\text{O})\text{R}_1$ que cuelgan de él.

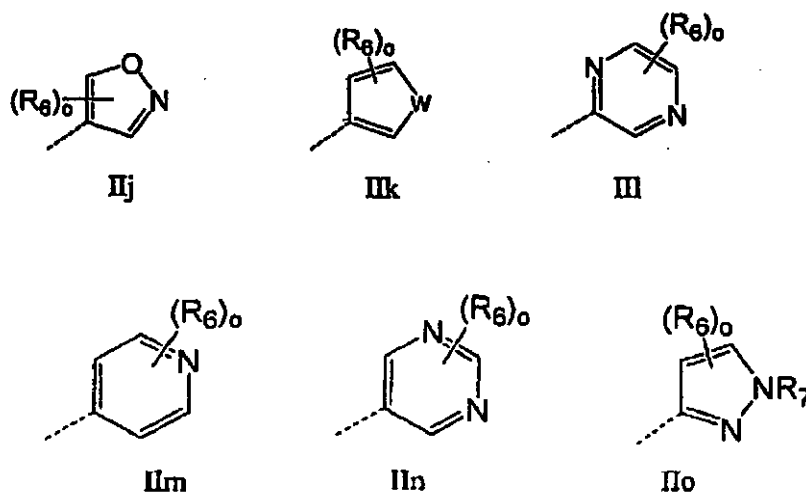
Y está ausente, es CHR_4 , O, S, SO, SO_2 o NR_4 , en el que R_4 es como se define aquí. En una realización particular, Y es CHR_4 . En una realización particular, Y es NR_4 . En una realización particular, Y es O. En una realización particular, Y es S. En una realización particular, Y es SO. En una realización particular, Y es SO_2 . En una realización particular, Y está ausente, es decir, el anillo A está unido directamente al anillo piridílico en la posición 2.

R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, un carbociclo o un heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, carboxilo, amidino, guanidino, carbonilo (es decir, $=\text{O}$), nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, aquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, un carbociclo o un heterociclo; en el que dicho sustituyente amino, amidino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, carbonilo, o un amino, alquilo, alcoxi, acilo, sulfonilo, sulfinilo, fosfinato, carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, carbonilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, acilo, un carbociclo o un heterociclo.

En otra realización, R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, un carbociclo o un heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo (es decir, $-\text{CONR}$ -alquilo, en el que R es H o alquilo), alcanoilamina (es decir, $-\text{NRCO}$ -alquilo, en el que R es H o alquilo), alquilsulfamoilo (es decir, $-\text{SO}_2\text{NR}$ -alquilo, en el que R es H o alquilo), alquilsulfonamida (es decir, $-\text{NR-SO}_2$ -alquilo, en el que R es H o alquilo), un carbociclo o un heterociclo; en el que dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo, alcanoilamina, alquilsulfamoilo, alquilsulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, carbonilo, o un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi o acilo.

En una realización particular, R_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización particular, R_1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización particular, R_1 es un grupo piridina opcionalmente sustituido. En una realización particular, R_1 es de fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIg, IIh, Ili, IIj, IIk, III, IIIm, IIIn o IIo:





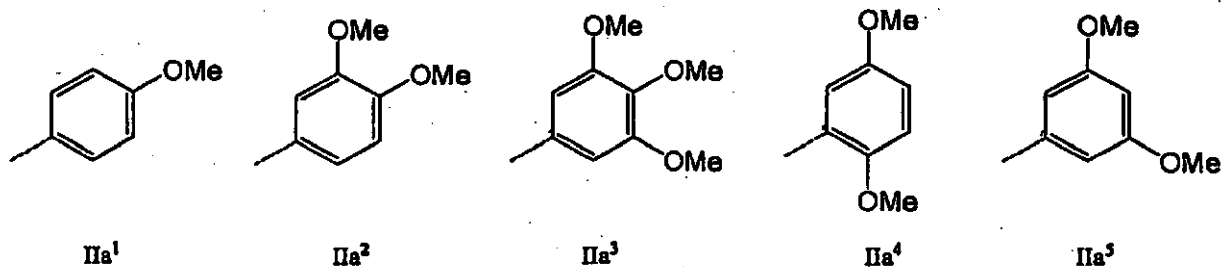
5 en la que W es O, S o NR₇, en el que R₇ es H, alquilo, acilo, un carbociclo o un heterociclo, en el que dicho alquilo, acilo, carbociclo y heterociclo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 amino, halógeno, hidroxilo y haloalquilo; o es 0-3. En una realización particular W es S.

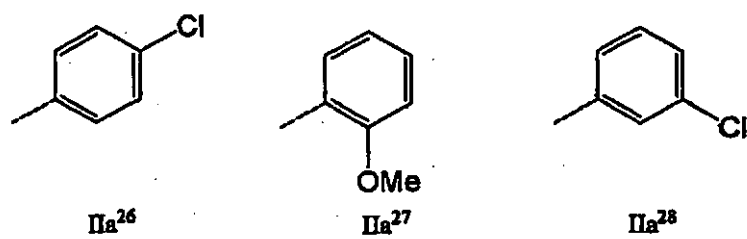
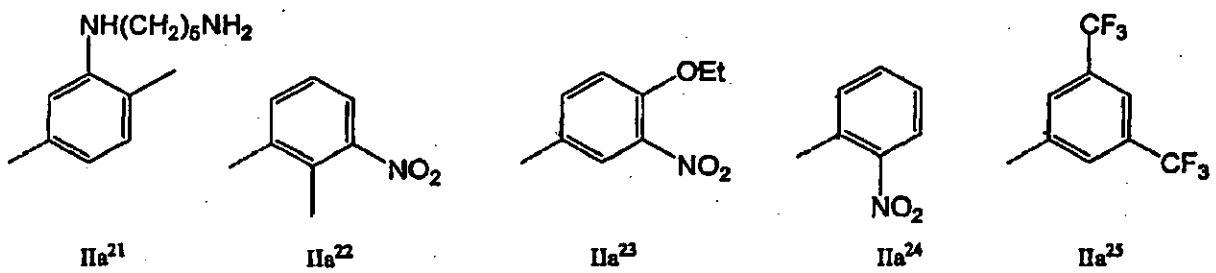
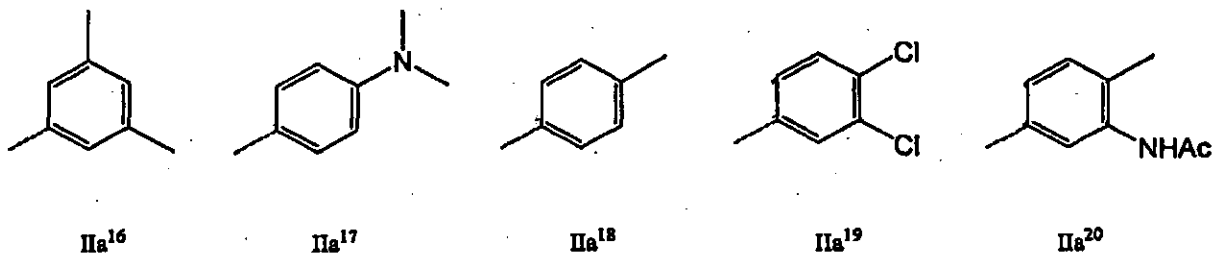
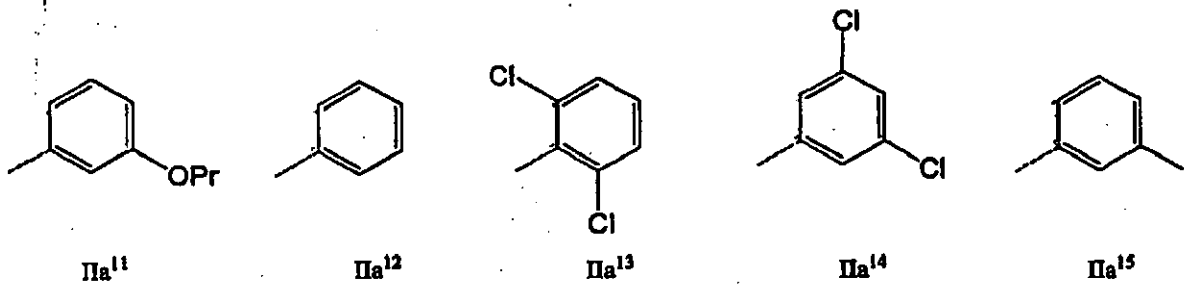
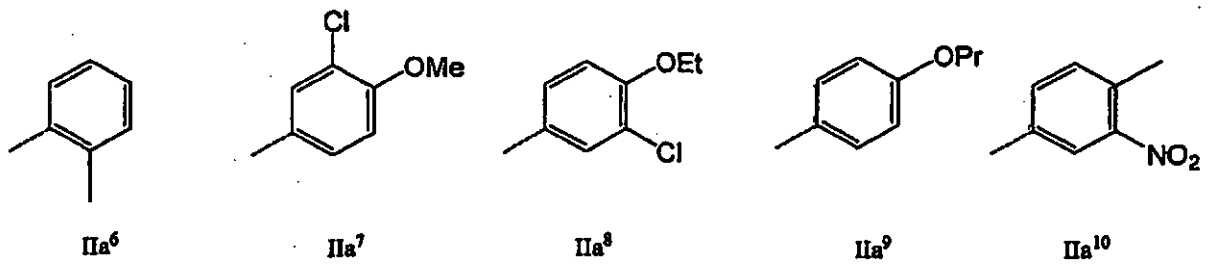
10 R₆, en cada caso, es independientemente hidroxilo, halógeno, amino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo, alcanoilamina, alquilsulfamoilo, alquilsulfonamida, un carbociclo o un heterociclo; en el que dicho sustituyente amino, alquilo, carbonilo, acilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo, alcanoilamina, alquilsulfamoilo, alquilsulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, carbonilo, o un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi o acilo.

15 En una realización, particular R₆ es independientemente, en cada caso, alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo metilo, trifluorometilo, dimetilaminometilo, piperidinilmetilo, morfolinometilo, tiomorfolinometilo); halógeno (por ejemplo cloro); alcoxi (por ejemplo metoxi); carbonilo (por ejemplo morfolinocarbonilo, acetilo); un heterociclo (por ejemplo morfolino, N-metil-piperazin-4-ilo, N-acetil-piperazin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol); alquilamino (por ejemplo i-butilamino, bencilamino, hidroxietilamino, metoxietilamino, dimetilaminoetilamino, morfolinoetilamino, morfolinopropilamino, propilamino sustituido con pirrolidin-2-ona, imidazol-etilamino, imidazol-propilamino); arilamino (por ejemplo fenilamino); alquilcarbamoilo (por ejemplo dimetilcarbamoilo, i-butilaminocarbonilo); alquilsulfamoilo (por ejemplo propilaminosulfonilo, i-butilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, dimetilaminoetilo hidroxietilaminosulfonilo, metoxietilaminosulfonilo, metoxipropilaminosulfonilo, metilsulfoniletilaminosulfonilo, propilaminosulfonilo sustituido con imidazol, hidroxipropilaminosulfonilo, 2-hidroxipropilaminosulfonilo); o sulfonilo (por ejemplo metilsulfonilo, etilsulfonilo, aminosulfonilo, dimetilaminopropilsulfonilo, N-metil-piperazin-4-il-sulfonilo, morfolino-4-il-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo).

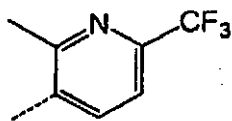
25 En una realización particular R₇ es H. En otra realización particular, R₇ es acilo opcionalmente sustituido. En otra realización particular, R₇ es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo metilo). En otra realización particular, R₇ es acilo opcionalmente sustituido (por ejemplo acetilo, benzoilo). En otra realización particular, R₇ es un grupo arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo, bencilo).

En una realización particular, R₁ es el grupo de fórmula IIa. En tal realización R₆ puede ser alcoxi y o es 1, 2 ó 3. Los grupos IIa particulares son IIa¹ - IIa²⁸.

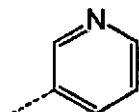




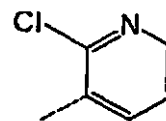
5 En otra realización particular, R₁ es el grupo de fórmula IIb. En tal realización, R₆ puede ser alquilo o haloalquilo (por ejemplo CF₃). Los grupos IIb particulares son IIb¹-IIb³:



IIb¹



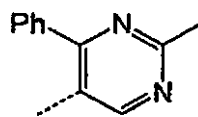
IIb²



IIb³

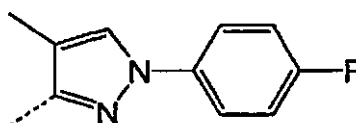
5 En una realización particular, R₁ es el grupo de fórmula IIc. En tal realización, W puede ser S, y o es 0. En otra realización particular, R₁ es el grupo de fórmula II d. En tal realización, o puede ser 0. En otra realización particular, R₁ es el grupo de fórmula IIe. En tal realización, o puede ser 0. En otra realización particular, R₁ es el grupo de fórmula II f. En tal realización, o puede ser 0.

En otra realización particular, R₁ es el grupo de fórmula II n. En tal realización, o puede ser 0 ó 2, y R₆ puede ser alquilo o arilo. En una realización particular, el grupo II n tiene la fórmula II n¹:



II n¹

10 En otra realización particular, R₁ es el grupo de fórmula II o. En tal realización, o puede ser 0 ó 2, y R₆ puede ser alquilo o arilo. En una realización particular, el grupo II o tiene la fórmula II o¹:

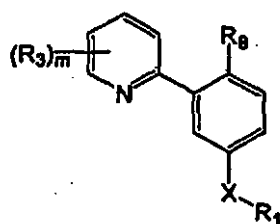


II o¹

R₂ es Cl, n es 1.

15 R₃ es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, sulfinilo, sulfonilo, un carbociclo o un heterociclo, en el que cada alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, sulfonilo o alcoxi. En una realización particular, R₃ es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, un carbociclo o un heterociclo, en el que cada uno de alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, alquilsulfonilo o alcoxi, mientras que m es 0 a 3. En una realización particular, R₃ es halógeno (por ejemplo F), carboxilo, o alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo), alcoxycarbonilo (por ejemplo metoxycarbonilo) o carbamoilo (por ejemplo dimetilaminocarbonilo). En una realización particular, m es 0, es decir, R₃ está ausente. En otra realización particular, m es 1-3.

En otra realización particular, los compuestos de la invención se representan mediante la fórmula general Ib:

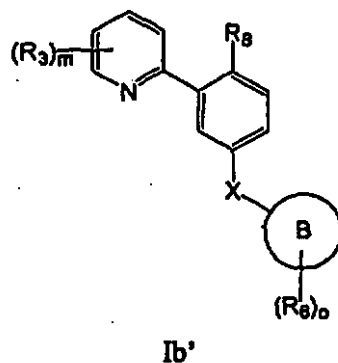


Ib

25

en la que X, R₁, R₃ y m son como se definen aquí, y R₈ es halógeno. En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula general Ib, y X es NR₄CO. En una realización adicional, los compuestos tienen la fórmula Ib, y R₃ es H o metilo.

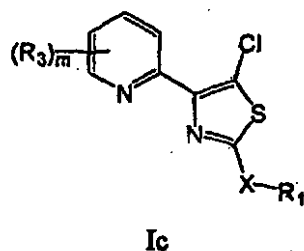
En otra realización particular, los compuestos de la invención se representan mediante la fórmula general Ib':



5

en la que X, R₃, R₆, m y o son como se definen aquí; R₈ es un halógeno; y el anillo B es un carbociclo o un heterociclo. En una realización particular, R₈ es Cl. En una realización particular, B es fenilo o piridilo. En una realización particular, X es NR₄C(O), y R₄ es como se define aquí.

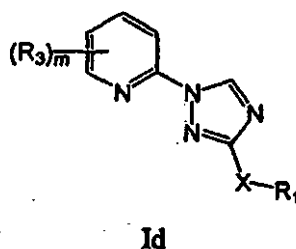
En otra realización particular, los compuestos de la invención tienen la fórmula general Ic:



10

en la que X, R₁, R₃ y m son como se definen aquí. En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula general Ib, y X es NR₄CO. En una realización adicional, los compuestos son de la fórmula Ic, y R₃ es H o metilo y m es 0 ó 1.

En otra realización particular, los compuestos de la invención tienen la fórmula general Id:

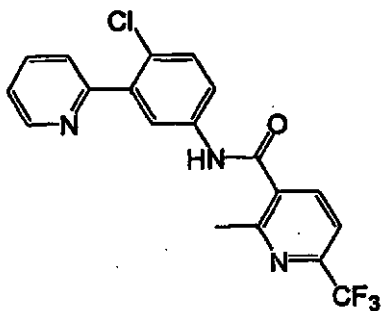


15

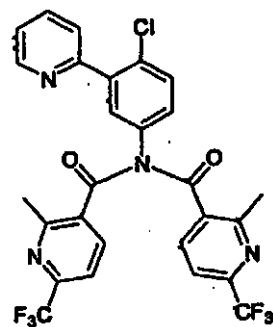
en la que X, R₁, R₃ y m son como se definen aquí. En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula general Ib, y X es NR₄CO. En una realización adicional, los compuestos son de la fórmula Id, y R₃ es H, Cl o trifluorometilo, y m es 0 ó 1.

Los compuestos particulares de la invención incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

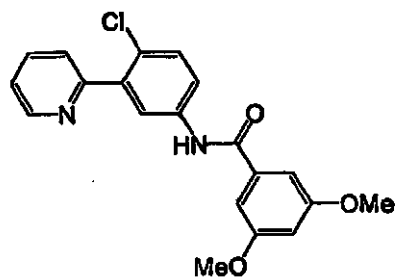
1



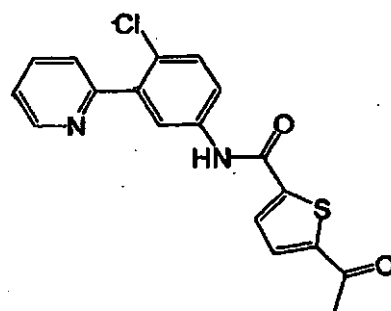
2



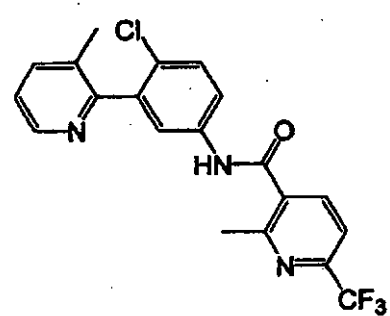
3



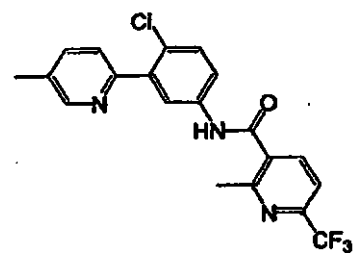
4



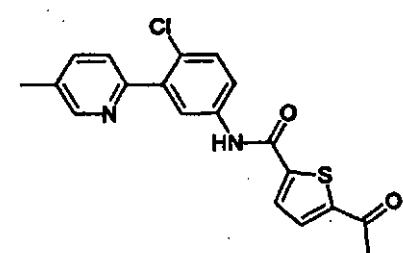
5



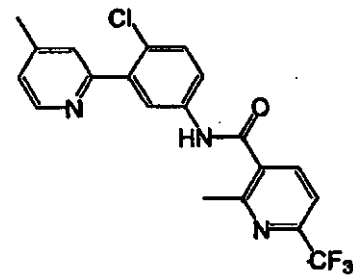
6



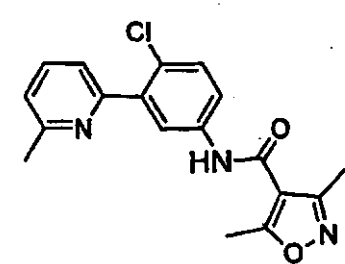
7



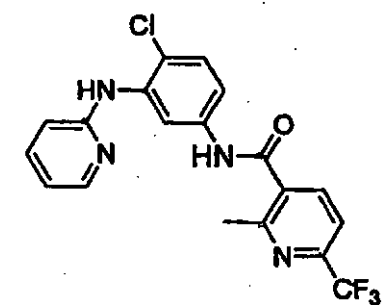
8



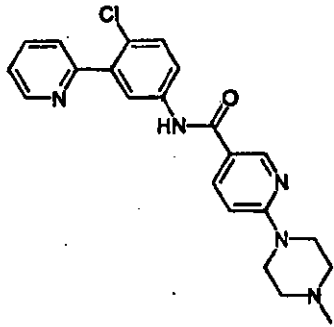
9



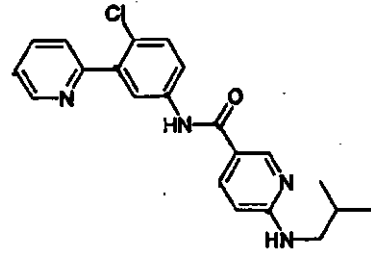
10



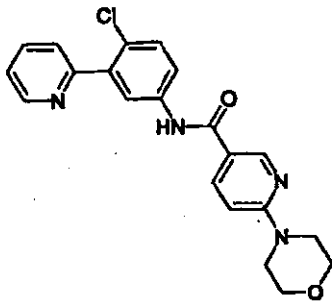
11



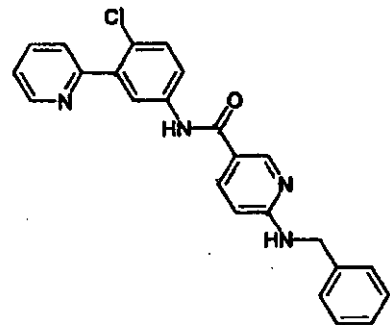
12



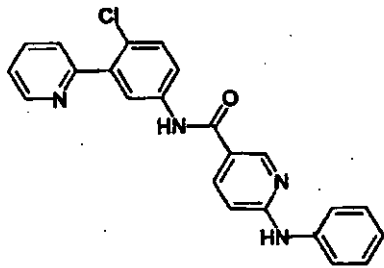
13



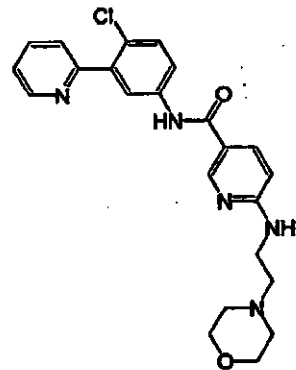
14



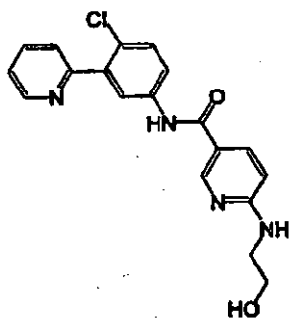
15



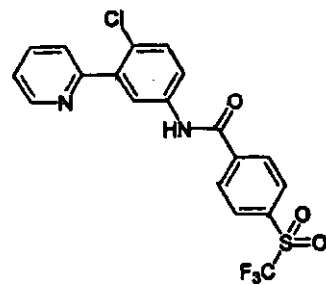
16



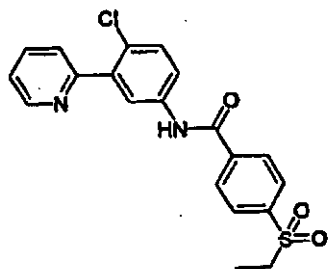
17



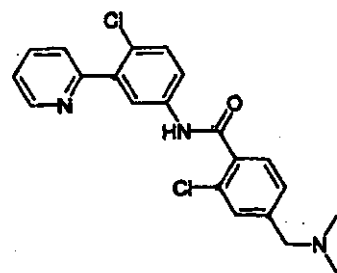
18



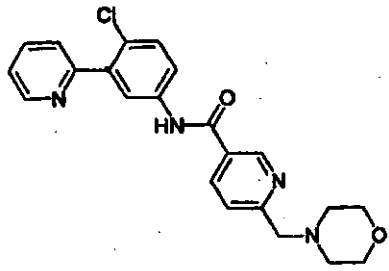
19



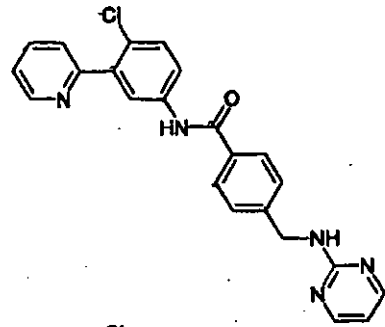
20



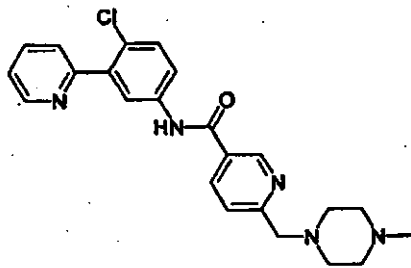
21



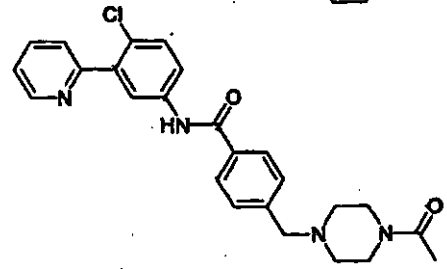
22



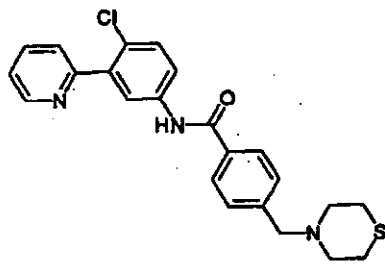
23



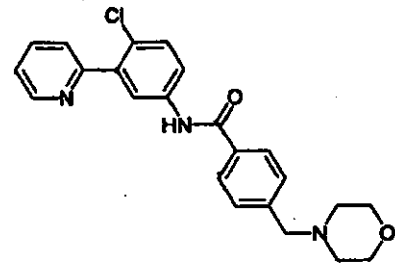
24



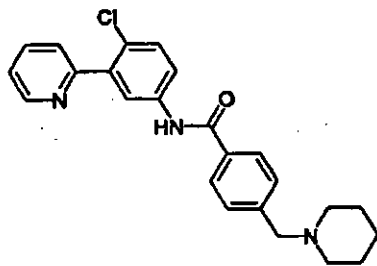
25



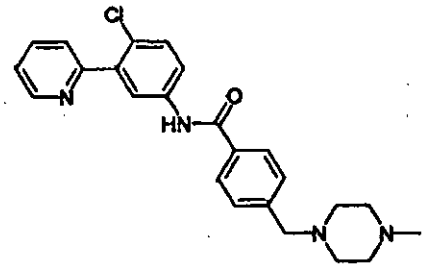
26



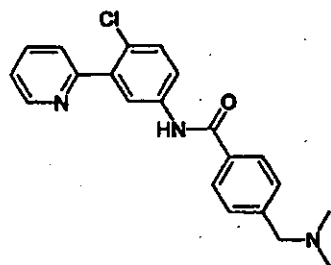
27



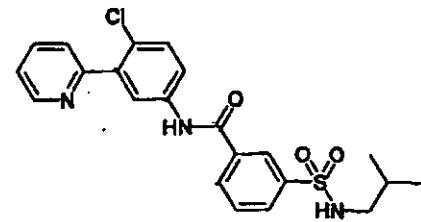
28



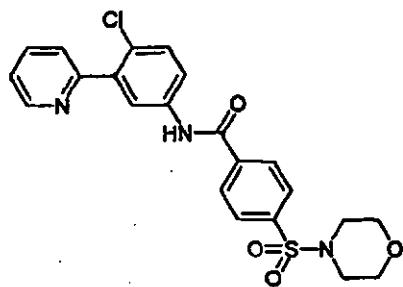
29



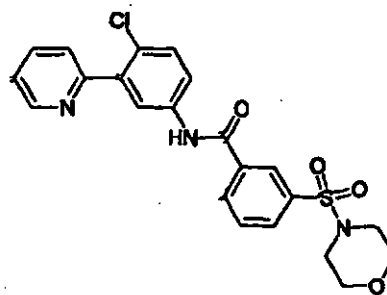
30



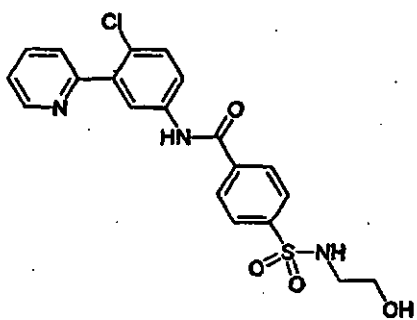
31



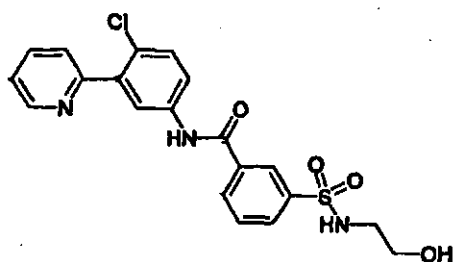
32



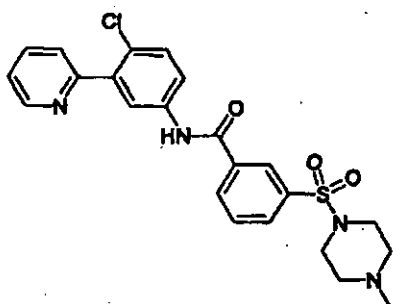
33



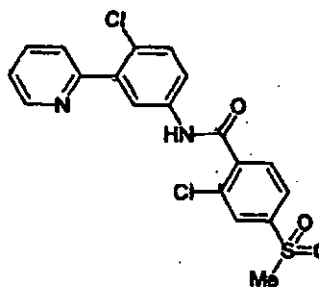
34



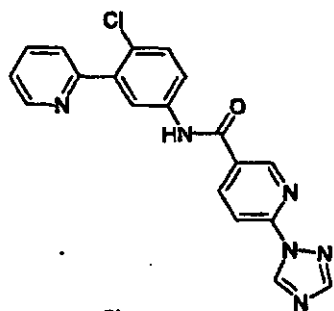
35



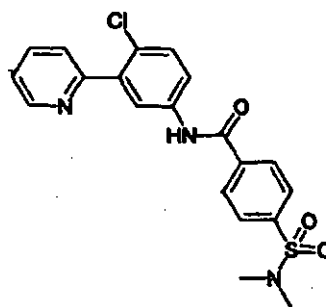
36



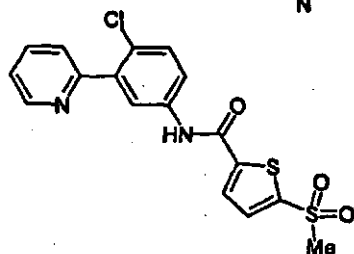
37



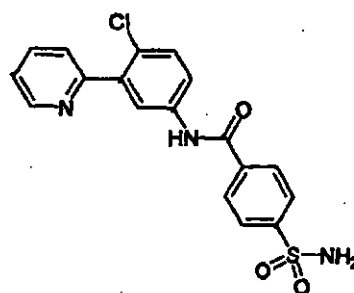
38



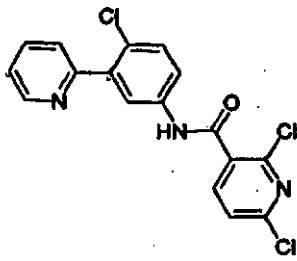
39



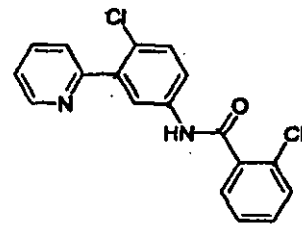
40



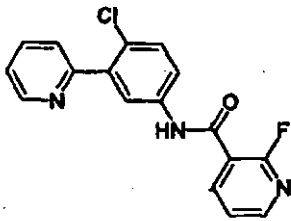
41



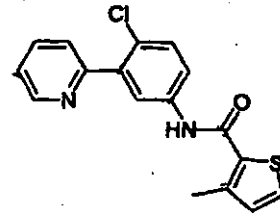
42



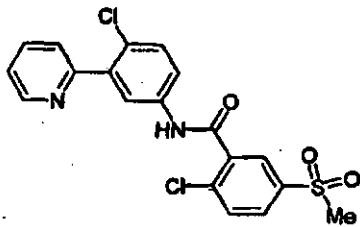
43



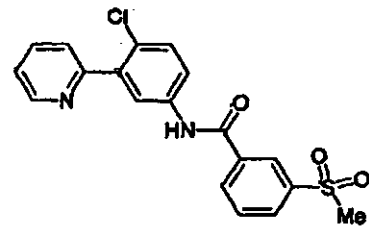
44



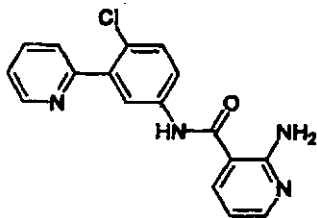
45



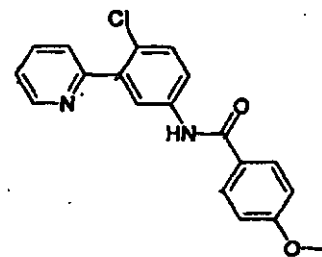
46



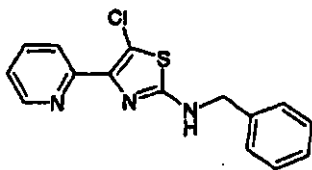
47



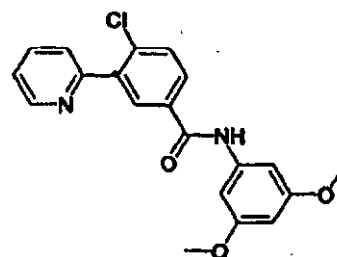
48



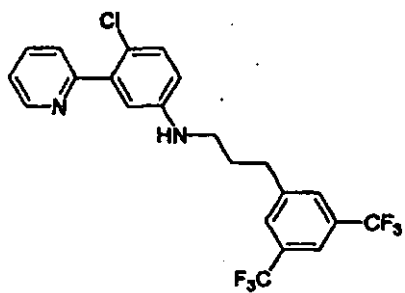
49



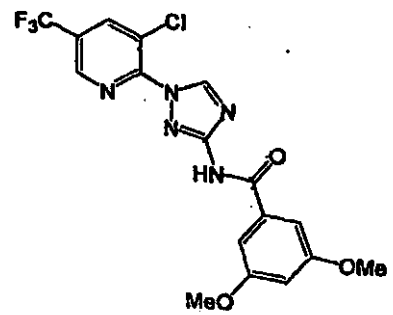
50



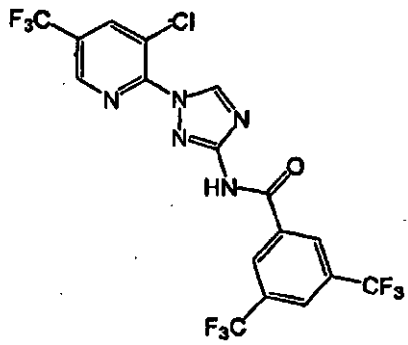
51



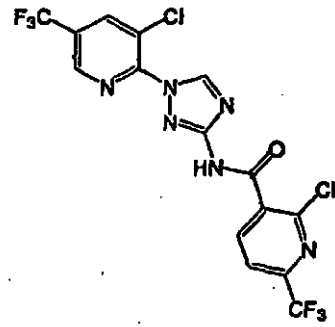
52



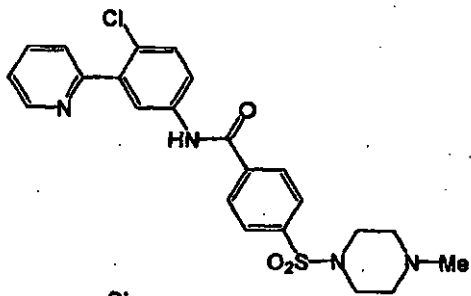
53



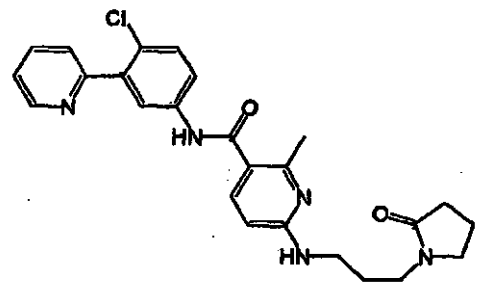
54



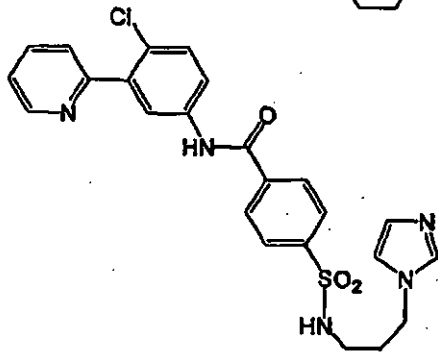
55



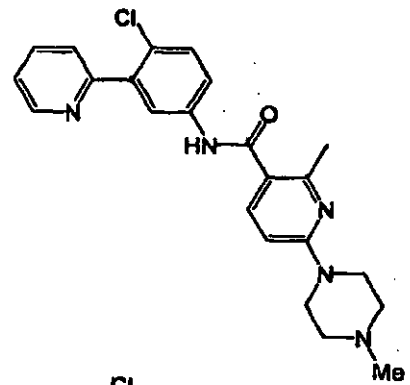
56



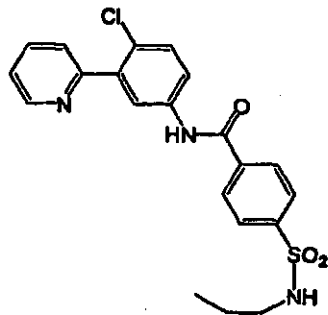
57



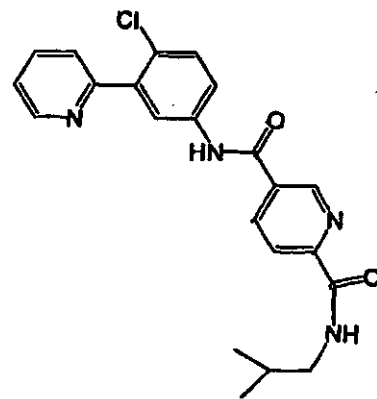
58



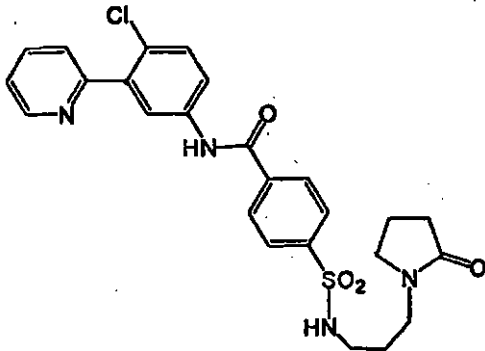
59



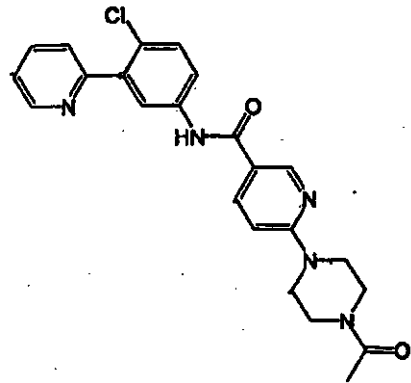
60



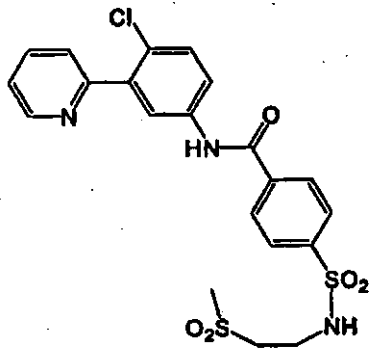
61



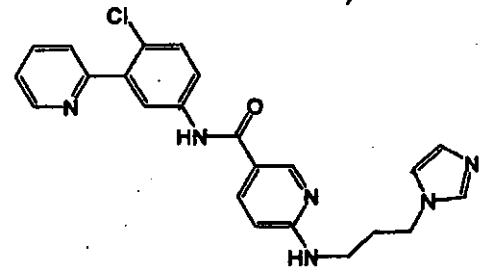
62



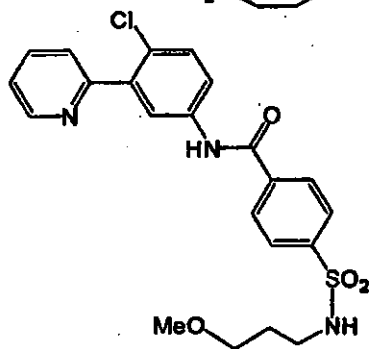
63



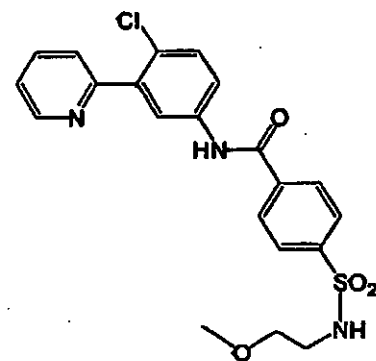
64



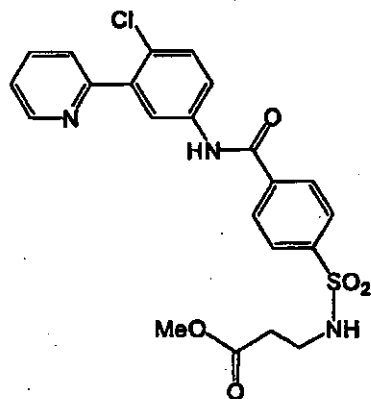
65



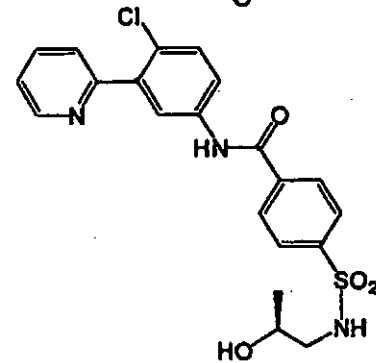
66



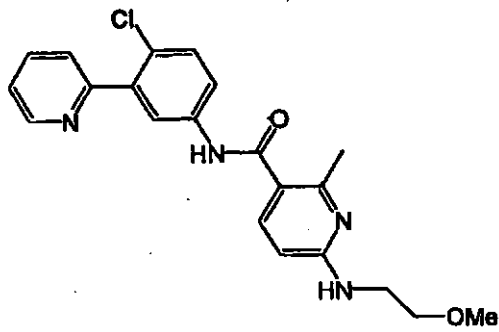
67



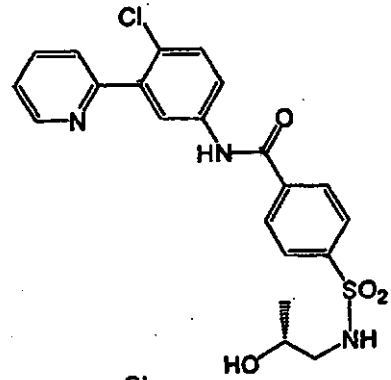
68



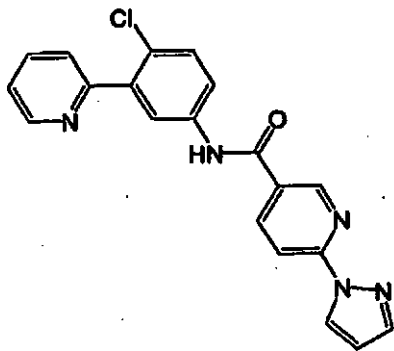
69



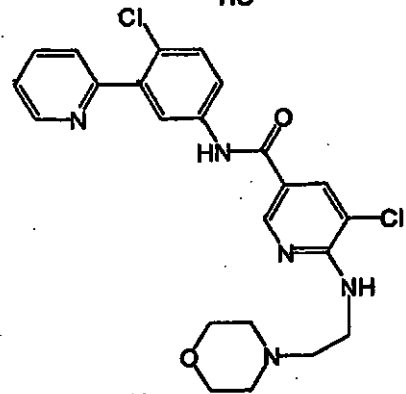
70



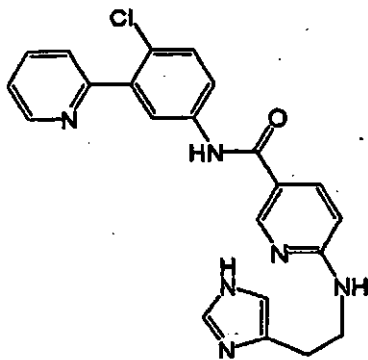
71



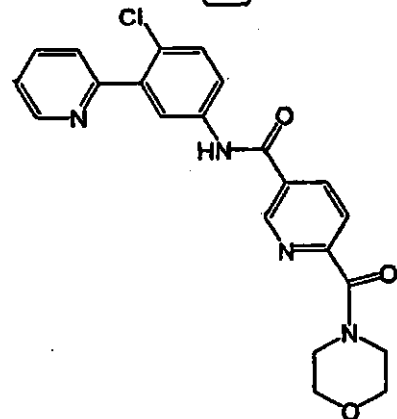
72



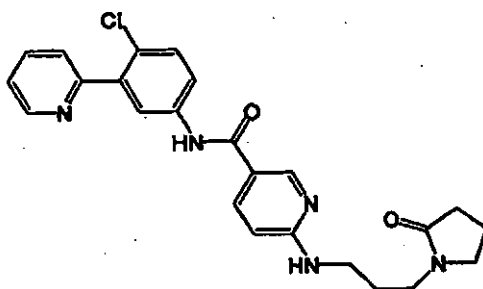
73



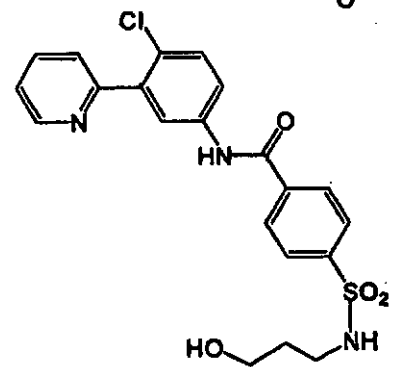
74



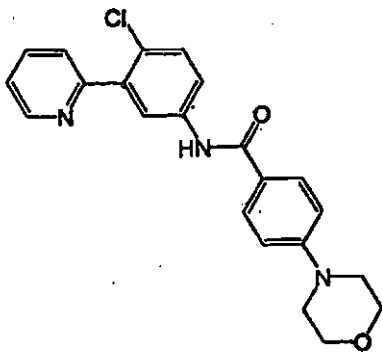
75



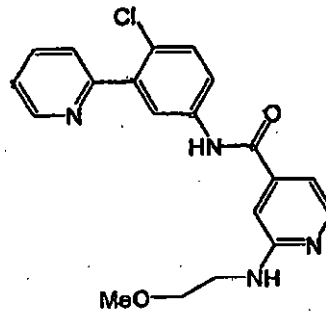
76



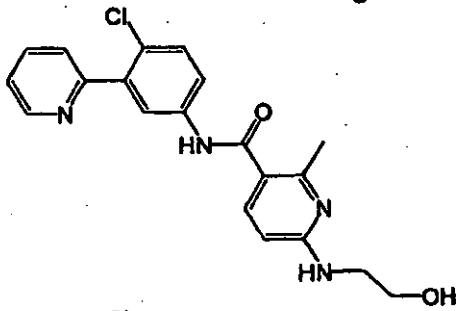
77



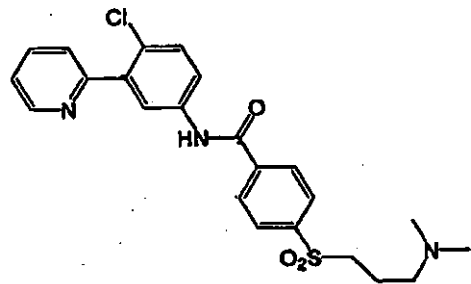
78



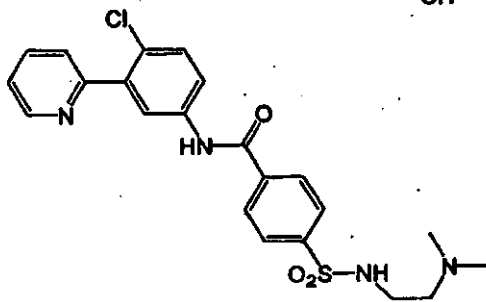
79



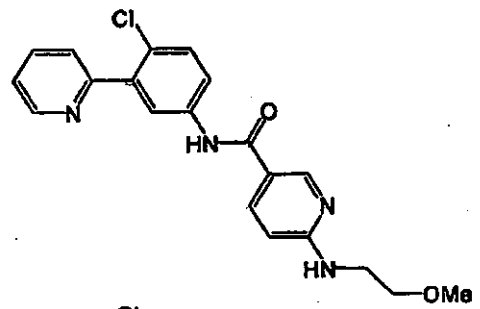
80



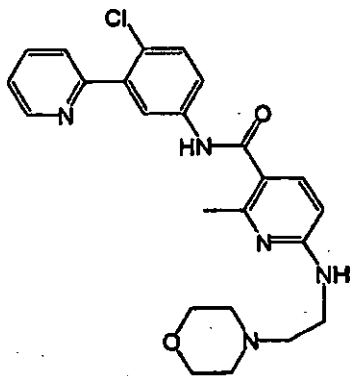
81



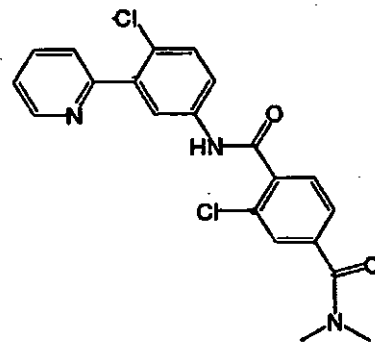
82



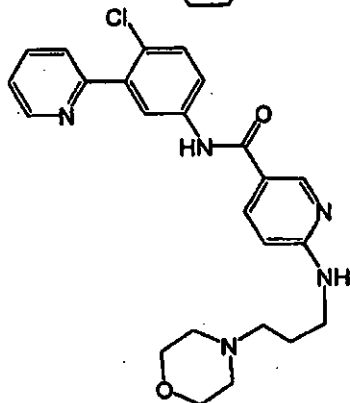
83



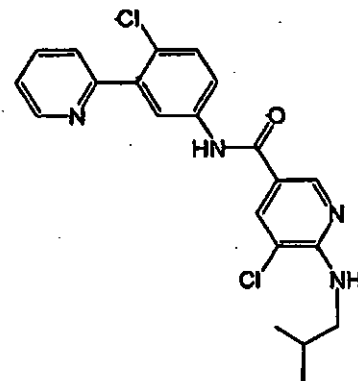
84

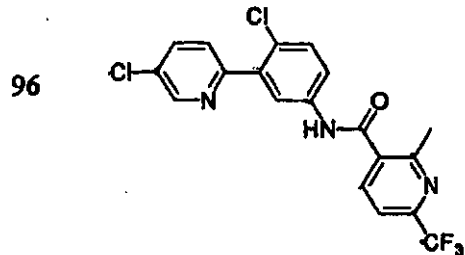
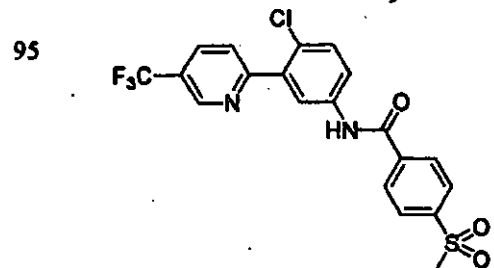
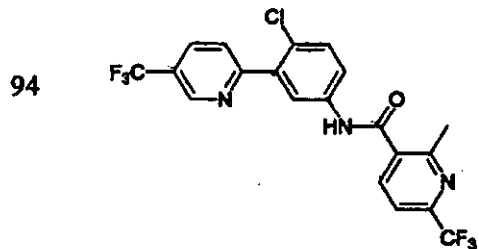
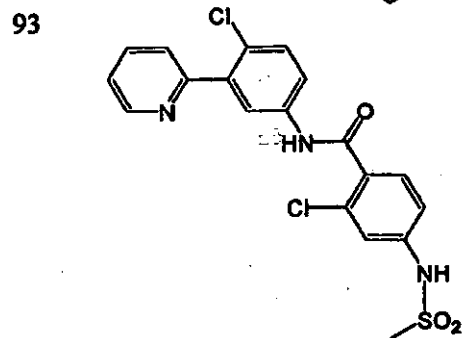
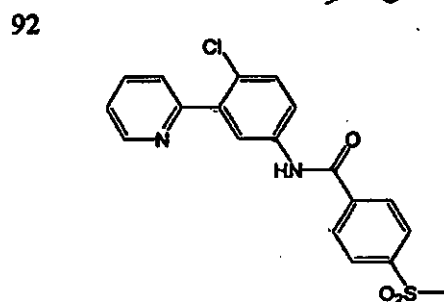
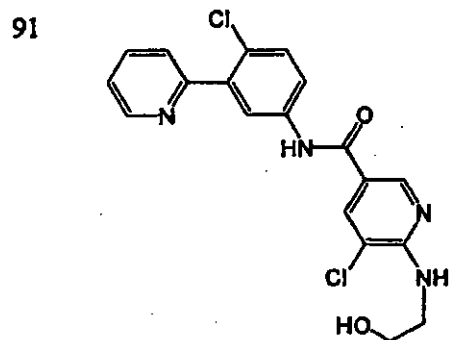
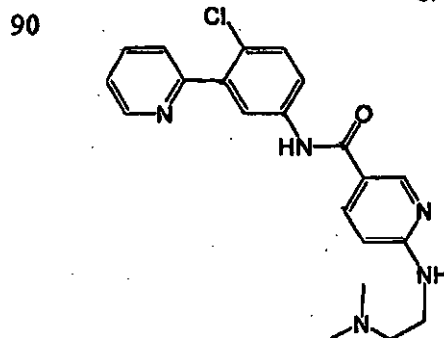
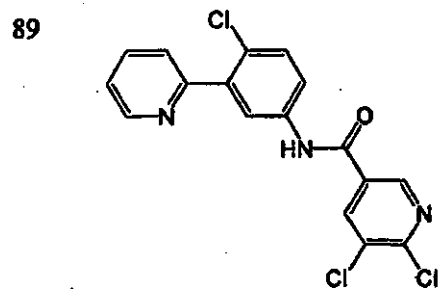
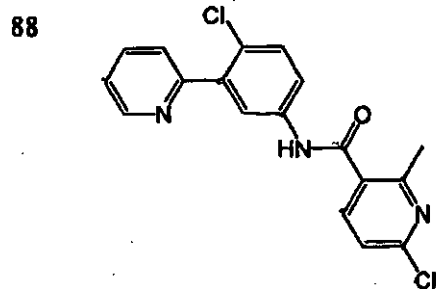
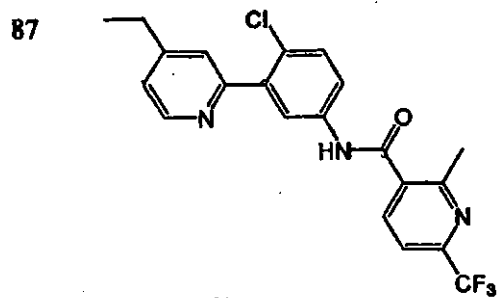


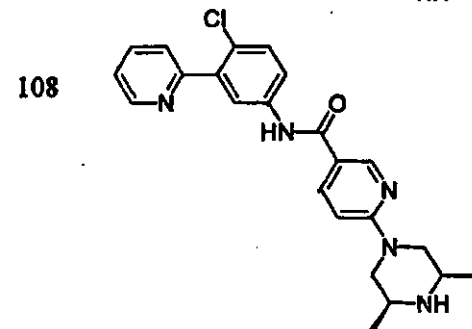
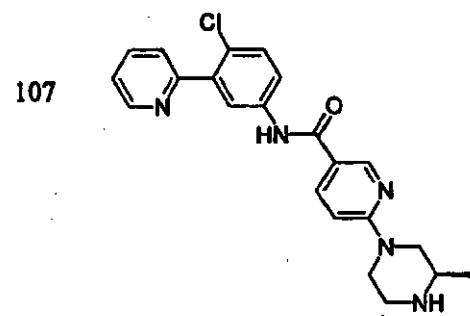
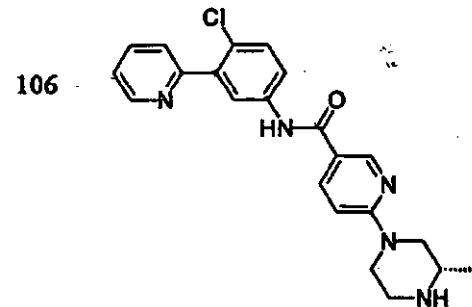
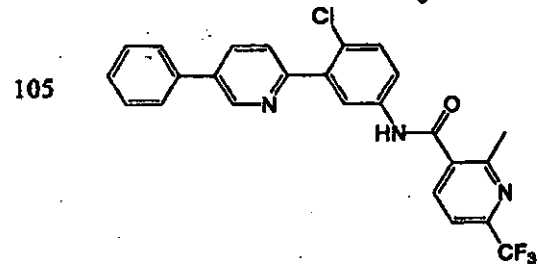
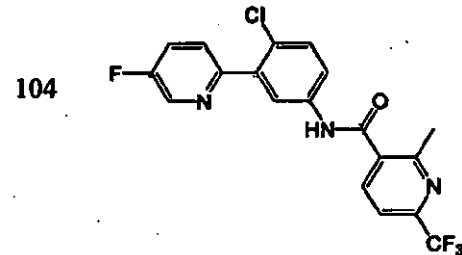
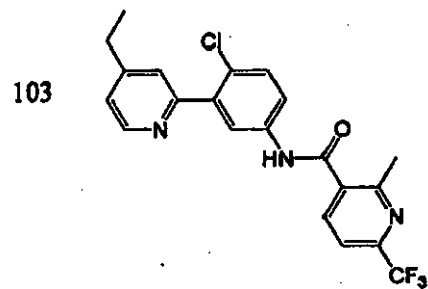
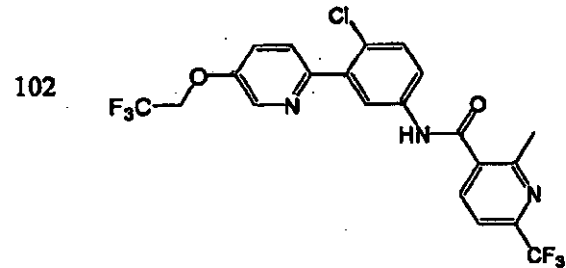
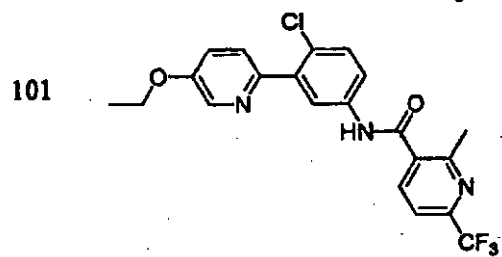
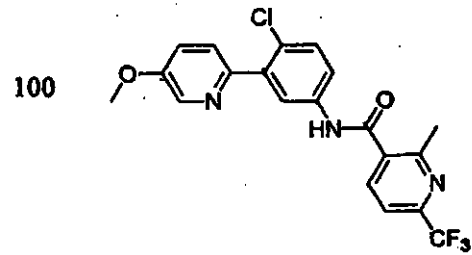
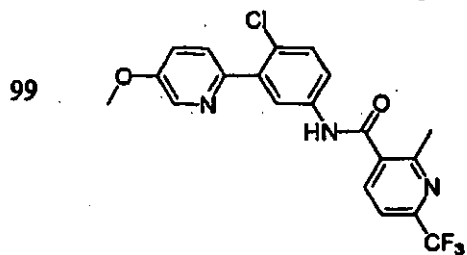
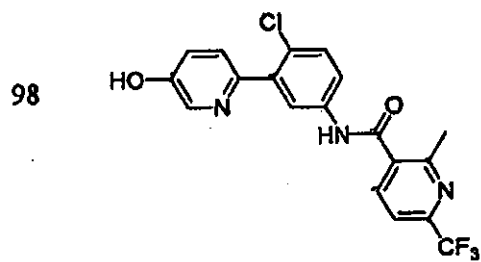
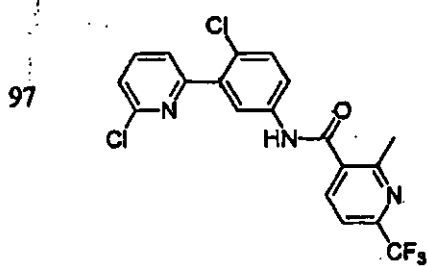
85

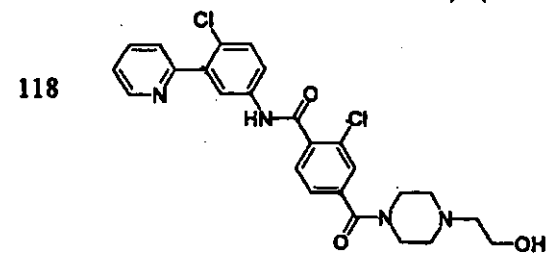
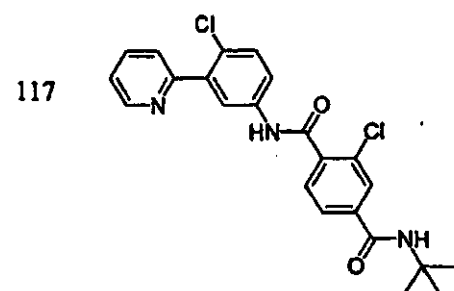
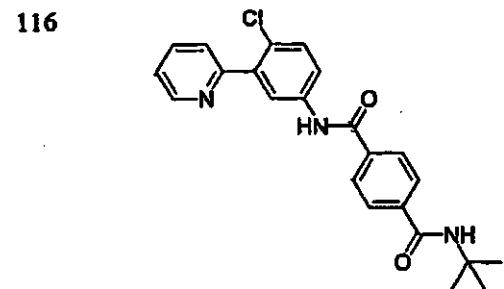
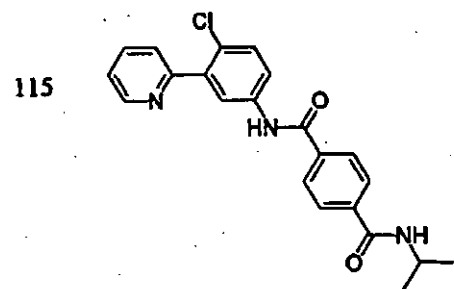
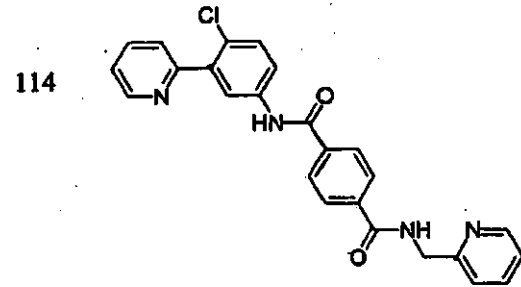
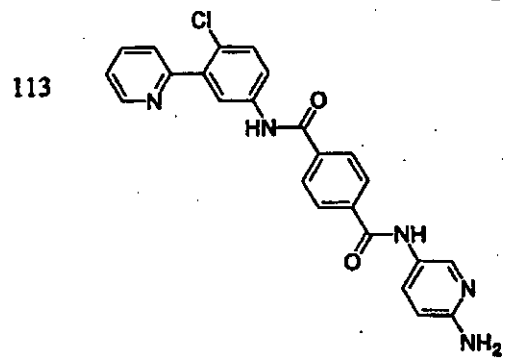
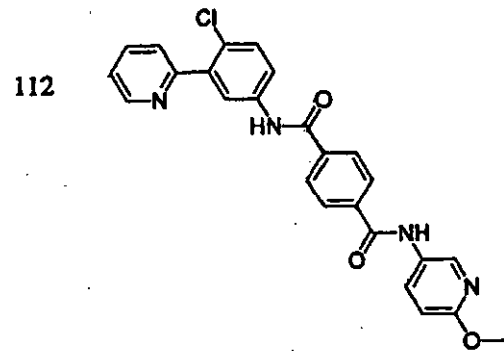
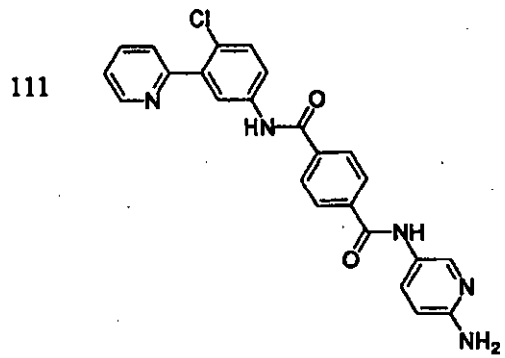
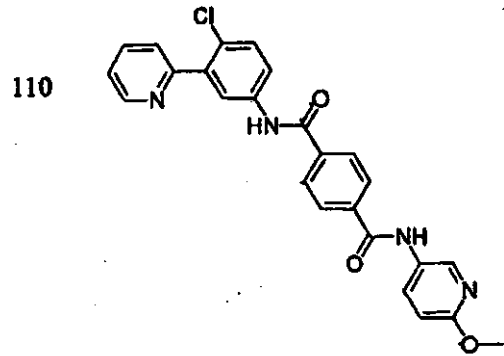
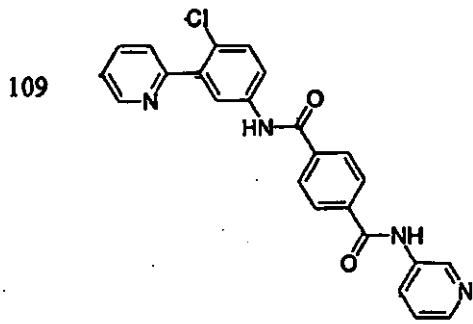


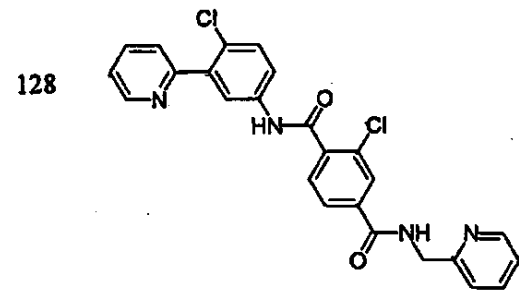
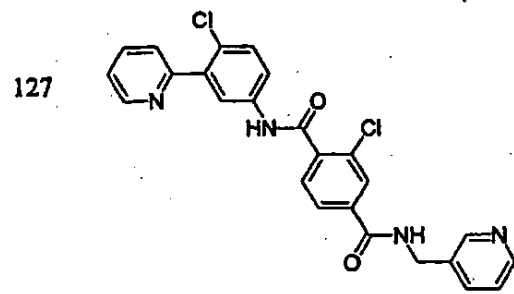
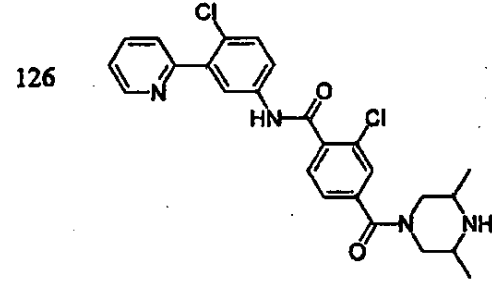
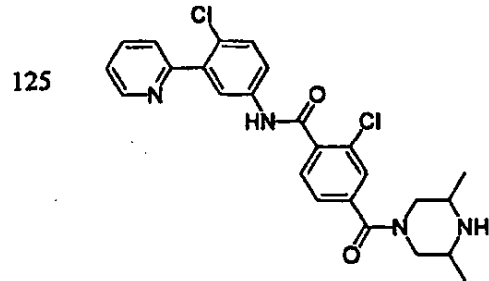
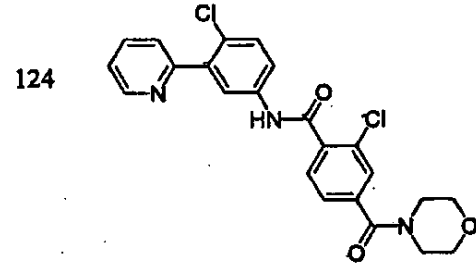
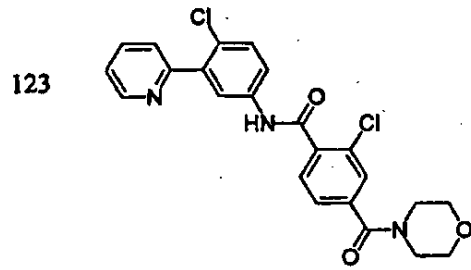
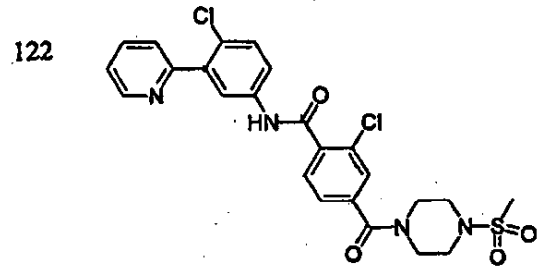
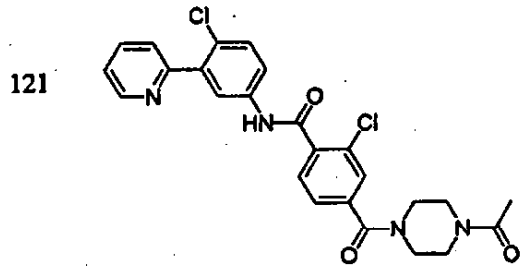
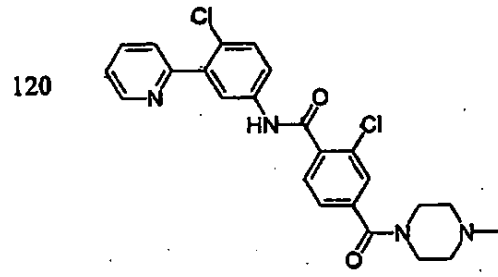
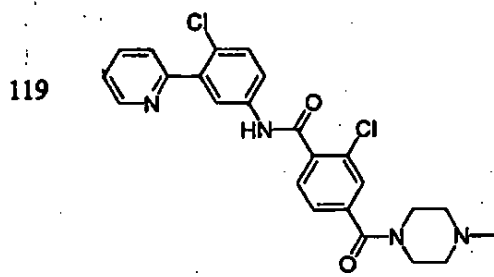
86

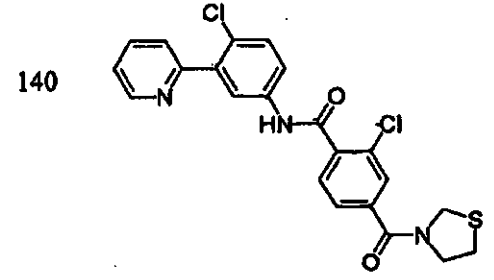
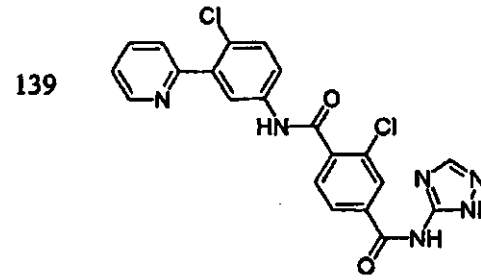
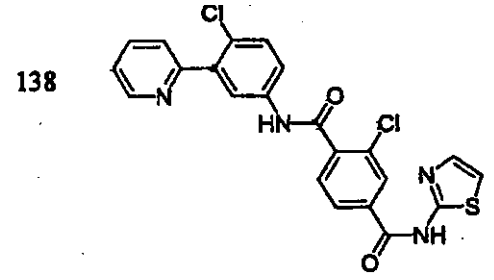
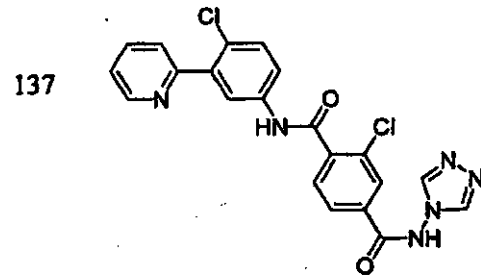
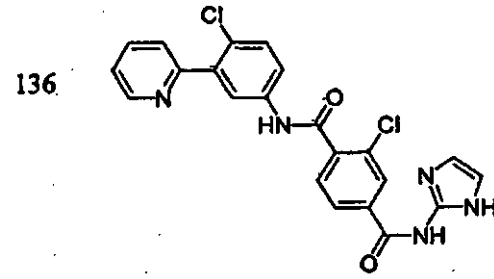
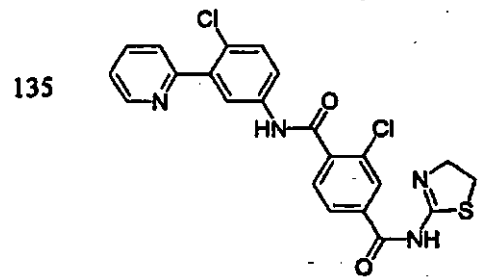
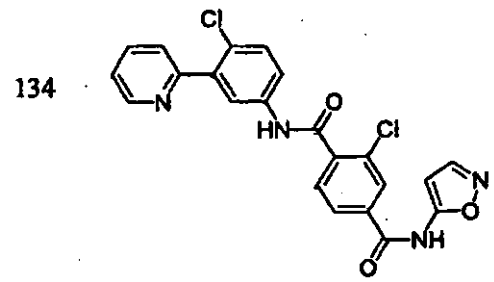
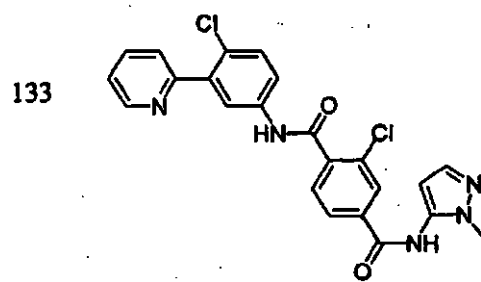
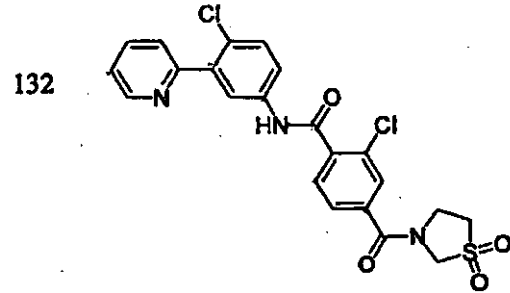
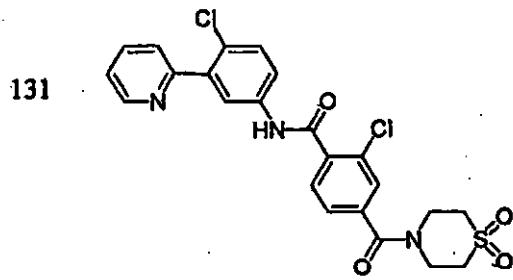
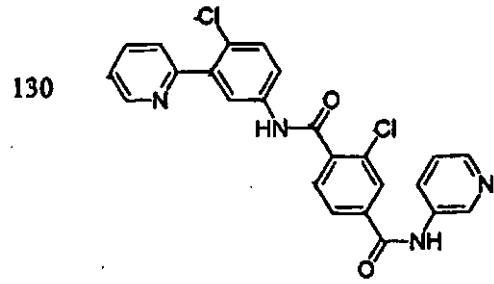
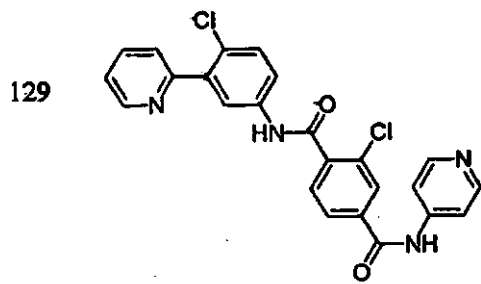


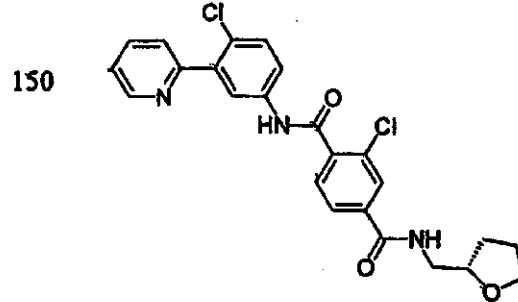
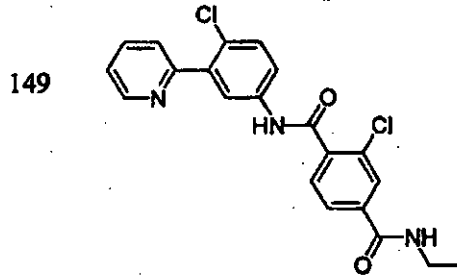
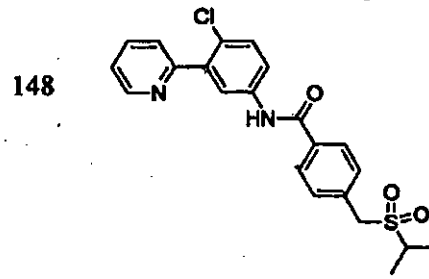
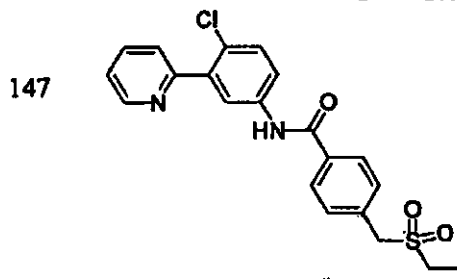
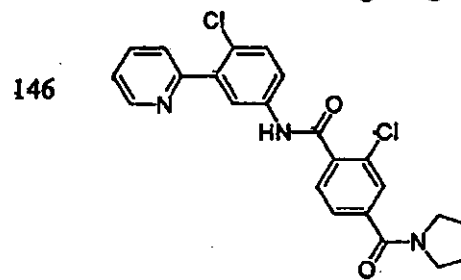
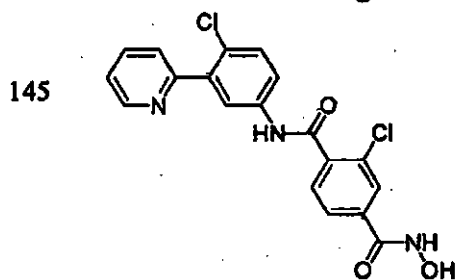
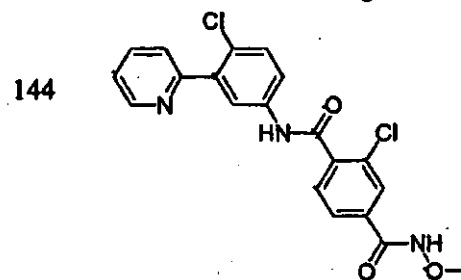
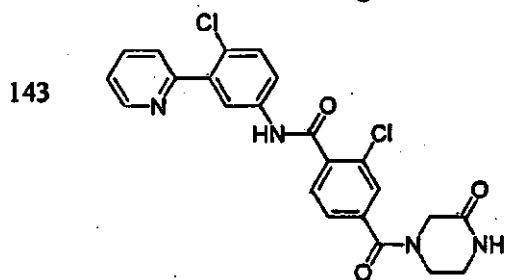
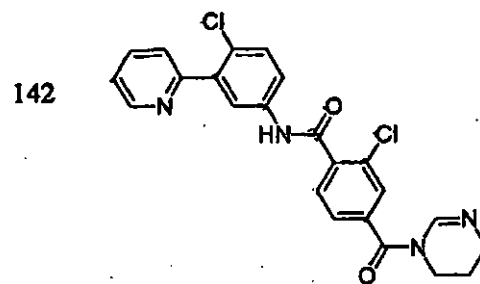
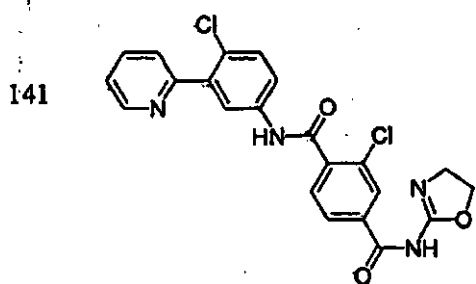


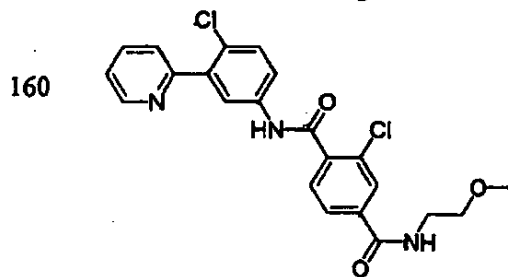
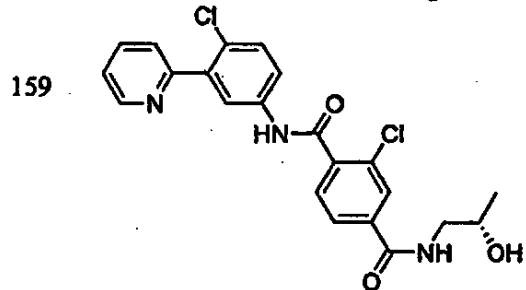
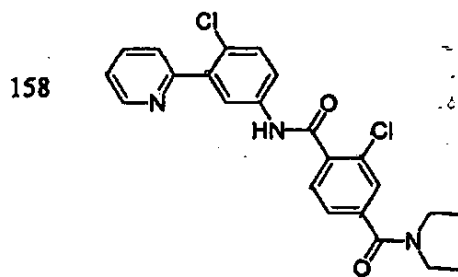
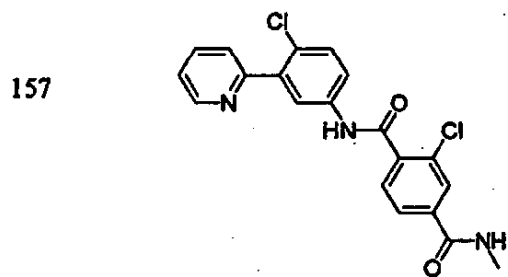
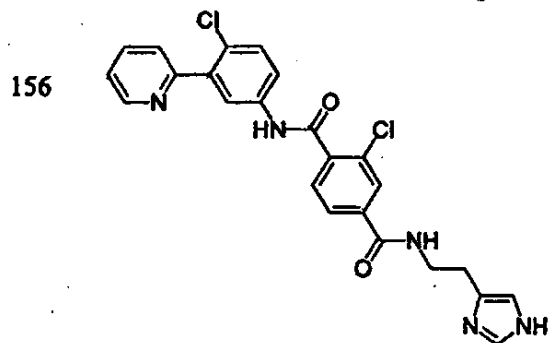
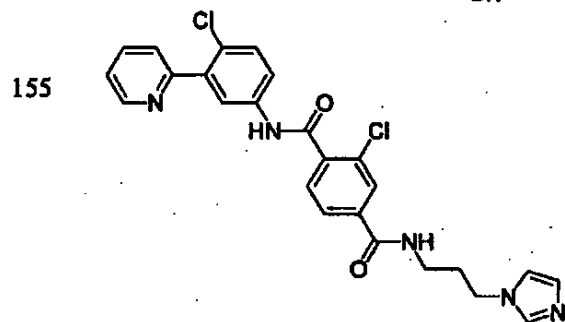
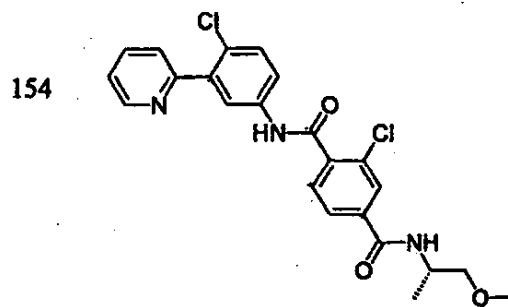
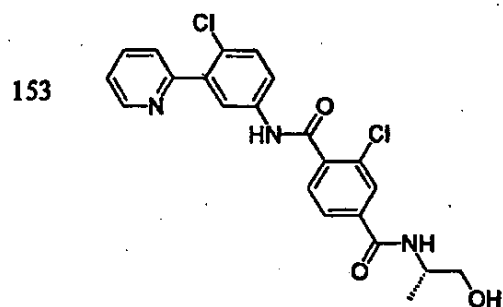
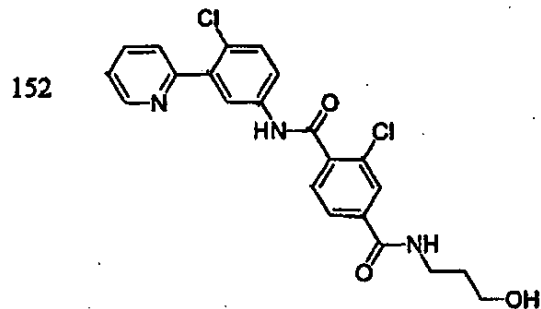
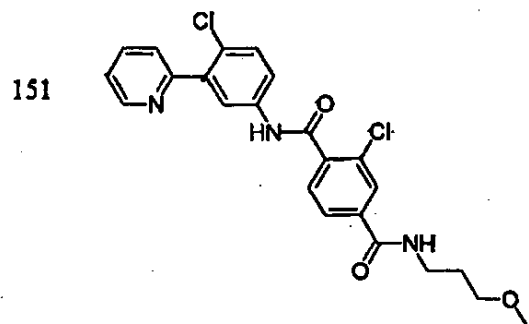


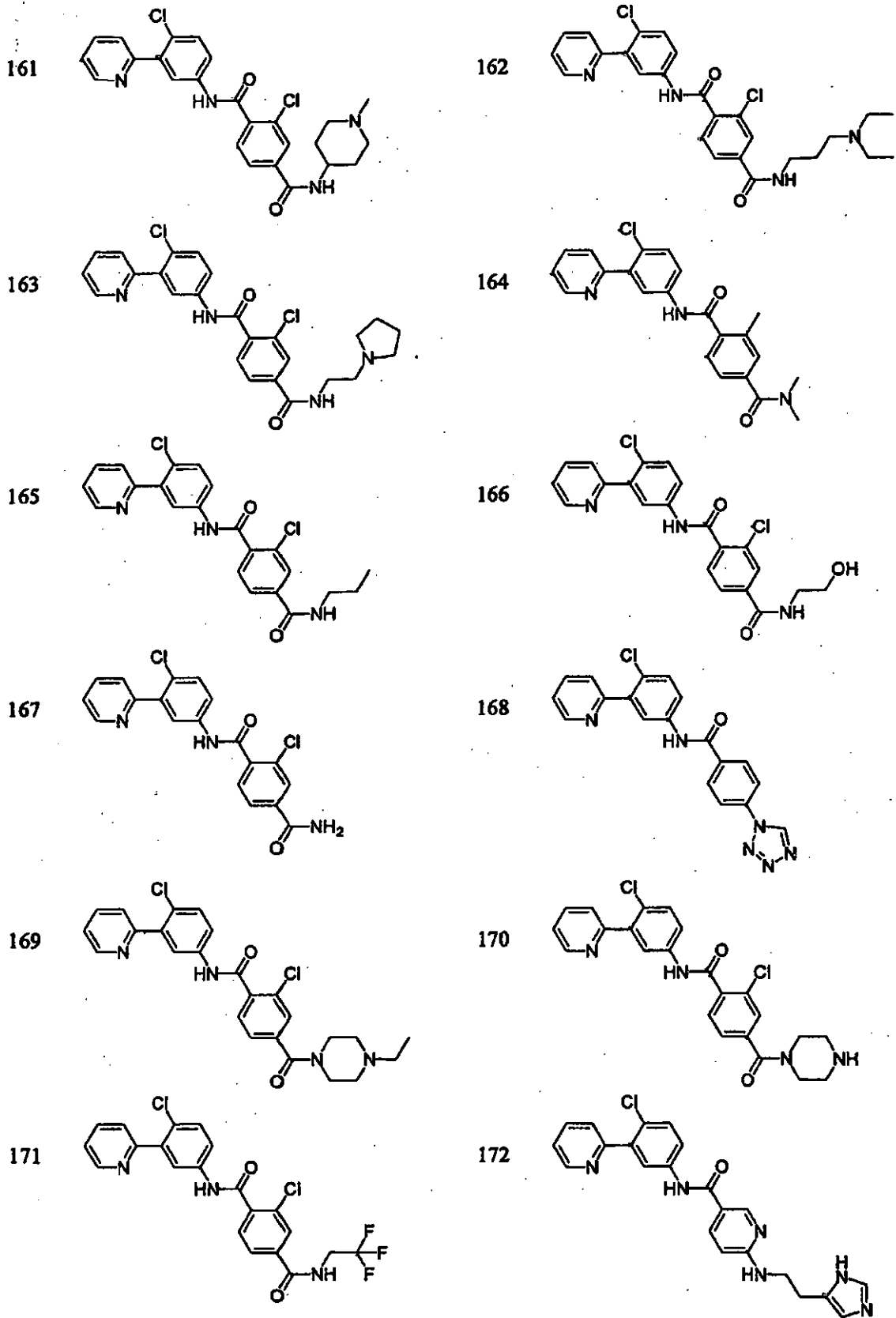


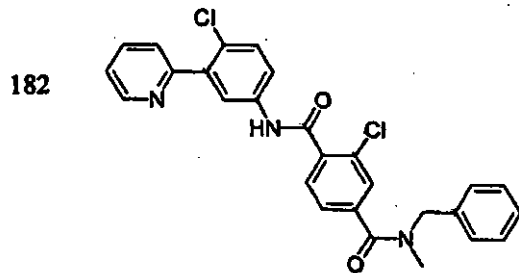
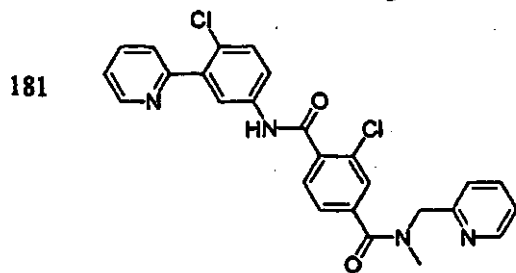
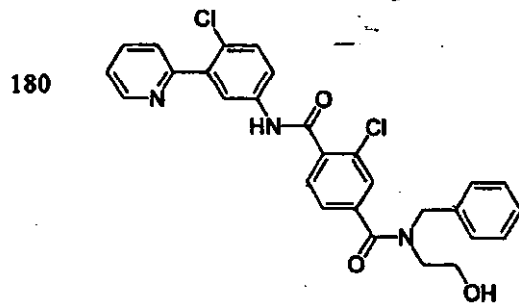
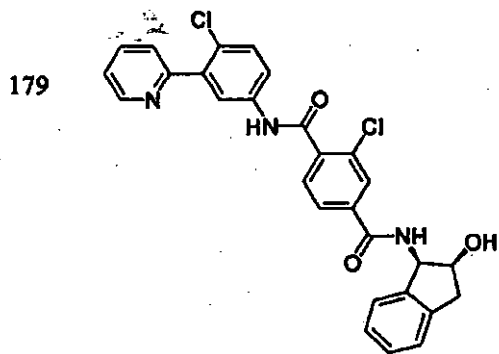
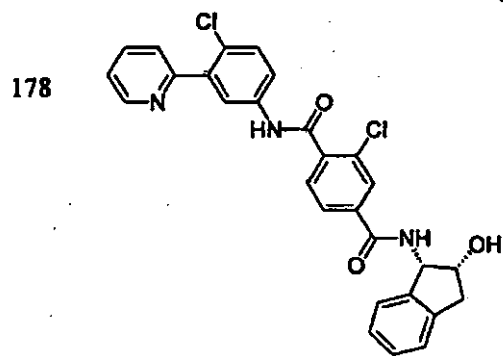
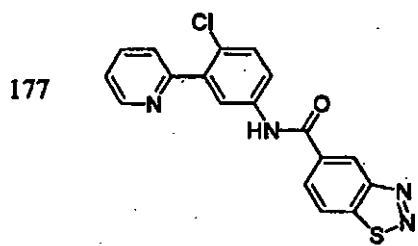
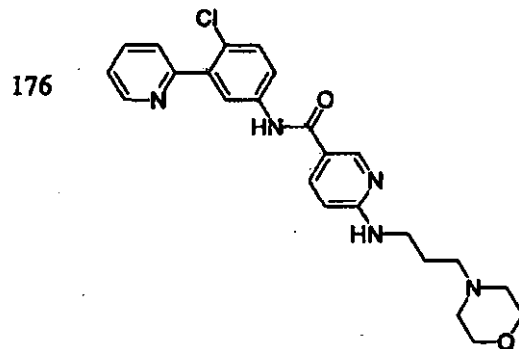
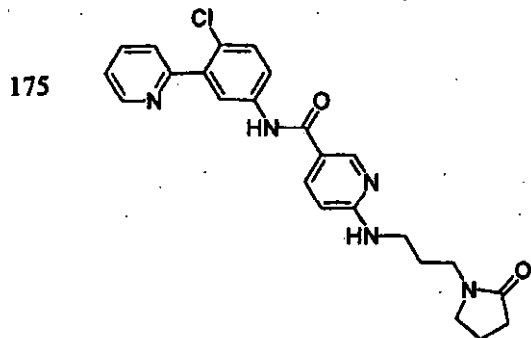
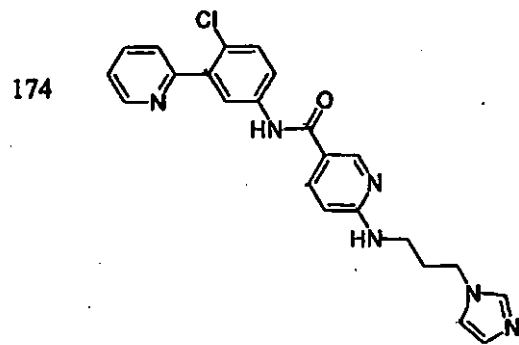
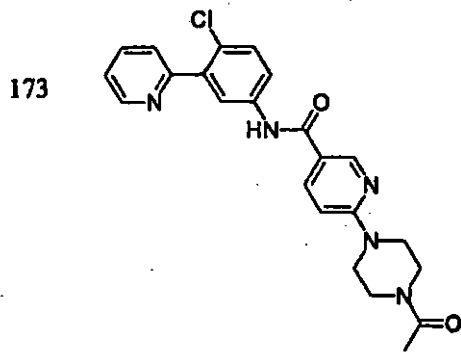


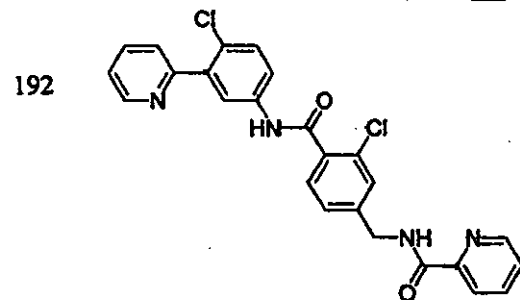
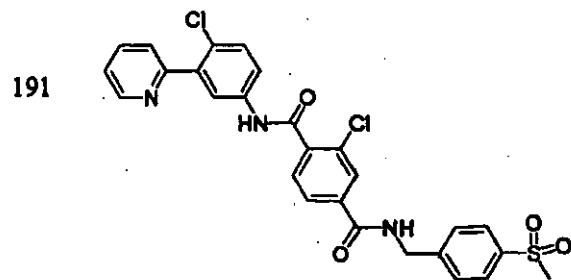
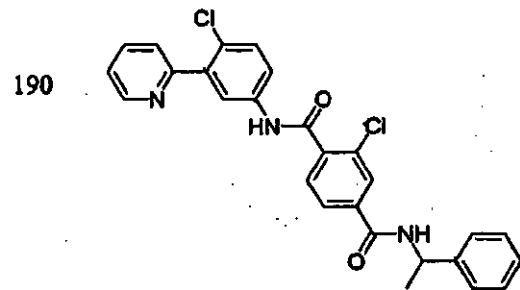
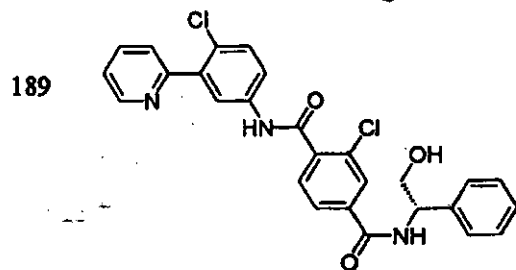
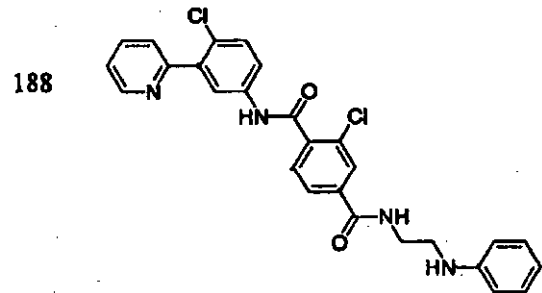
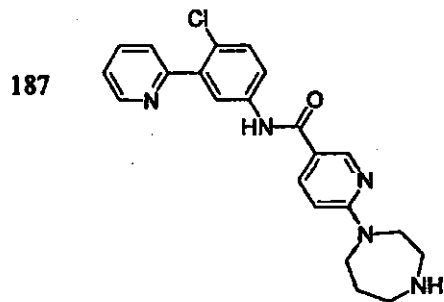
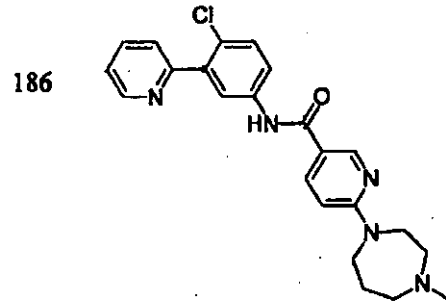
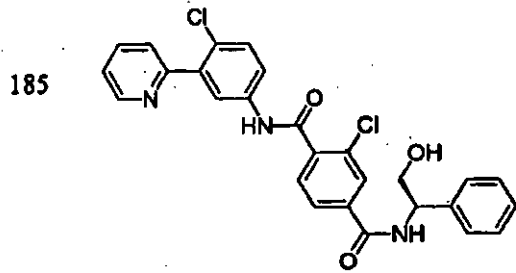
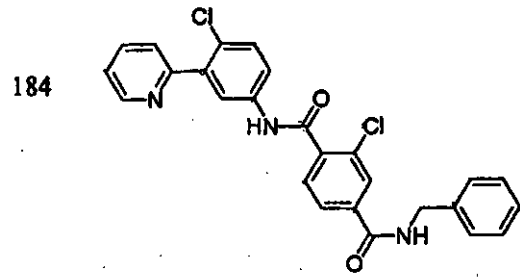
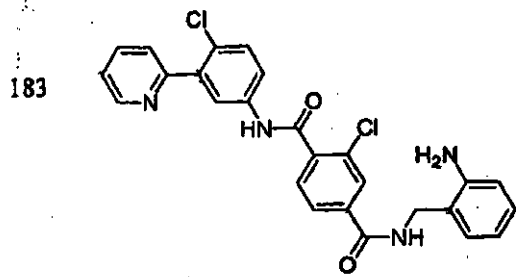


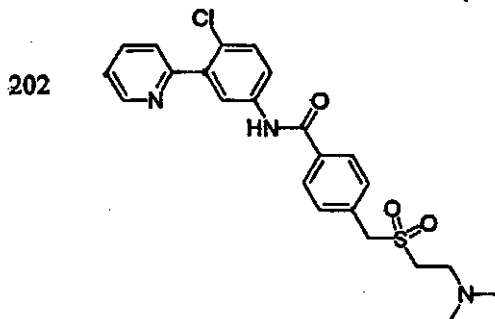
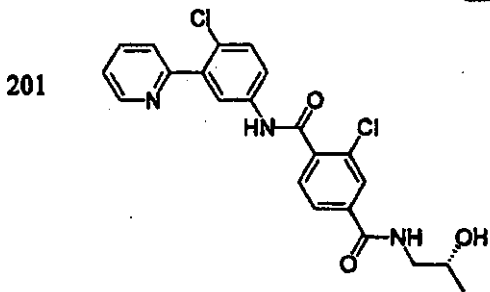
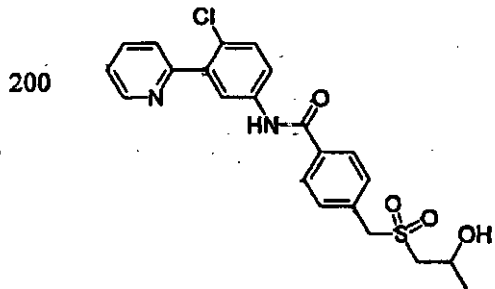
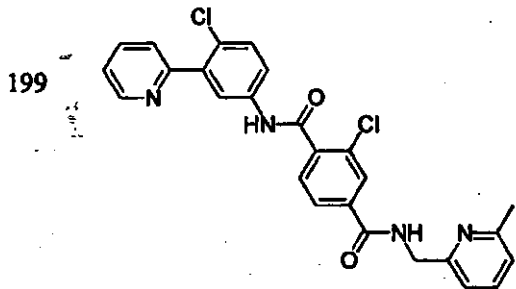
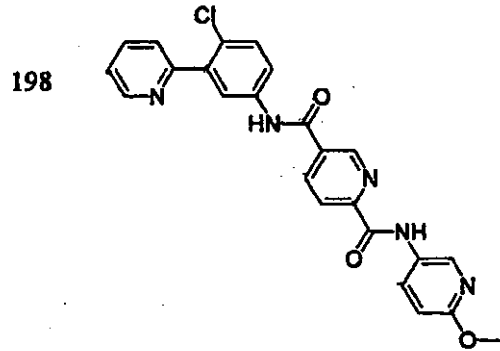
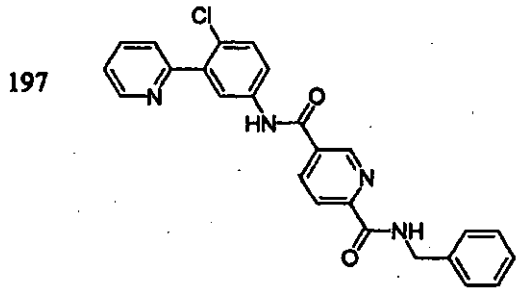
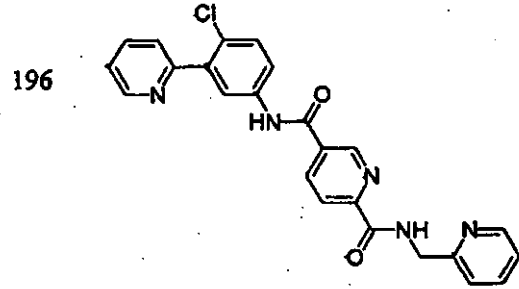
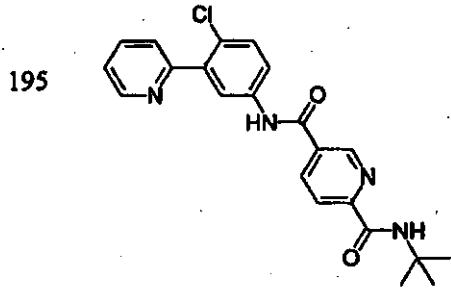
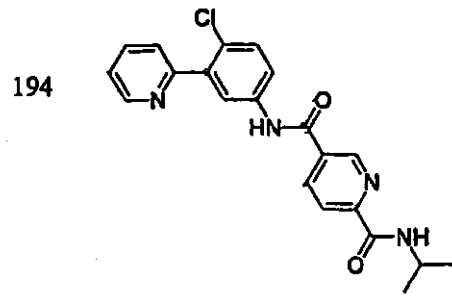
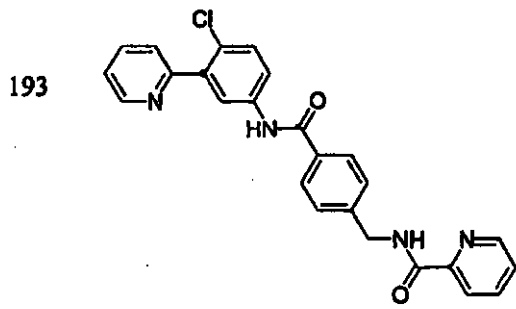


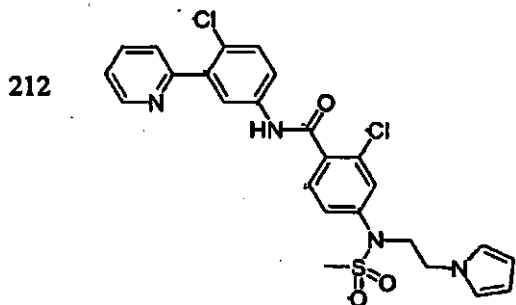
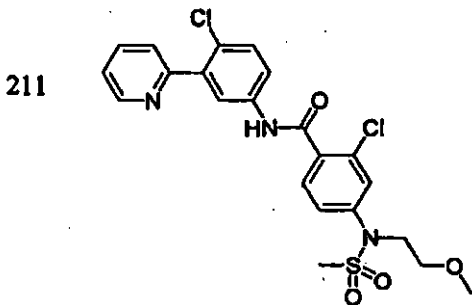
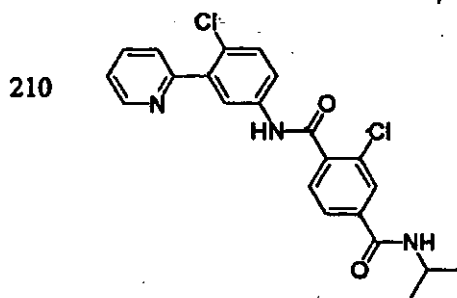
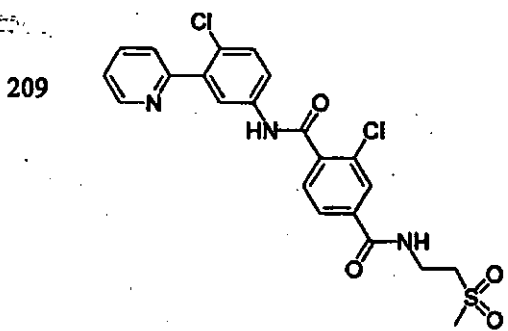
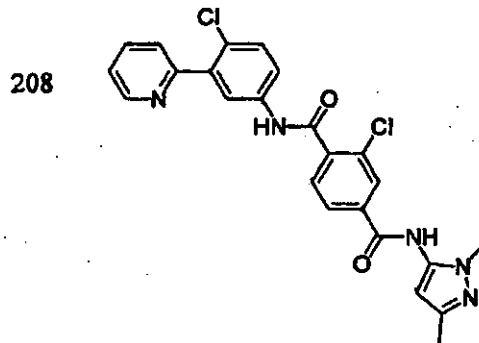
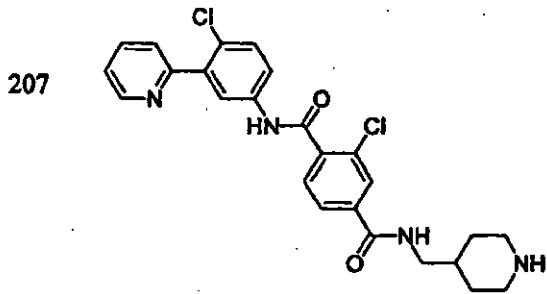
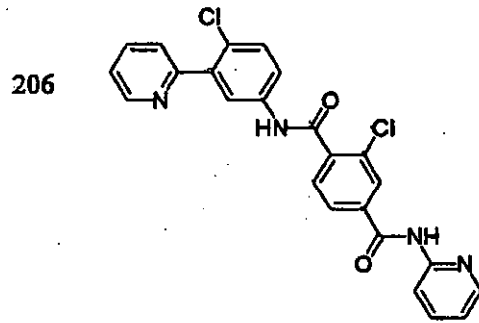
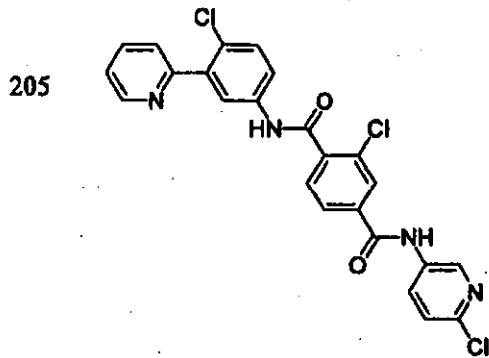
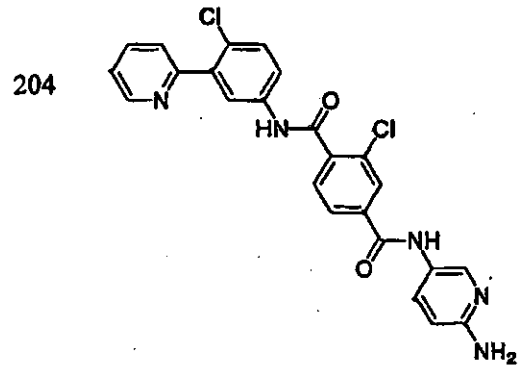
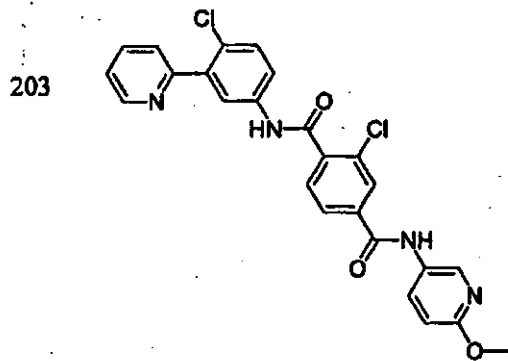


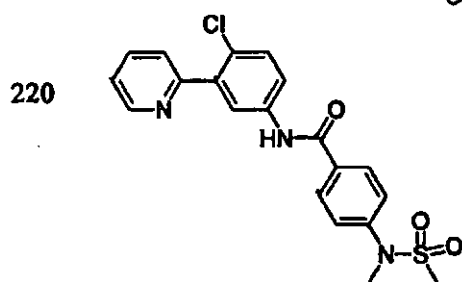
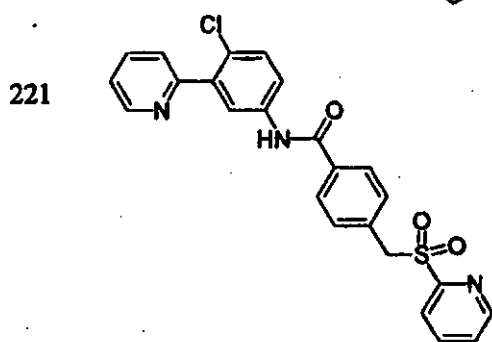
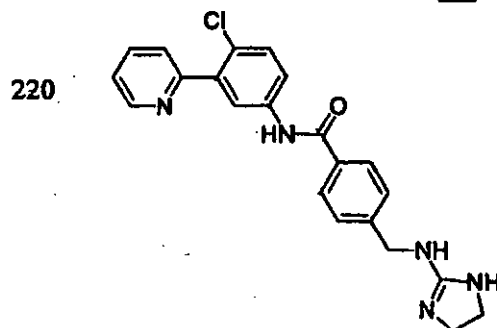
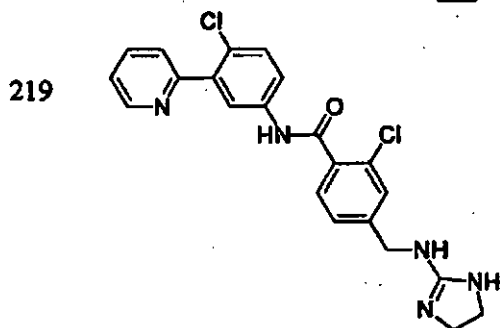
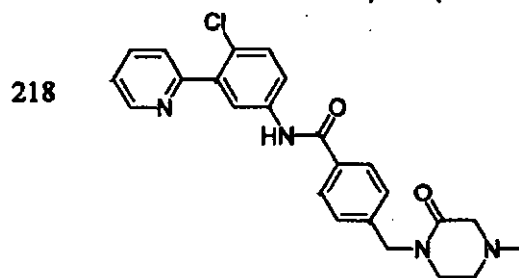
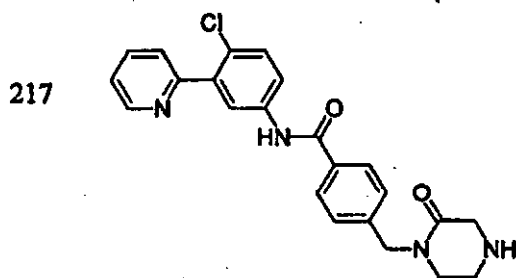
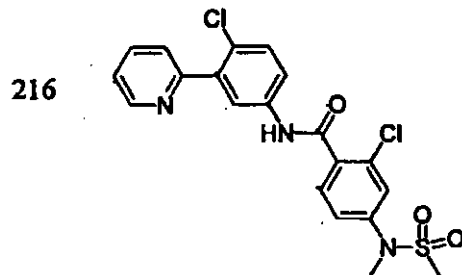
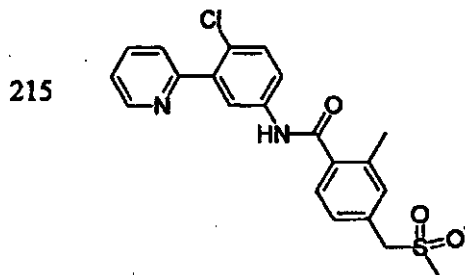
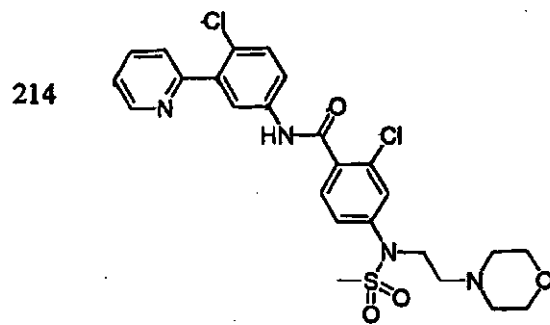
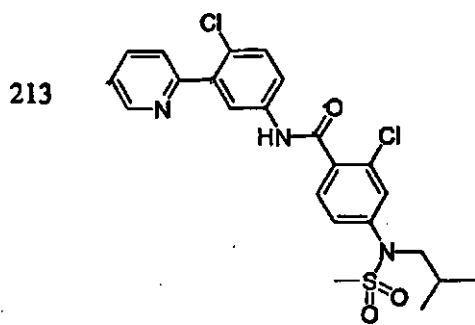


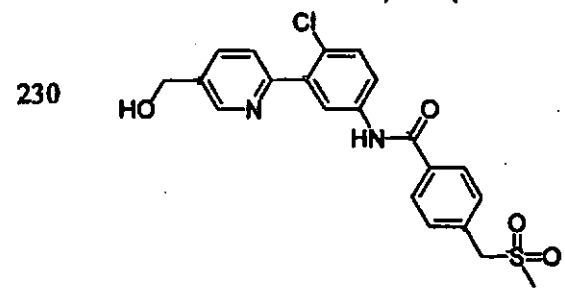
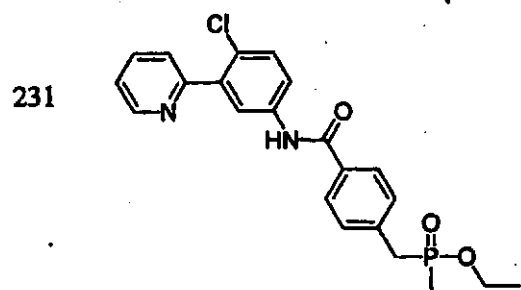
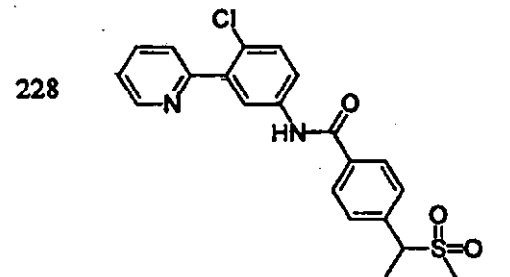
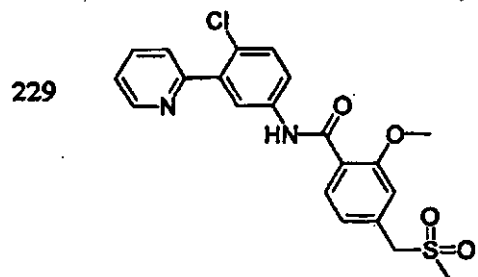
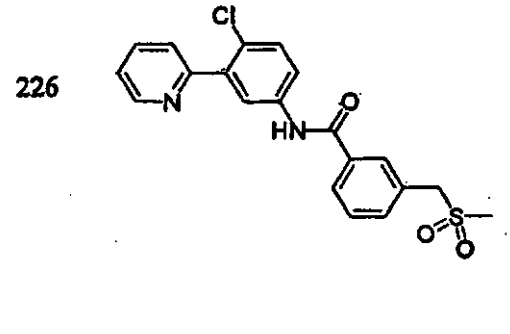
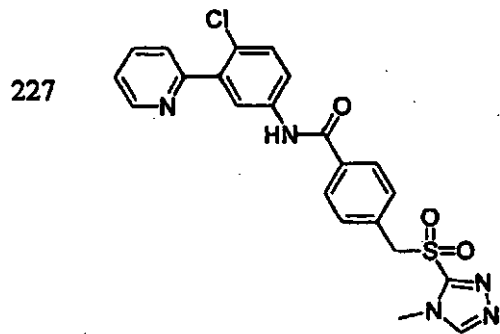
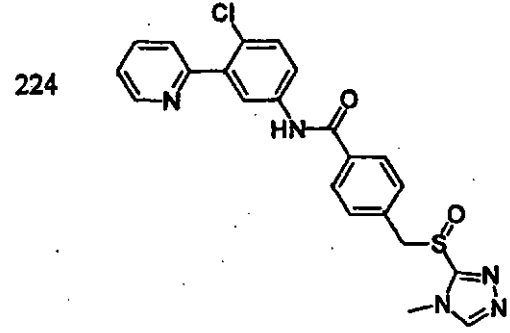
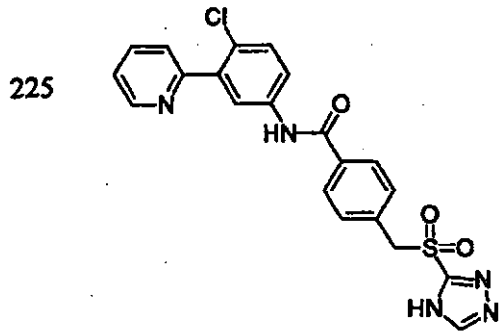
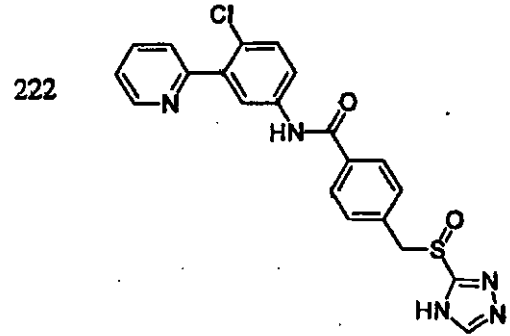
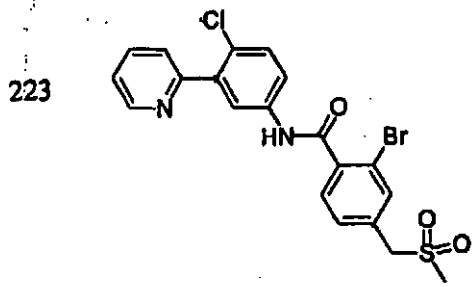


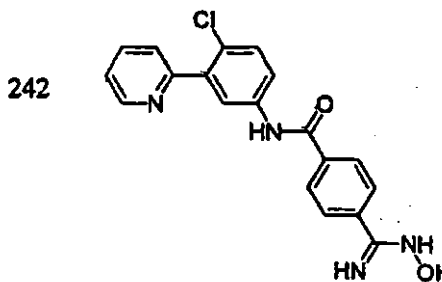
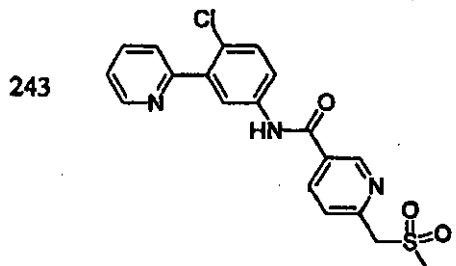
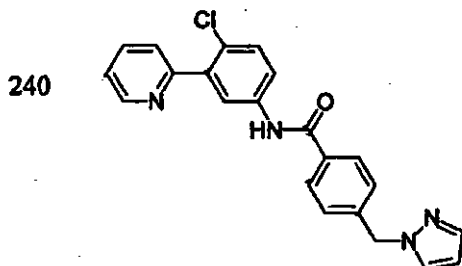
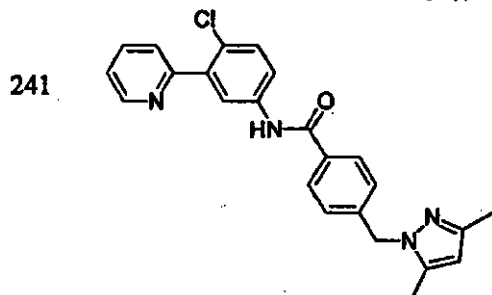
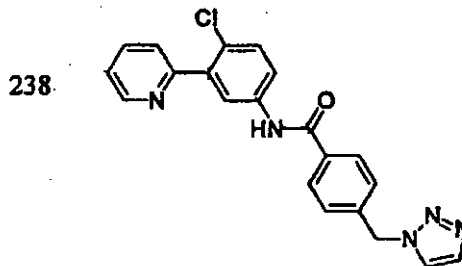
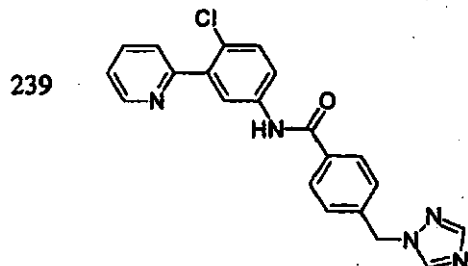
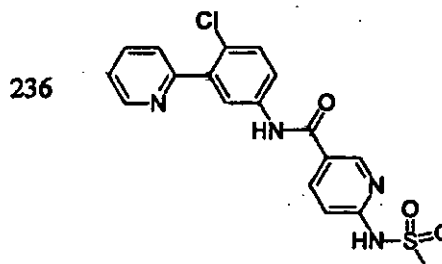
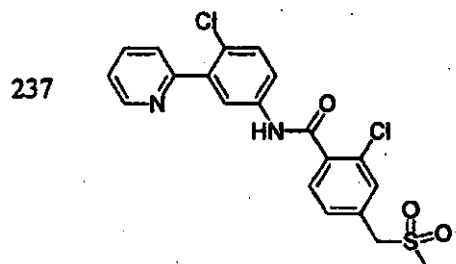
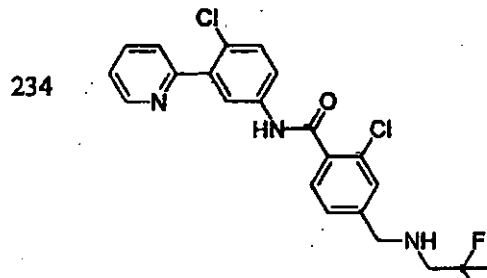
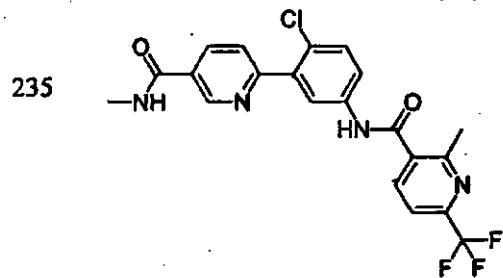
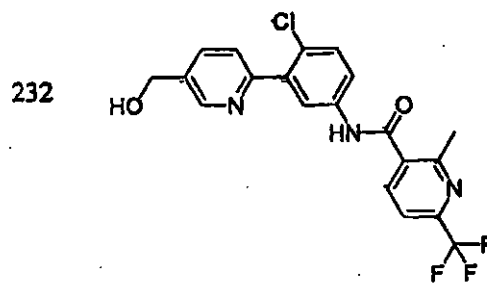
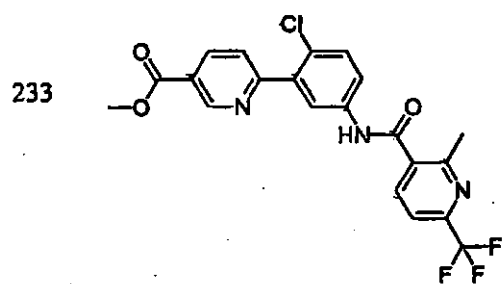


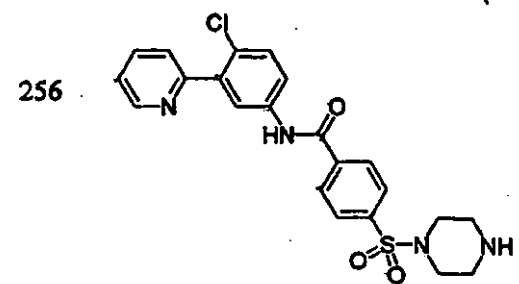
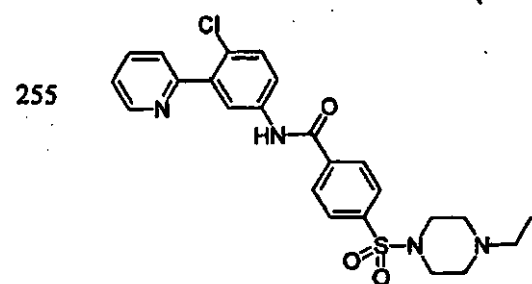
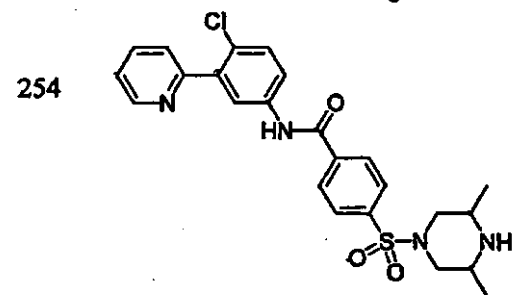
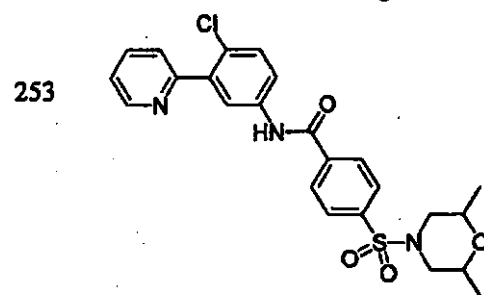
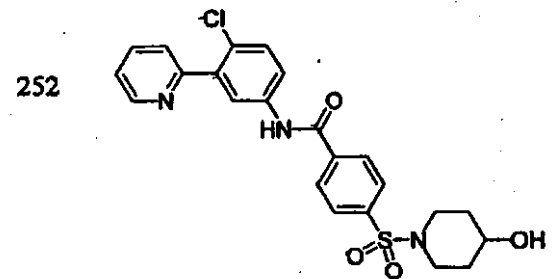
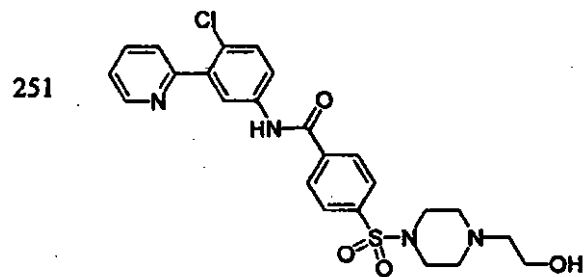
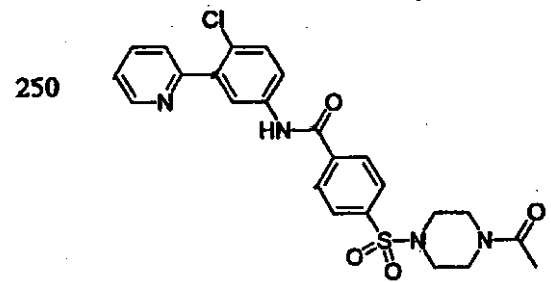
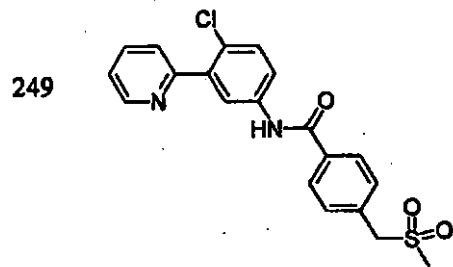
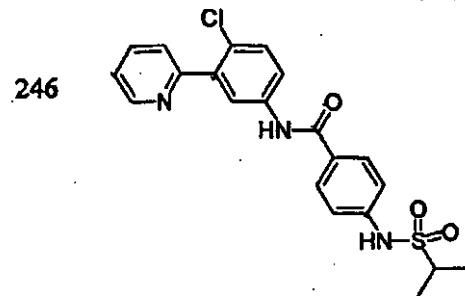
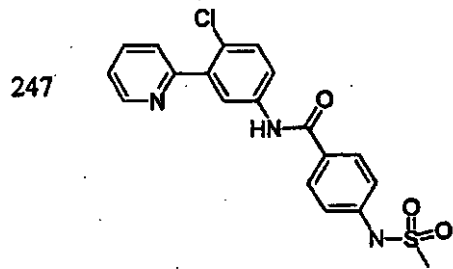
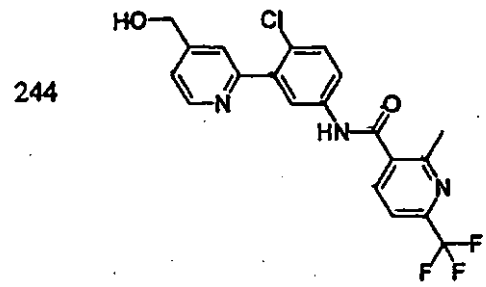
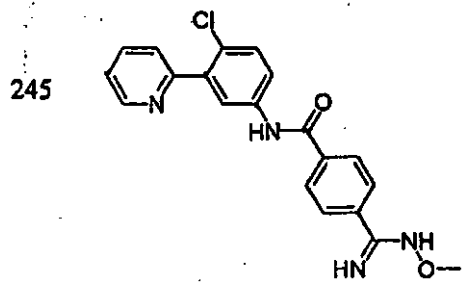


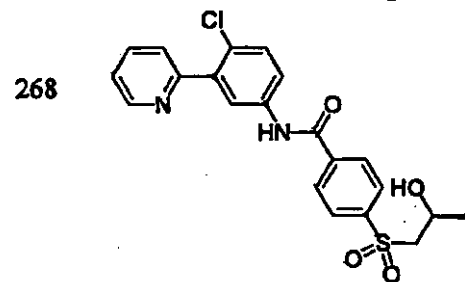
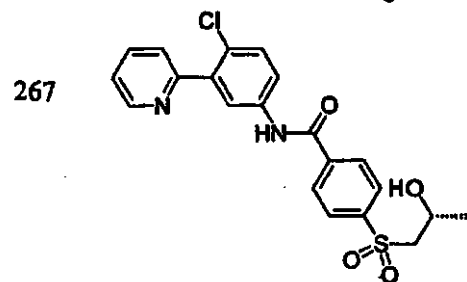
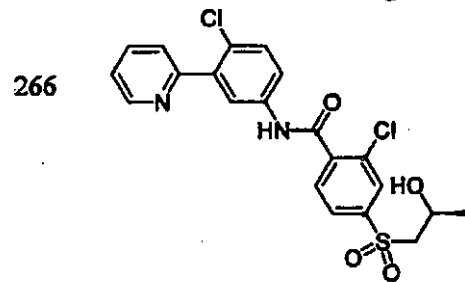
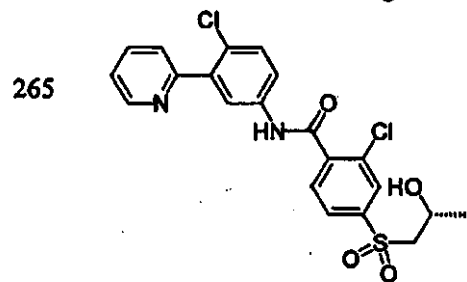
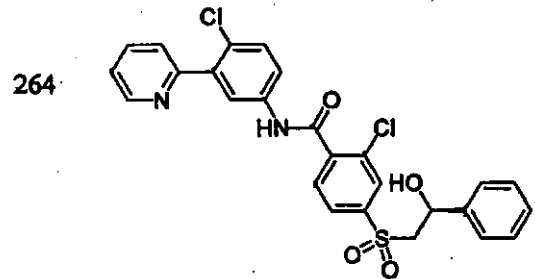
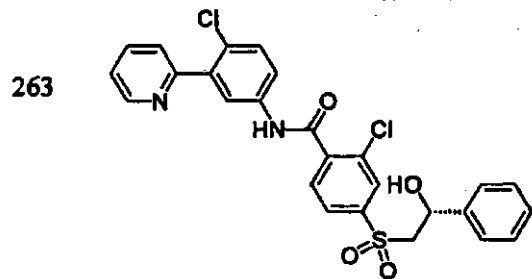
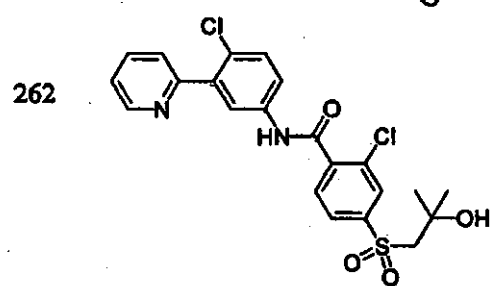
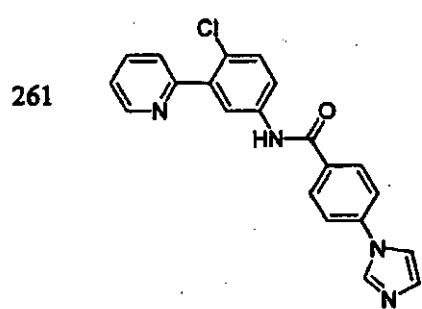
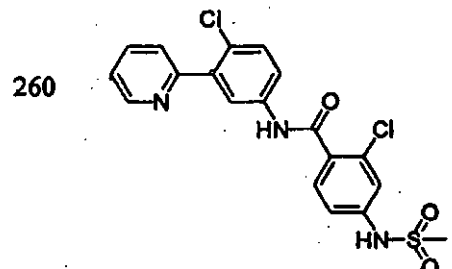
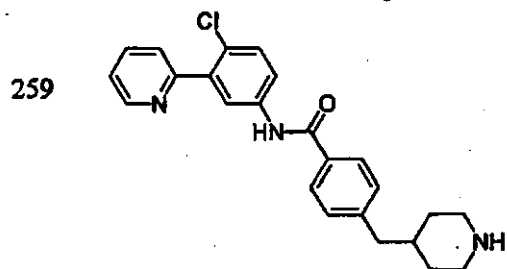
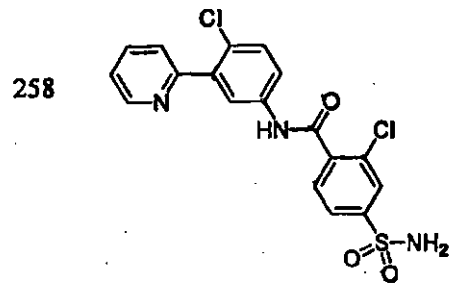
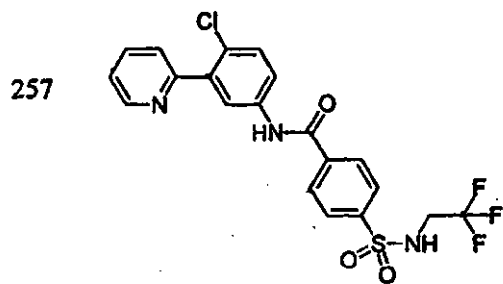


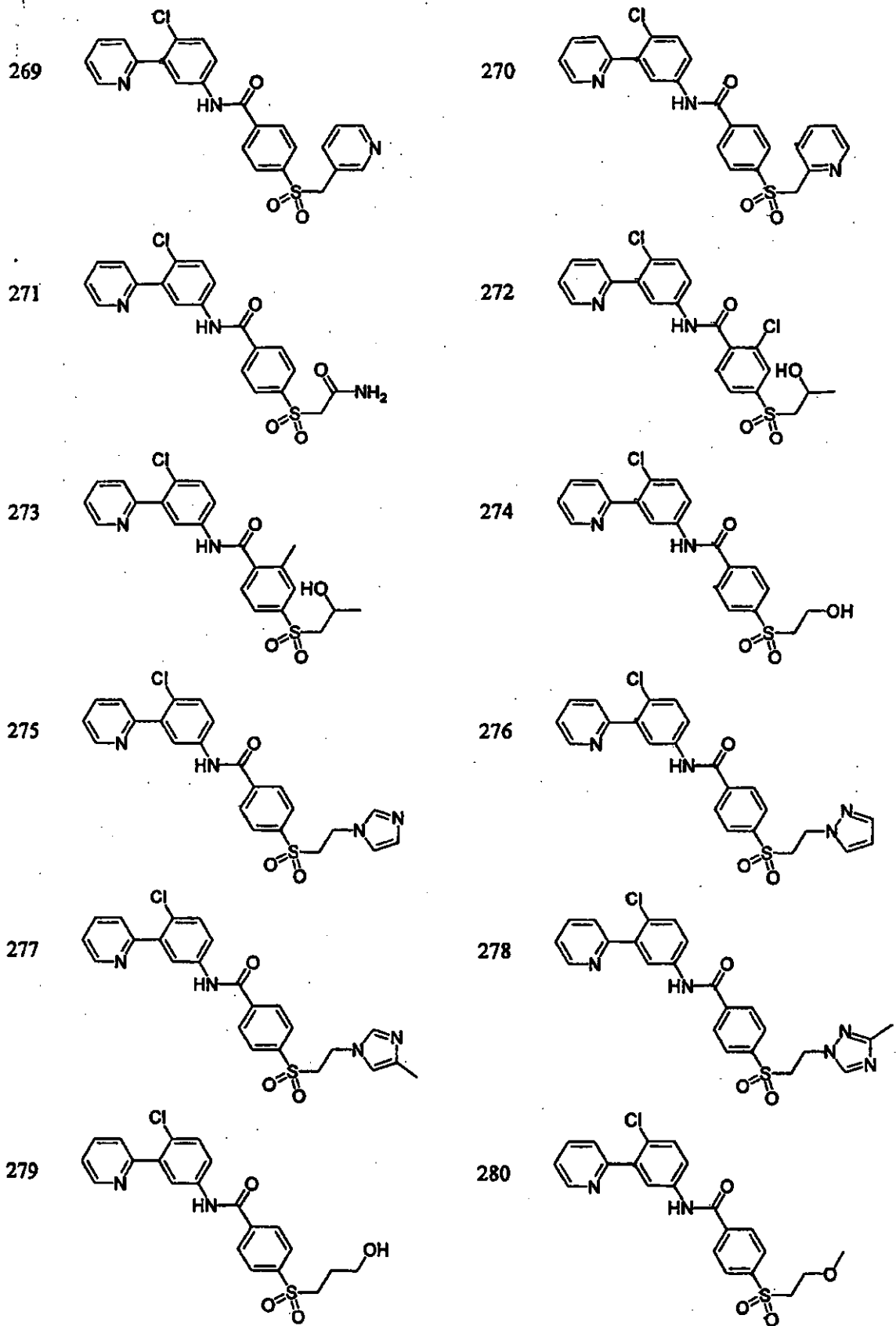


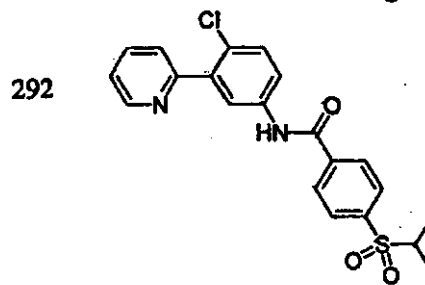
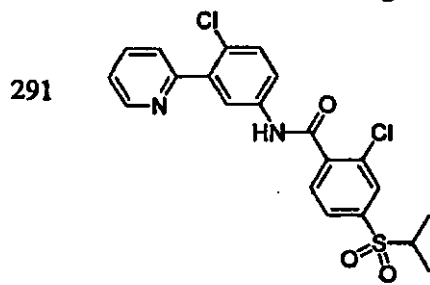
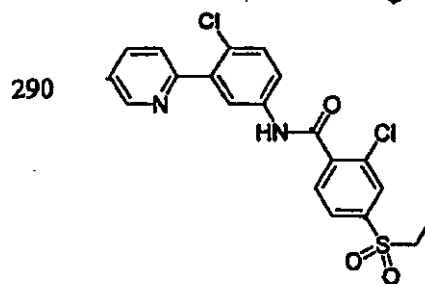
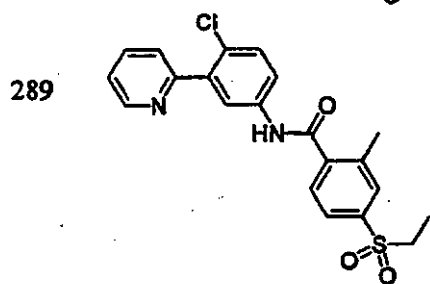
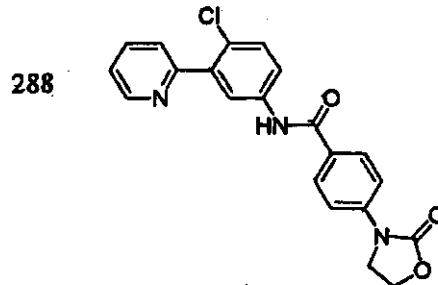
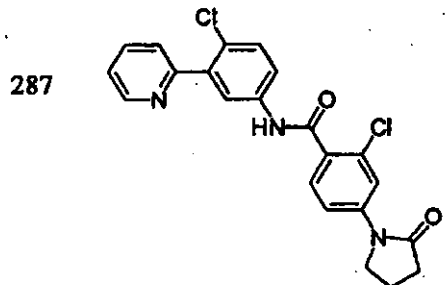
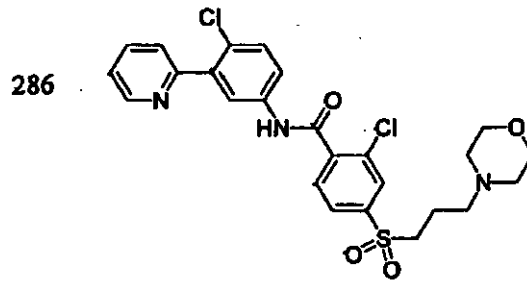
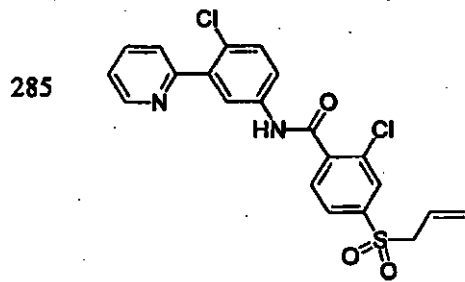
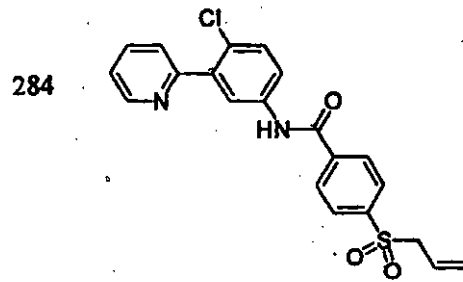
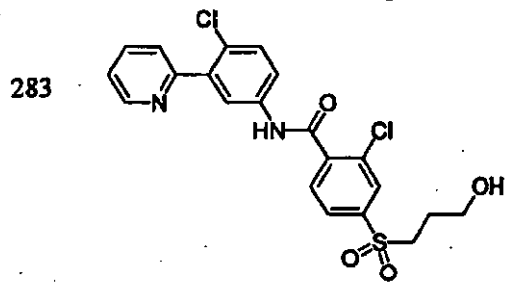
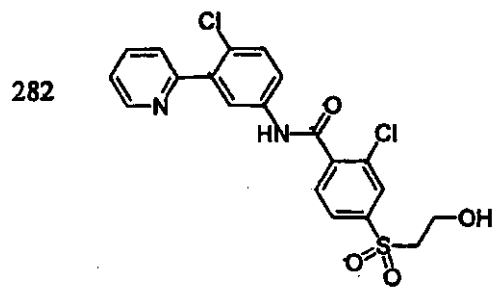
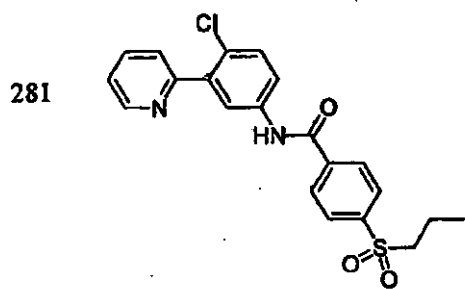


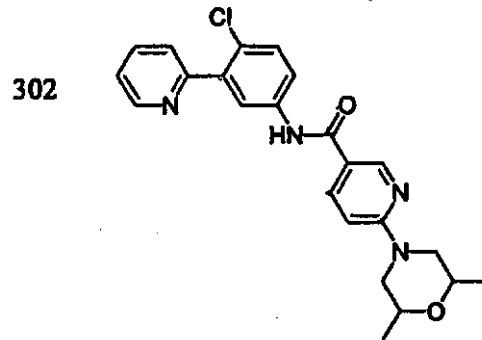
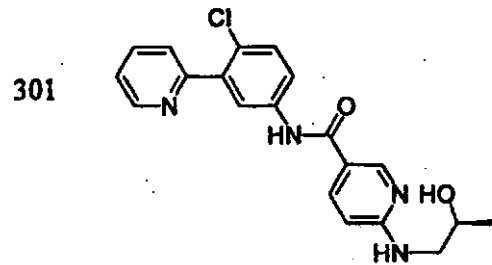
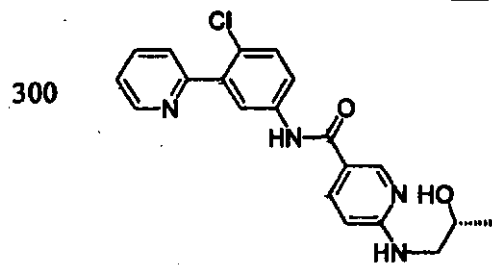
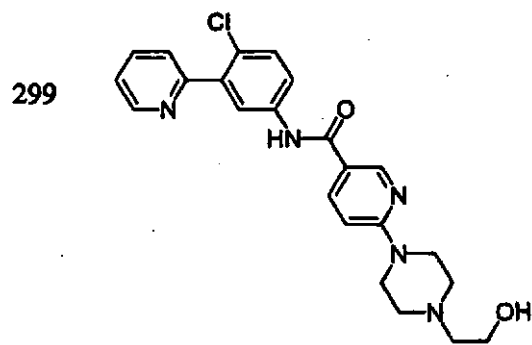
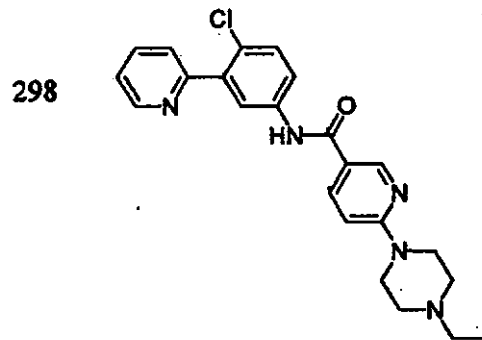
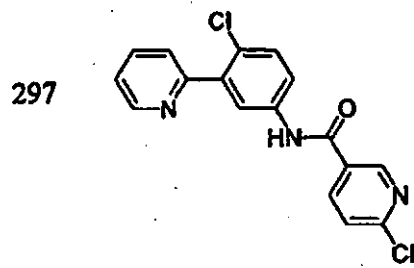
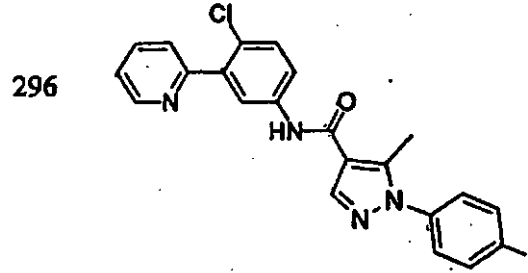
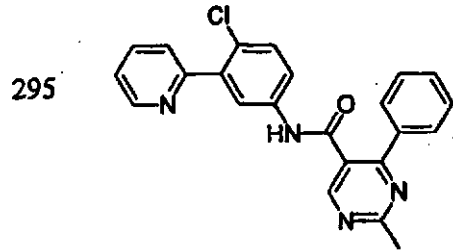
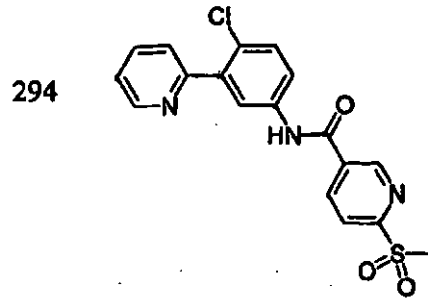
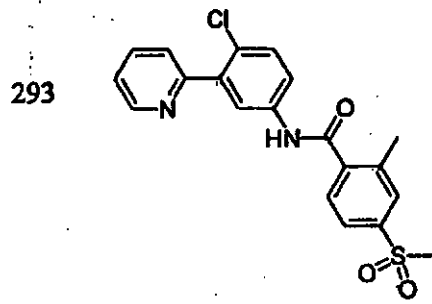


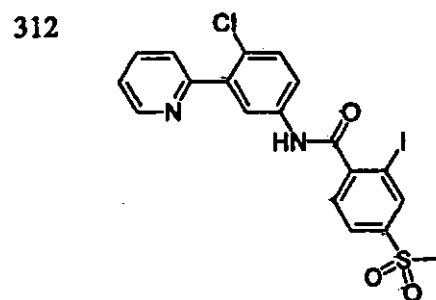
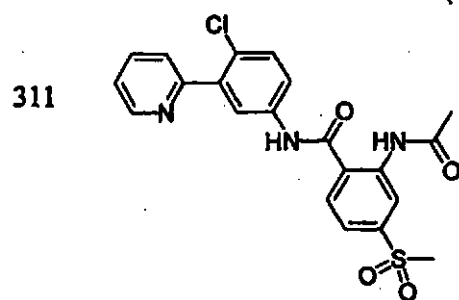
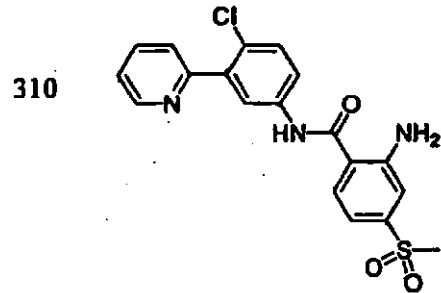
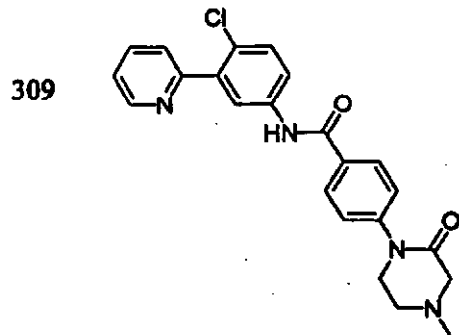
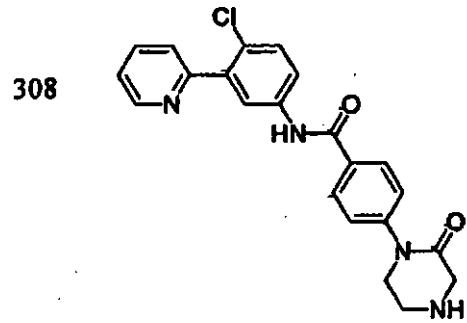
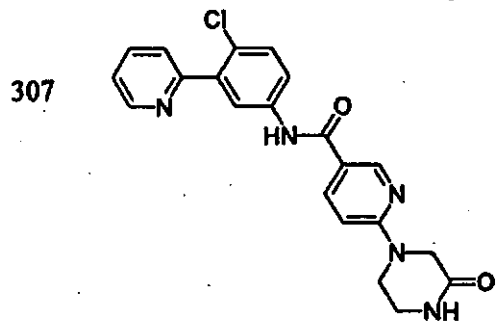
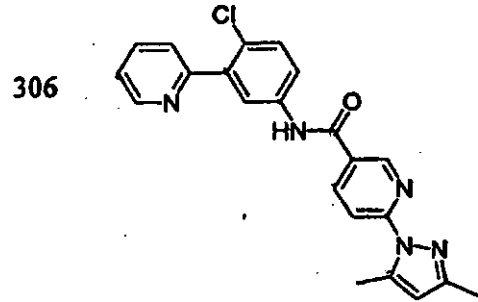
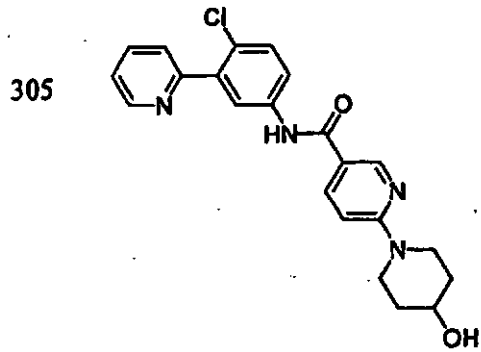
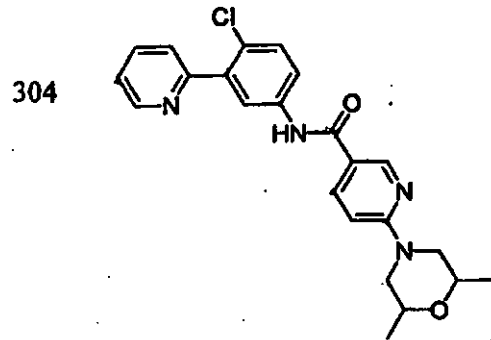
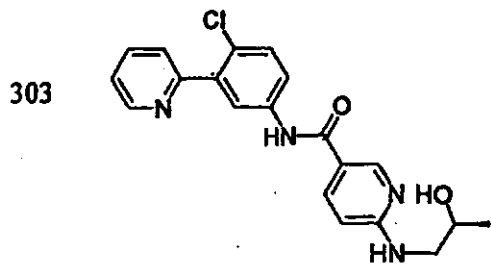


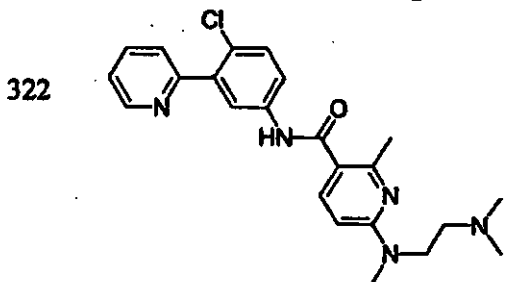
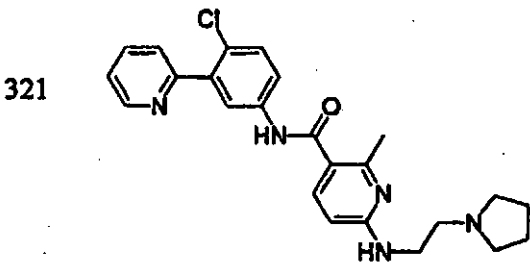
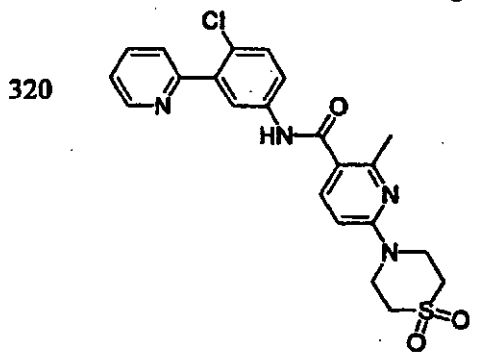
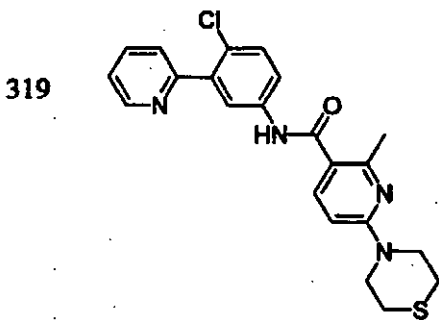
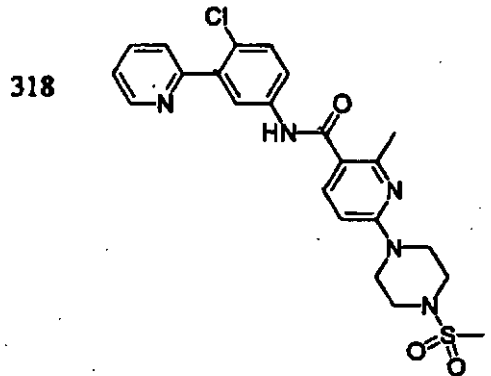
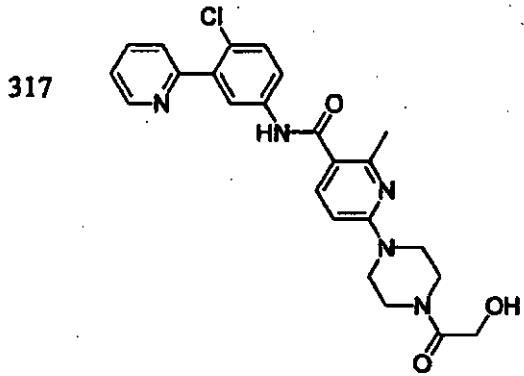
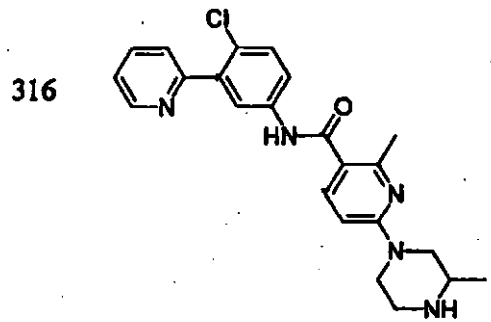
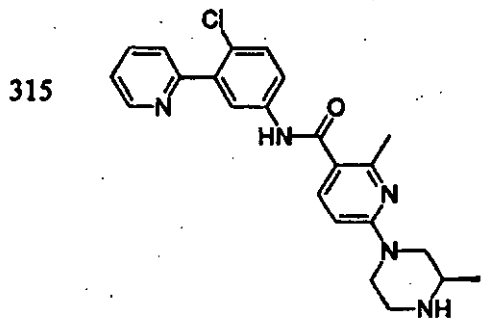
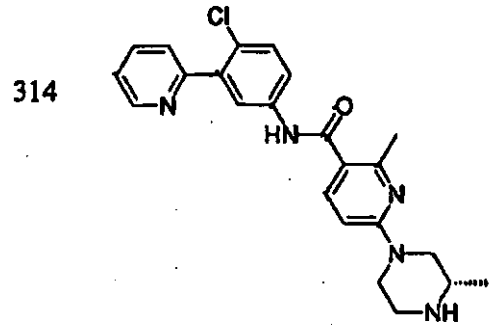
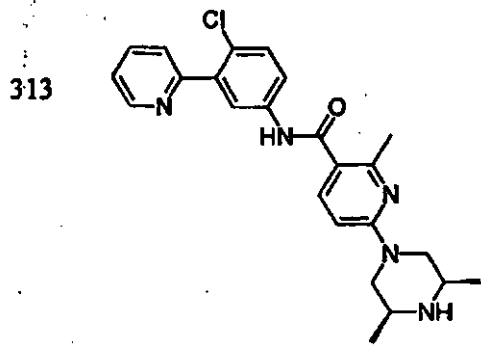


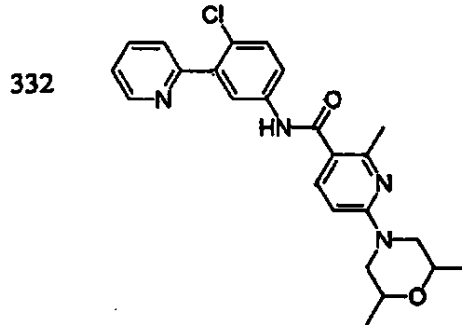
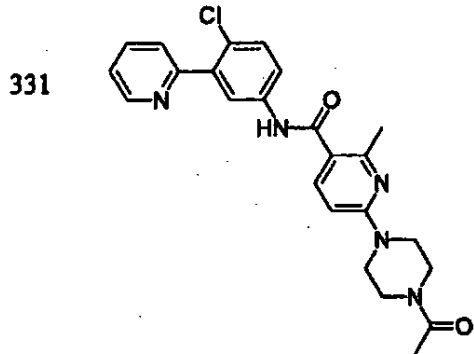
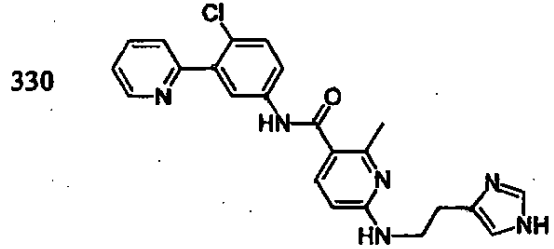
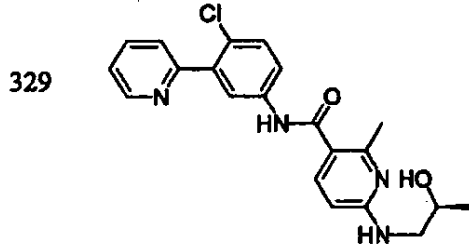
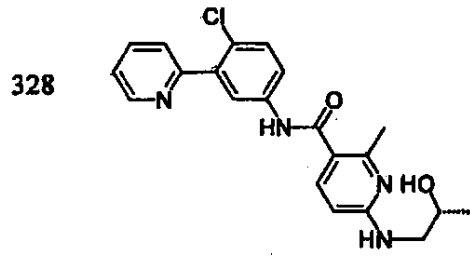
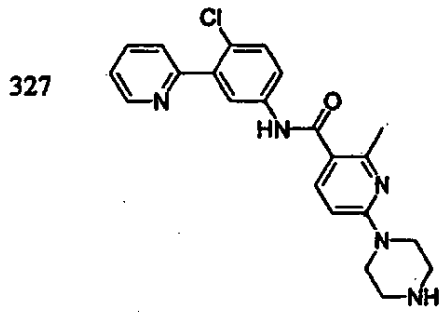
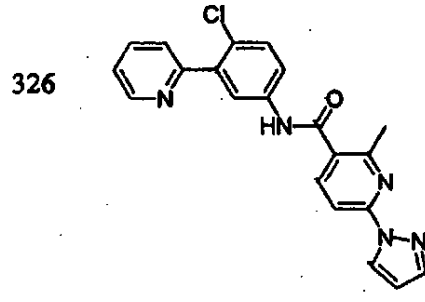
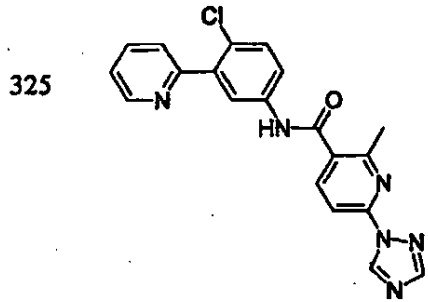
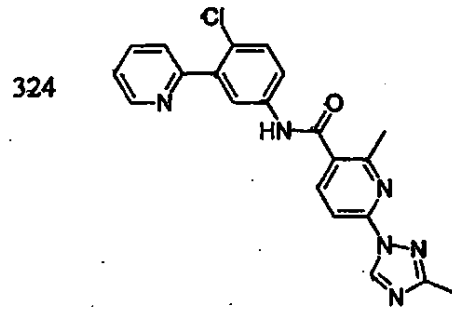
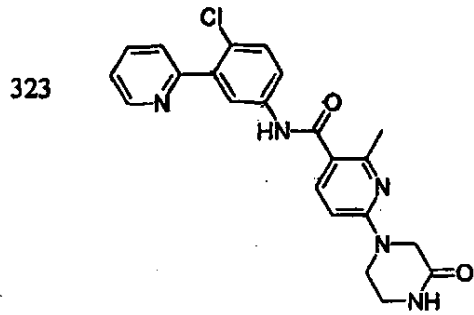


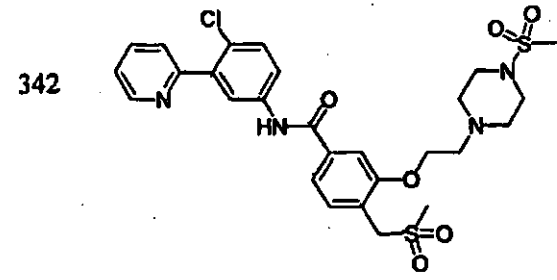
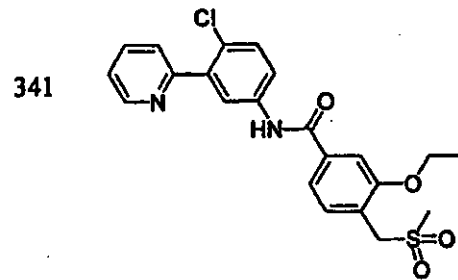
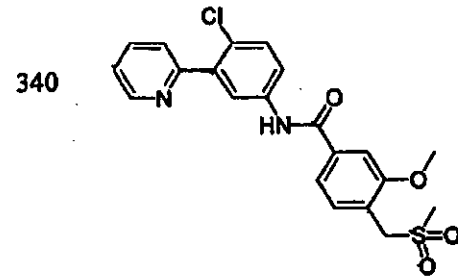
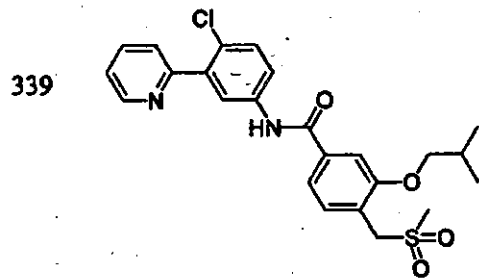
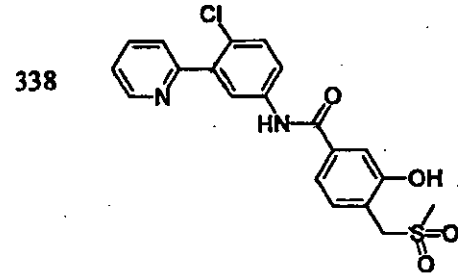
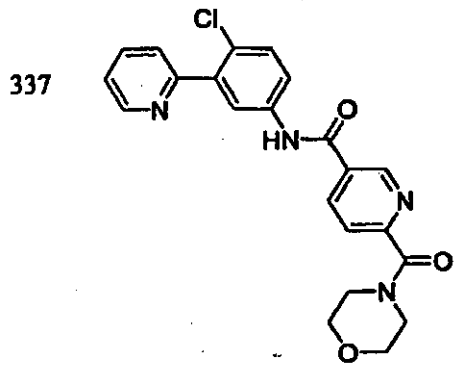
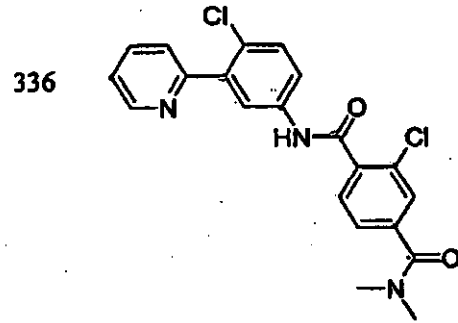
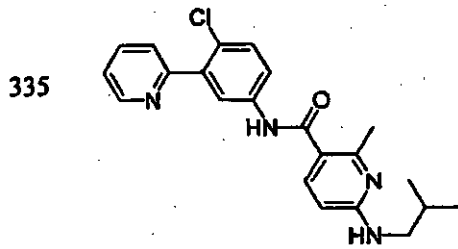
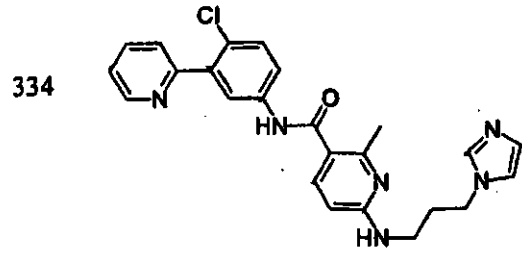
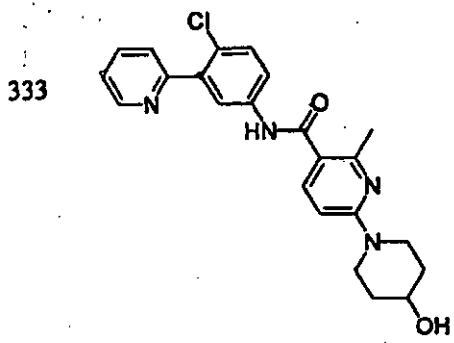


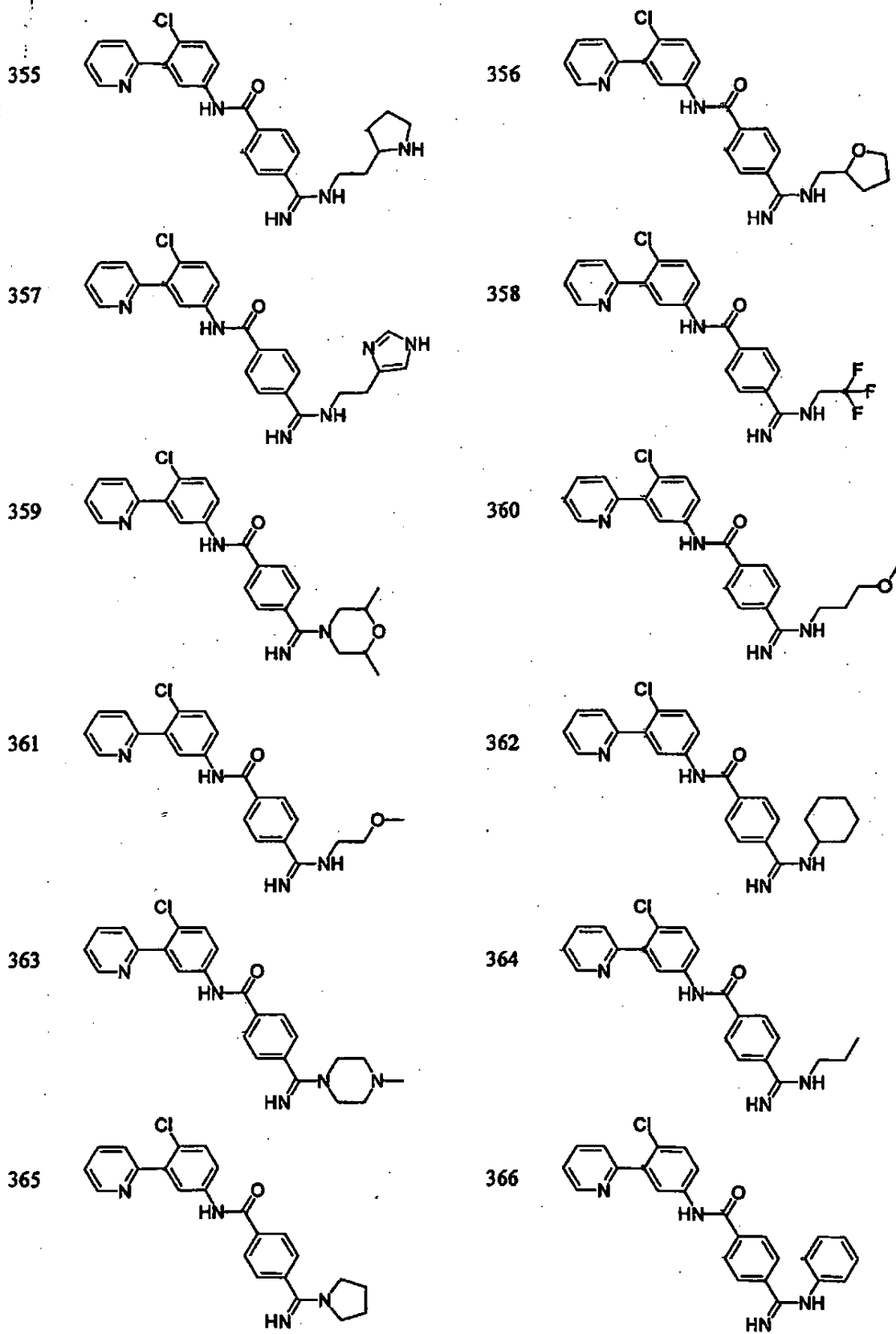


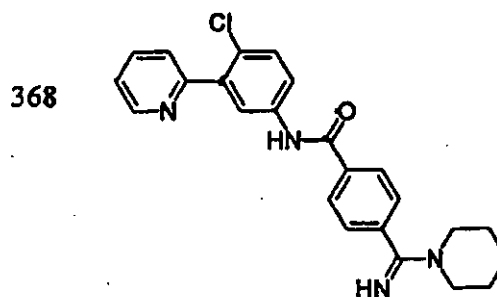
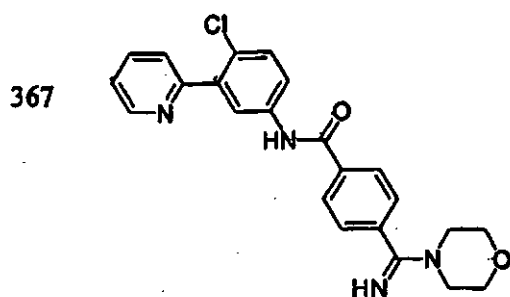












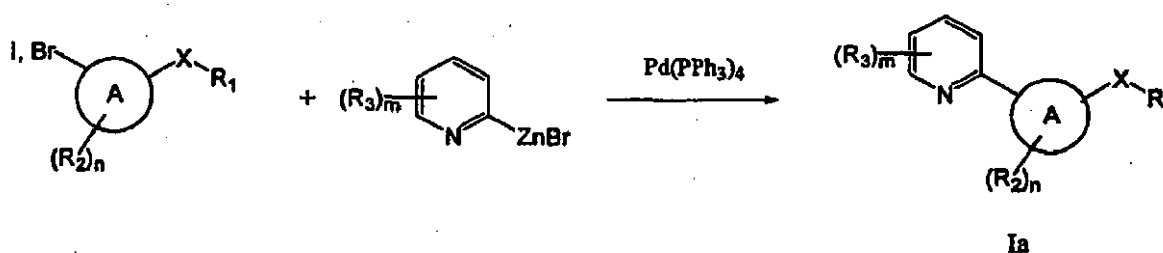
Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos. En consecuencia, los compuestos pueden existir como diastereómeros, enantiómeros, o sus mezclas. Las síntesis de los compuestos pueden emplear racematos, diastereómeros o enantiómeros como materiales de partida o como intermedios. Los compuestos diastereómeros se pueden separar por métodos cromatográficos o de cristalización. De forma similar, las mezclas enantiómeras se pueden separar usando las mismas técnicas, u otras conocidas en la técnica. Cada uno de los átomos de carbono asimétricos pueden estar en la configuración R o S, y estas dos configuraciones están dentro del alcance de la invención.

La invención también engloba profármacos de los compuestos descritos anteriormente. Los profármacos adecuados incluyen grupos protectores de amino y protectores de carboxi conocidos que se liberan, por ejemplo se hidrolizan, para producir el compuesto progenitor en condiciones fisiológicas. Una clase particular de profármacos son los compuestos en los que un átomo de hidrógeno en un grupo amino, amidino, aminoalquilenamino, iminoalquilenamino o guanidino está sustituido con un grupo hidroxilo (OH), un grupo alquilcarbonilo (-CO-R), un grupo alcocarbonilo (-CO-OR), un grupo aciloxialquil-alcocarbonilo (-COO-R-O-CO-R), en los que R es un grupo monovalente o divalente y es como se define anteriormente, o un grupo que tiene la fórmula -C(O)-O-CP1P2-haloalquilo, en la que P1 y P2 son iguales o diferentes, y son H, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, haloalquilo inferior o arilo. Los compuestos profármacos se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la invención descritos anteriormente con un compuesto acílico activado, para unir un átomo de nitrógeno en el compuesto de la invención al carbonilo del compuesto acílico activado. Los compuestos carboxílicos activados adecuados contienen un buen grupo saliente enlazado al carbono carbonílico, e incluyen haluros de acilo, acilaminas, sales de acilpiridinio, alcóxidos de acilo, en particular fenóxidos de acilo tales como p-nitrofenoxiacilo, dinitrofenoxiacilo, fluorofenoxiacilo, y difluorofenoxiacilo. Las reacciones son generalmente exotérmicas, y se llevan a cabo en disolventes inertes a temperaturas reducidas, tales como -78 a alrededor de 50°C. Las reacciones también se llevan a cabo habitualmente en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato potásico o bicarbonato sódico, o en una base orgánica, tal como una amina, incluyendo piridina, TEA, etc. Una manera de preparar profármacos se describe en el documento USSN 08/843.369, presentado el 15 de abril de 1997 (que corresponde a la publicación PCT WO 9846576), cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

SÍNTESIS

Los compuestos de la invención se preparan usando técnicas de síntesis orgánica estándar a partir de materiales de partida y reactivos comercialmente disponibles. Se apreciará que los procedimientos sintéticos empleados en la preparación de compuestos de la invención dependerá de los sustituyentes particulares presentes en un compuesto, y que pueden ser necesarios diversos procedimientos de protección y desprotección como es estándar en la síntesis orgánica. Los compuestos de la invención en los que Y está ausente, se pueden preparar mediante un procedimiento de acoplamiento de Negishi, según el siguiente esquema general 1:

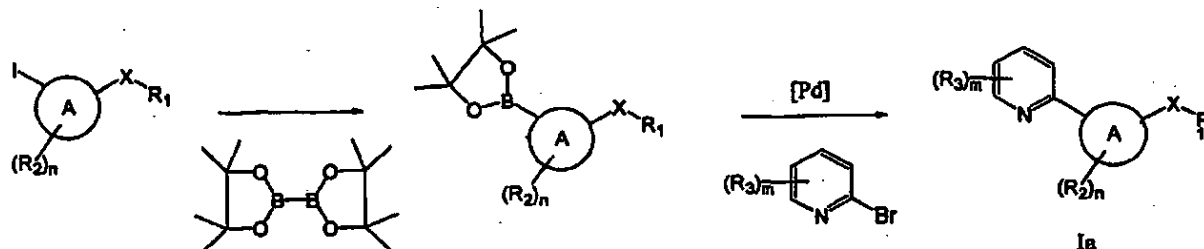
Esquema 1



en el que el bromuro de piridilcinc (o, como alternativa, cloruro de piridilcinc) se hace reaccionar con un anillo A sustituido con yodo o bromo, para dar el compuesto final Ia. Como alternativa, los compuestos Ia de la invención se

pueden preparar usando una reacción de acoplamiento de Suzuki de un anillo A borilado para proporcionar un enlace directo entre el piridilo apropiado y el anillo A según el esquema 2.

Esquema 2

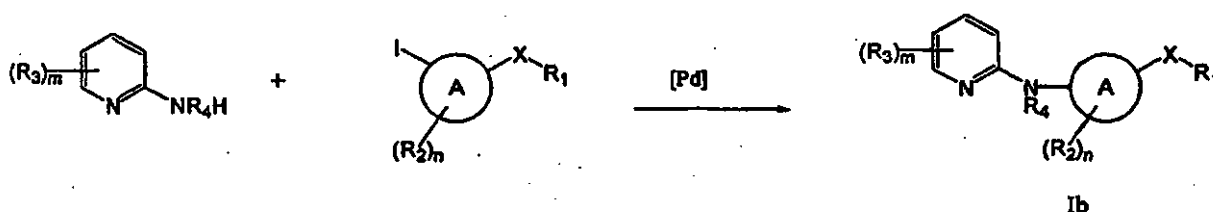


- 5 Se hace reaccionar un anillo A sustituido con halógeno con un éster de boro, tal como diborano de pinacol, en presencia de catalizador de paladio, tal como PdCl₂(dppf), y el éster de boronato resultante se calienta con piridina sustituida con halógeno en 2 y un catalizador de paladio para dar un compuesto final Ia de la invención.

Los compuestos de la invención en los que Y es NR₄ se pueden preparar mediante aminación catalizada por paladio del anillo A sustituido con halógeno con la 2-aminopiridina deseada, según el esquema 3.

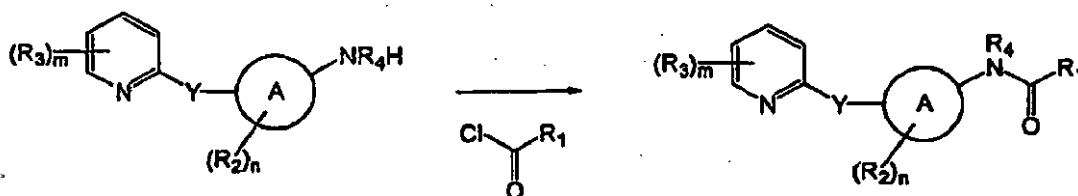
10

Esquema 3



Los compuestos de la invención en los que X es NR₄CO se pueden preparar mediante el esquema general 4, en el que el anillo A sustituido con amina se hace reaccionar con el cloruro de ácido deseado Cl-C(O)-R₁.

Esquema 4



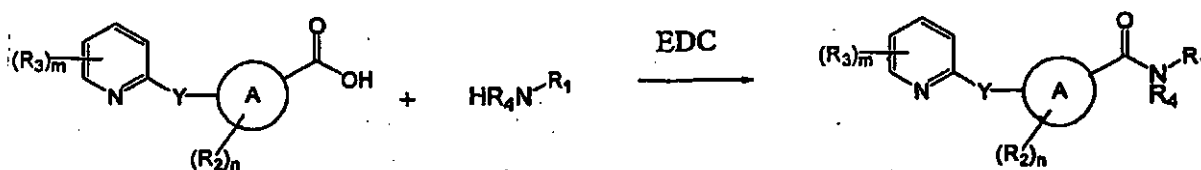
15

Como alternativa, tales compuestos se pueden preparar mediante un acoplamiento catalizado por EDC de un anillo A sustituido con carboxi con un grupo R₁ sustituido con amino, es decir, R₁-NR₄H. El mismo esquema se puede usar para preparar compuestos de tioamida de la invención, es decir, X es NR₄C(S), empleando un cloruro de tioácido apropiado Cl-C(S)-R₁ en la etapa de acilación.

20

Los compuestos de la invención en los que X es C(O)NR₄ se pueden preparar de forma similar haciendo reaccionar un anillo A sustituido con amina con un grupo R₁ sustituido con carboxi y un catalizador de EDC según el esquema 5.

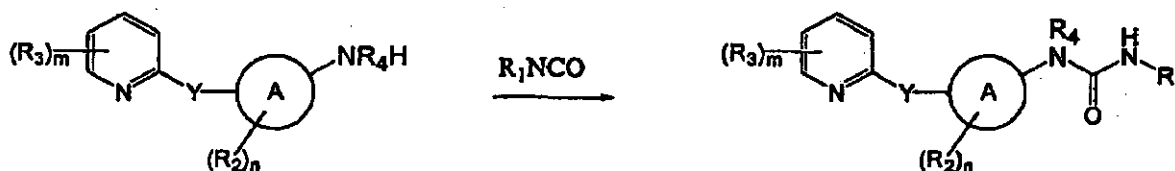
Esquema 5



Se puede usar un esquema similar para preparar los compuestos tioamídicos de la invención, es decir, X es C(S)NR₄, empleando un anillo A sustituido con ácido tioico apropiado (por ejemplo, -C(S)OH), o convirtiendo la amida con el reactivo de Lawesson.

- 5 Los compuestos de la invención, en los que X es NR₄C(O)NH se pueden preparar según el esquema general 6 haciendo reaccionar el anillo A sustituido con amina con el isocianato apropiado R₁-NCO.

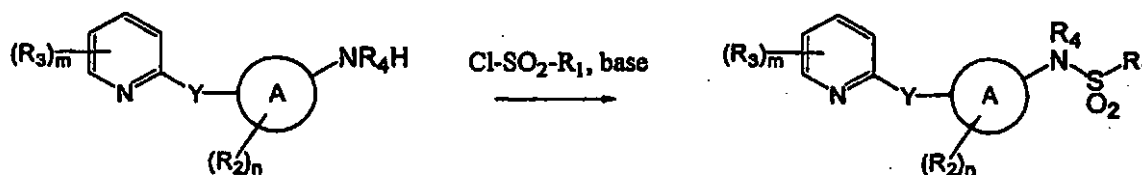
Esquema 6



Se puede usar el mismo esquema para preparar compuestos de tiourea de la invención, es decir, X es NR₄C(S)NH, empleando un isotiocianato apropiado R₁-NCS en lugar del isocianato R₁-NCO.

- 10 Los compuestos de la invención en los que X es NR₄SO₂ se pueden preparar según el esquema general 7 haciendo reaccionar un anillo A sustituido con amina con el cloruro de sulfonilo apropiado R₁-S(O₂)Cl en presencia de una base no nucleófila tal como TEA o diisopropiletilamina, para formar la sulfonamida deseada.

Esquema 7

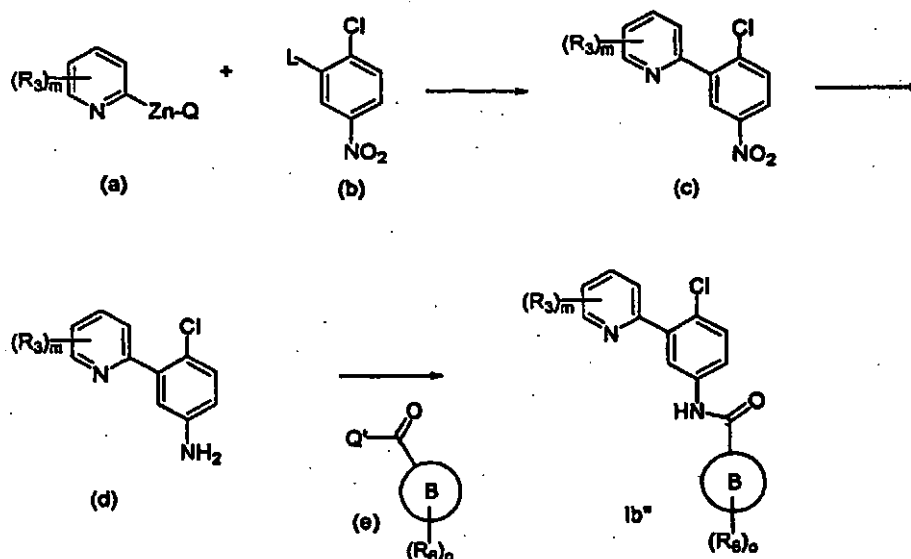


- 15 Los compuestos de la invención en los que X es NR₄SO se preparan de forma similar usando el cloruro de sulfinilo R₁-SO-Cl apropiado, en lugar del cloruro de sulfonilo R₁-S(O₂)Cl.

Los compuestos de la invención que tienen la estructura de fórmula Ib', en la que X es NHCO (es decir, fórmula Ib''), se pueden preparar según el esquema general 8, en el que R₃, R₆, m y o son como se definen aquí, y Q es Cl, Br o I; Q' es halógeno, OH, OR, en el que R es un grupo activante; L es Br, I u OTf (por ejemplo O-SO₂-CF₃):

- 20

Esquema 8



El reactivo de haluro de piridincinc (a) se hace reaccionar con el reactivo 2-cloro-5-nitrobenceno (b) en una reacción de acoplamiento de Negishi en presencia de un catalizador adecuado, tal como complejo de

tetraquis(trifenilfosfina)paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$). En una realización particular, el catalizador de tetraquis(trifenilfosfina)paladio se estabiliza con trifenilfosfina (PPh_3). En una realización particular, Q es Br. En una realización particular, L es L. En una realización particular, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo de alrededor de 50°C a alrededor de 60°C.

- 5 El reactivo nitrobenicénico (b) se puede obtener activando la amina correspondiente (es decir, 2-cloro-5-nitroanilina) en disolución acuosa de ácido sulfúrico con nitrito de sodio, y desplazando con un grupo L (por ejemplo con KI, KBr). En una realización particular, L es L. En una realización particular, la reacción se lleva a cabo a menos de alrededor de 15°C.

- 10 El intermedio (c) resultante se reduce, por ejemplo, con Fe, Zn o SnCl_2 en presencia de ácido para dar el intermedio amínico (d). En una realización particular, el intermedio (c) se reduce con Fe, por ejemplo en presencia de AcOH en EtOH. En una realización particular, el intermedio (c) se reduce con Zn, por ejemplo en presencia de AcOH en EtOH. En una realización particular, el intermedio (c) se reduce con SnCl_2 , por ejemplo en presencia de HCl en EtOH. En una realización particular, la reacción de reducción se lleva a cabo a alrededor de 60°C.

- 15 Finalmente, el intermedio (d) se hace reaccionar con un ácido activado (e) para producir el compuesto final Ib". En una realización particular, el ácido activado (e) es un haluro de ácido (por ejemplo, Q' es cloruro) o éster activado (por ejemplo, Q' es O-EDC). En una realización particular, la reacción final se lleva a cabo a alrededor de 0°C.

- 20 Los compuestos de la invención inhiben la señalización de hedgehog, y son útiles para el tratamiento de cánceres asociados con señalización aberrante de hedgehog. por ejemplo cuando Patched no reprime, o reprime inadecuadamente, Smoothened (fenotipo de ganancia de función de Ptc), y/o cuando Smoothened es activo independientemente de la represión de Patched (fenotipo de ganancia de función de Smo). Los ejemplos de tales tipos de cáncer incluyen carcinoma basocelular, tumores neuroectodérmicos tales como meduloblastoma, meningioma, hemangioma, glioblastoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma pulmonar escamoso, carcinoma microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico, condrosarcoma, carcinoma de mama, rabdiosarcoma, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer de las vías biliares, carcinoma renal, carcinoma tiroideo. Los compuestos de la invención se pueden administrar antes de, concomitantemente con, o después de la administración de otros tratamientos contra el cáncer, tales como terapia de radiación o quimioterapia. Los compuestos citostáticos adecuados de quimioterapia incluyen, pero no se limitan a, (i) antimetabolitos, tales como citarabina, fludarabina, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, gemcitabina, hidroxiurea o metotrexato; (ii) agentes que fragmentan el ADN, tales como bleomicina, (iii) agentes de reticulación del ADN, tales como clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida o mostaza de nitrógeno; (iv) agentes intercalantes, tales como adriamicina (doxorubicina) o mitoxantrona; (v) inhibidores de la síntesis de proteínas, tales como L-asparaginasa, cicloheximida, puromicina o la toxina diftérica; (vi) venenos de topoisomerasa I, tales como captotecina o topotecán; (vii) venenos de topoisomerasa II, tales como etopósido (VP-16) o tenipósido; (viii) agentes dirigidos a los microtúbulos, tales como colcemid, colchicina, paclitaxel, vinblastina o vincristina; (ix) inhibidores de cinasas, tales como flavopiridol, estaurosporina, STI571 (CPG 571488) o UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina); (x) agentes de investigación diversos tales como tioplatino, PS-341, fenilbutirato, ET-18-OCH₃, o inhibidores de farnesil transferasa (L-739749, L-744832); polifenoles tales como quercetina, resveratrol, piceatannol, galato de epigallocatequina, teaflavinas, flavanoles, procianidinas, ácido betulínico y sus derivados; (xi) hormonas tales como glucocorticoides o fenretidina; (xii) antagonistas de hormonas, tales como tamoxifeno, finasterida o antagonistas de LHRH. En una realización particular, los compuestos de la presente invención se coadministran con un compuesto citostático seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, doxorubicina, taxol, taxotere y mitomicina C.

- 45 Otra clase de compuestos activos que se puede usar en la presente invención son aquellos que son capaces de sintetizar o inducir apoptosis mediante unión a receptores de la muerte ("agonistas de receptores de la muerte"). Tales agonistas de receptores de la muerte incluyen ligandos de receptores de la muerte tales como el factor a de necrosis tumoral ($\text{TNF-}\alpha$), factor B de necrosis tumoral ($\text{TNF-}\beta$, linfotoxina- α), LT-B (linfotoxina- β), ligando TRAIL (Apo2L, DR4), ligando CD95 (Fas, APO-1), ligando TRAMP (DR3, Apo-3), ligando DR6, así como fragmentos y derivados de cualquiera de dichos ligandos. En una realización particular, el ligando de receptores de la muerte es $\text{TNF-}\alpha$. En otra realización particular, el ligando de receptores de la muerte es Apo2L/TRAIL. Además, los agonistas de receptores de la muerte comprenden anticuerpos agonísticos para receptores de la muerte, tales como anticuerpo anti-CD95, anticuerpo anti-TRAIL-R1 (DR4), anticuerpo anti-TRAIL-R2 (DR5), anticuerpo anti-TRAIL-R3, anticuerpo anti-TRAIL-R4, anticuerpo anti-DR6, anticuerpo anti- TNF-R1 y anticuerpo anti-TRAMP (DR3), así como fragmentos y derivados de cualesquiera de dichos anticuerpos.

- 55 Con el fin de sensibilizar células para la apoptosis, los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con terapia de radiación. La expresión "terapia de radiación" se refiere al uso de radiación electromagnética o de partículas en el tratamiento de neoplasia. La terapia de radiación se basa en el principio de que una radiación de dosis elevada suministrada a un área diana dará como resultado la muerte de células reproductoras en tejidos tanto tumorales como normales. El régimen de dosificación de la radiación se define generalmente en términos de dosis absorbida de radiación (rad), tiempo y fraccionamiento, y se debe de definir cuidadosamente por el oncólogo. La cantidad de radiación que recibe un paciente dependerá de diversas consideraciones, incluyendo la localización del tumor en relación con otros órganos del cuerpo, y el grado en el que se ha extendido el tumor. Los ejemplos de agentes radioterapéuticos se proporcionan en, pero no se limitan a,

terapia de radiación, y son conocidos en la técnica (Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devita et al., 4ª ed., vol. 1, 1993). Los avances recientes en terapia de radiación incluyen radiación de haz externo conformacional tridimensional, radioterapia de intensidad modulada (IMRT), radiocirugía estereotáctica y braquiterapia (radioterapia intersticial), colocando ésta última la fuente de radiación directamente en el tumor como “semillas” implantadas. Estas modalidades de tratamiento más novedosas suministran mayores dosis de radiación al tumor, lo que da cuenta de su eficacia aumentada en comparación con la radioterapia de haz externo estándar.

La radiación ionizante con radionúclidos emisores de beta se considera la más útil para aplicaciones radioterapéuticas, debido a la transferencia de energía lineal (LET) moderada de la partícula ionizante (electrón) y su alcance intermedio (típicamente varios milímetros en el tejido). Los rayos gamma suministran dosis a menores niveles a lo largo de distancias mucho mayores. Las partículas alfa representan el otro extremo: suministran una dosis muy elevada de LET, pero tienen un alcance extremadamente limitado y, por lo tanto, deben de estar en contacto íntimo con las células del tejido a tratar. Además, los emisores de alfa son generalmente metales pesados, lo que limita la posible química y presenta peligros inapropiados de la fuga de radionúclido del área a tratar. Dependiendo del tumor a tratar, se conciben todos los tipos de emisores dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención engloba tipos de radiación no ionizante, como, por ejemplo, radiación ultravioleta (UV), luz visible de alta energía, radiación de microondas (terapia de hipertermia), radiación infrarroja (IR) y láseres. En una realización particular de la presente invención, se aplica radiación UV.

Los compuestos de la invención inhiben la angiogénesis, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por angiogénesis, tales como tumores, en particular tumores sólidos tales como colon, pulmón, pancreático, ovárico, de mama y glioma. Además, los compuestos de la invención son útiles para tratar degeneración macular, por ejemplo degeneración macular húmeda relacionada con la edad. Los compuestos de la invención también son útiles para tratar enfermedades inflamatorias/inmunitarias tales como enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de Sjogren, asma, rechazo de trasplante de órganos, lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis y esclerosis múltiple. Los compuestos de la invención son también útiles como un depilador.

La invención también incluye composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos para usar los compuestos de la invención para preparar tales composiciones y medicamentos. Típicamente, los compuestos de la invención usados en los métodos de la invención se formulan mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado, y en el grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración de compuesto, pero puede oscilar desde alrededor de 3 hasta alrededor de 8. Una formulación particular es un tampón de acetato a pH 5. Los compuestos para uso aquí pueden estar en una formulación estéril. El compuesto se puede almacenar como una composición sólida, aunque son aceptables las formulaciones liofilizadas o disoluciones acuosas.

La composición de la invención se formulará, dosificará y administrará de una manera consistente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se esté tratando, el mamífero particular que se esté tratando, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el método de administración, el programa de administración, y otros factores conocidos por los médicos. La “cantidad efectiva” del compuesto a administrar estará gobernada por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para disminuir la señalización de la ruta de hedgehog, o también es la cantidad mínima necesaria para provocar una reducción en el tamaño, volumen o masa de un tumor que es sensible a la señalización de hedgehog, o una reducción en el incremento del tamaño, volumen o masa de tal tumor con relación al incremento en ausencia de la administración del compuesto de la invención. Como alternativa, “cantidad efectiva” del compuesto significa la cantidad necesaria para reducir el número de células tumorales o la tasa de incremento del número de células tumorales. Como alternativa, “cantidad efectiva” es la cantidad del compuesto de la invención requerida para incrementar la supervivencia de pacientes afligidos con un tumor sensible a la ruta de hedgehog. Tal cantidad puede estar por debajo de la cantidad que es tóxica para las células normales, o el mamífero como un todo. Con respecto a las indicaciones no tumorales, “cantidad efectiva” significa la cantidad de compuesto de la invención requerida para disminuir la gravedad de la indicación particular o sus síntomas.

Generalmente, la cantidad farmacéuticamente efectiva inicial del compuesto de la invención, administrada parenteralmente por dosis, estará en el intervalo de alrededor de 0,01 a alrededor de 100 mg/kg, por ejemplo alrededor de 0,1 a alrededor de 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, por ejemplo 0,3 a alrededor de 15 mg/kg/día. Las formas de dosificación unitaria orales, tales como comprimidos y cápsulas, pueden contener de alrededor de 25 a alrededor de 1000 mg del compuesto de la invención.

El compuesto de la invención se puede administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo la administración oral, tópica, transdérmica, parenteral, subcutánea, rectal, intraperitoneal, intrapulmonar, e intranasal, y, si se desea, para tratamiento local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea. Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es un comprimido que contiene alrededor de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, o 500 mg del compuesto de la invención,

en composición con alrededor de 90-30 mg de lactosa anhidra, 5-40 mg de croscarmelosa sódica, alrededor de 5-30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y alrededor de 1-10 mg de estearato de magnesio. Los ingredientes en polvo se mezclan en primer lugar juntos, y después se mezclan con una disolución de la PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio, y comprimir en una forma de comprimido usando equipo convencional. Una formulación en aerosol se puede preparar disolviendo el compuesto, por ejemplo 5-400 mg, de la invención en una disolución tampón adecuada, por ejemplo tampón de fosfato, añadiendo un agente tonificante, por ejemplo una sal tal como cloruro de sodio, si se desea. La disolución se filtra típicamente, por ejemplo usando un filtro de 0,2 micrómetros, para eliminar impurezas y contaminantes. Las formulaciones tópicas incluyen ungüentos, cremas, lociones, polvos, disoluciones, pesarios, pulverizaciones, aerosoles y cápsulas. Los ungüentos y cremas se pueden formular con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelantes adecuados y/o disolventes. Tales bases pueden incluir agua y/o un aceite, tal como parafina líquida o un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes que se pueden usar incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, cera microcristalina y cera de abejas. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa, y pueden contener uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes. Los polvos para aplicación externa se pueden formar con la ayuda de cualquier base de polvo adecuada, por ejemplo talco, lactosa o almidón. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa, que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión.

20 EJEMPLOS

La invención se entenderá de forma más completa mediante referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no se deberían interpretar como limitantes del alcance de la invención. Las abreviaturas usadas aquí son como siguen:

BuOH: butanol;

DIPEA: diisopropiletilamina;

25 DMA: N,N-dimetilacetamida;

DMAp: 4-dimetilaminopiridina;

DME: 1,2-dimetoxietano;

DMF: dimetilformamida

EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;

30 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HPLC: cromatografía de líquidos de alta presión

MPLC: cromatografía de líquidos de presión media

NBS: N-bromosuccinimida

TEA: trietilamina

35 TASF: difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio

THF: tetrahidrofurano

EtOH: etanol

MeOH: metanol

OL: microlitro

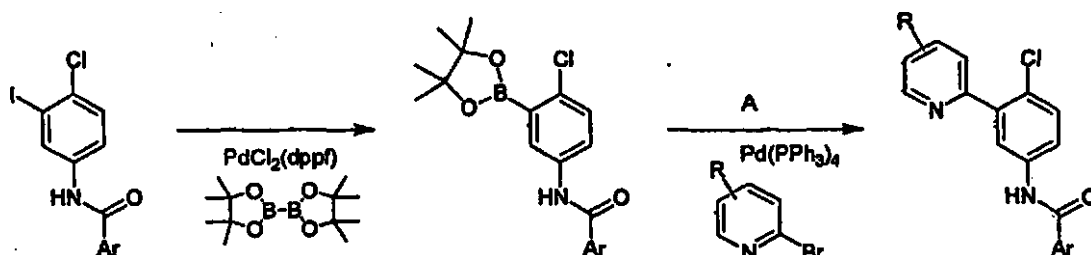
40 Todos los reactivos se obtuvieron comercialmente excepto que se señale de otro modo. Las reacciones se llevaron a cabo usando vajilla de vidrio secada en horno, en una atmósfera de nitrógeno. Los líquidos y disoluciones sensibles al aire y a la humedad se transfirieron vía una jeringuilla o una cánula de acero inoxidable. Las disoluciones orgánicas se concentraron a presión reducida (aprox. 15 mm Hg) mediante evaporación giratoria. Excepto que se señale de otro modo, todos los disolventes usados se obtuvieron comercialmente. La purificación cromatográfica de productos se logró mediante uso de un Isco CombiFlash Companion y medios. Los tiempos de reacción se dan sólo como ilustración. El transcurso de las reacciones fue seguido mediante cromatografía de capa fina (TLC) y espectrometría de masas con cromatografía de líquidos (LC-MS). La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas F₂₅₄ de gel de sílice 60 F₂₅₄ de EM Science (250 µm). La visualización del cromatograma desarrollado se logró mediante extinción de la fluorescencia. LC-MS se adquirió con Shimadzu 10AD LC en una

columna Phenomenex (50 x 4,6 mm, 5 μ m) que funciona a 3 ml/min. Se usó un detector Shimadzu SPD-10A que monitoriza a 214 y 254 nm. La espectrometría de masas de cuadrupolo único se llevó a cabo en un espectrómetro de masas de Applied Biosystems. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se adquirieron en un espectrómetro Varian Inova que funciona a 400 MHz para ^1H , y se referencian de forma interna a tetrametilsilano (TMS) en partes por millón (ppm). Los datos para RMN ^1H se registran según lo siguiente: desplazamiento químico (8, ppm), multiplicidad (s, singlete; bs, singlete ancho; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; quint, quintete, sext, sextete, hept, heptete, m, multiplete, bm, multiplete ancho), e integración. La estructura y pureza de todos los productos finales se evaluó mediante al menos una de las siguientes técnicas: LC-MS, RMN, TLC.

Ejemplo 1. Procedimiento general

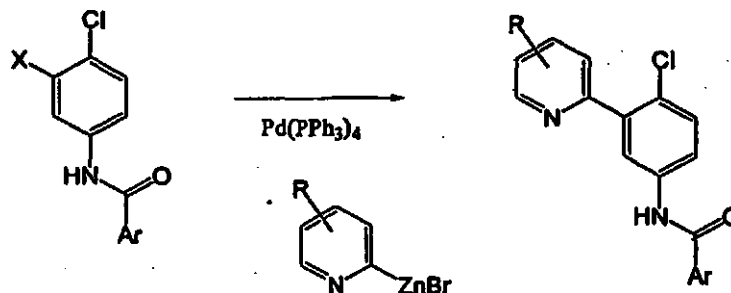
10 Los compuestos de los ejemplos 2-51 se prepararon según los siguientes procedimientos generales.

A: Procedimiento de acoplamiento de Suzuki



15 Se añadieron carbonato de potasio 2 M ac. (5,0 eq.) y una mezcla 4:1 de tolueno:etanol (2,5 ml) a un vial de microondas cargado con el éster de boronato apropiado (2,6 eq.), haluro de arilo (0,35 mmoles, 1,0 eq.), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,04 eq.). El vial se cerró herméticamente y se calentó con agitación en el microondas hasta 160°C durante diez minutos. La disolución se vertió sobre hidróxido de sodio 2 M ac. (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (condiciones dadas más abajo) proporcionó el producto deseado.

B: Procedimiento de acoplamiento de Negishi



20

X = I o Br

R = H, 3-Me, 4-Me, 5-Me, 6-Me

25 Se añadió bromuro de arilcinc (0,5 M en THF, 2,5 eq.) a un vial de microondas, secado en horno, cargado con el haluro de arilo apropiado (1,0 eq.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,04 eq.). El vial se cerró herméticamente, y se calentó con agitación en el microondas hasta 140°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción bruta se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (condiciones dadas más abajo) para proporcionar el producto deseado.

C: Reducción del grupo nitro arílico mediante hierro

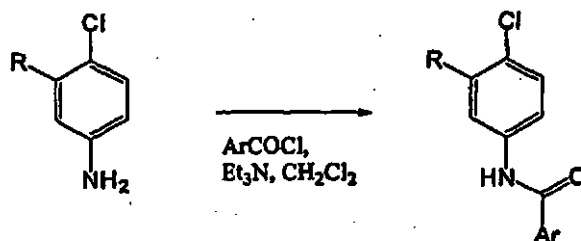


R = I o piridin-2-ilo

30 Se añadió lentamente el nitroarilo apropiado (1 mmol, 1 eq.) en AcOH/EtOH (1:1, 0,42 M) a una disolución de polvo de hierro (6,0 eq.) en AcOH/EtOH (1:2, 2 M) a 60°C. La disolución se agitó a 70°C durante 30-60 minutos. La mezcla

de reacción se enfrió hasta 23°C, se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo, y se concentró. El residuo oleoso se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó con saturado NaHCO₃ ac. (2 x 15 ml) y agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo oleoso se usó sin purificación adicional.

D: Formación de enlace amídico



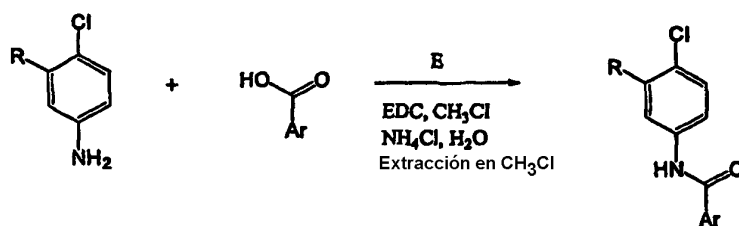
5

R = I o piridin-2-ilo

Se añadió cloruro de ácido (1,05-1,1 eq.) a una disolución de anilina (1,0 eq.) y TEA (1,1-1,5 eq.) en cloruro de metileno a la temperatura indicada. La disolución se agitó durante 0,5-3 horas, se vertió sobre NaHCO₃ ac. saturado, se extrajo dos veces con cloruro de metileno, se secó (MgSO₄), y se concentró. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (condiciones dadas más abajo) proporcionó el producto deseado.

10

E: Formación de enlace amídico en EDC

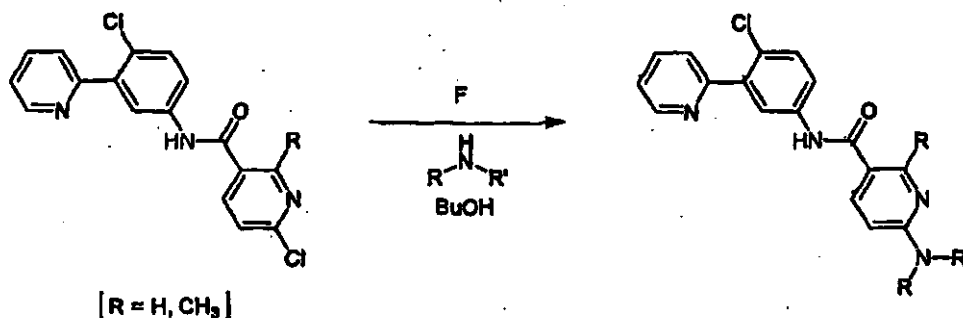


R = I o piridin-2-ilo

Se añadió ácido carboxílico (1,1 eq.) a una disolución de anilina (1,0 eq.) y EDC (1,4 eq.) en cloruro de metileno (0,7 M en anilina). La disolución se agitó a 23°C durante 2 horas, se vertió sobre una mezcla 1:1 de NH₄Cl ac. saturado y agua, se extrajo dos veces con cloruro de metileno, se secó (MgSO₄), y se concentró. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (condiciones dadas más abajo) proporcionó el producto deseado.

15

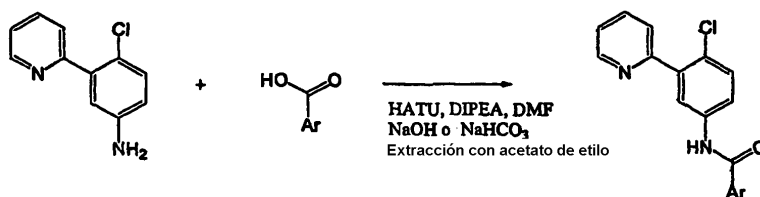
F: Adición de aminas a 2-cloropiridina



20 NHRR' = etanolamina, anilina, bencilamina, 2-metilpropilamina, N-metilpiperazina, morfolina, 2-morfolinoetilamina

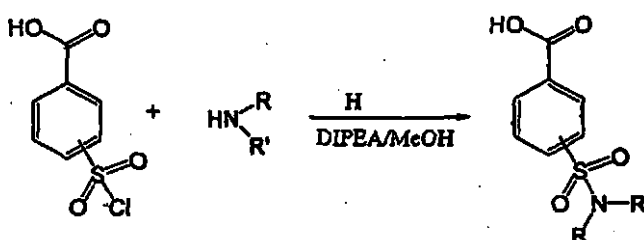
Se calentó hasta 170 a 220°C amina primaria o secundaria (5 eq.) en BuOH o en una mezcla de BuOH/etilenglicol durante 20 min. en un tubo cerrado herméticamente. El BuOH se eliminó a presión reducida. En los casos en los que se usó etilenglicol, la reacción se diluyó con agua, y el producto se extrajo en acetato de etilo, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado.

25 G: Enlace de acoplamiento amídico con HATU



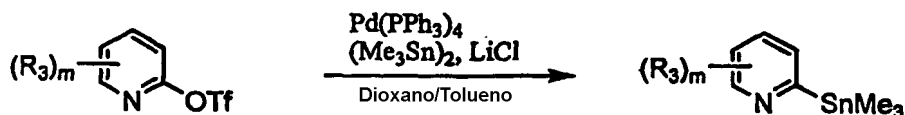
Se añadió anilina (1,0 eq.) a una mezcla de ácido carboxílico (1,1 eq.), HATU (1,1 eq.) y DIPEA (2 eq.) en DMF (0,1 - 0,2 M). Después de agitar toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de sodio 0,1 N o NaHCO_3 saturado, se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se concentró, y la mezcla bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa.

H: Preparación de ácidos sulfonamidobenzoicos



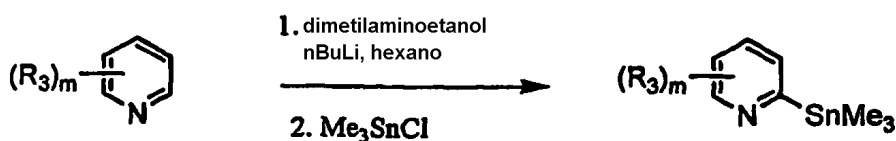
Se añadió ácido clorosulfonylbenzoico (1,0 eq.) a una disolución de amina (1,1 eq.) en DIPEA al 10-20%/metanol (1 M) a 4°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa.

I: Estannilación de triflatos de 2-piridilo



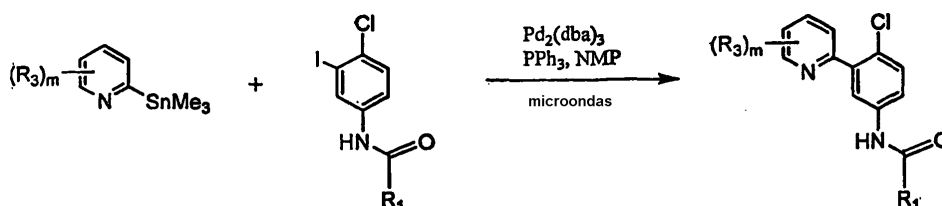
Una disolución de tetraquis-trifenilfosfinapaladio (0,04 eq.) en tolueno (1 ml) se añadió a una disolución desgasificada de triflato de arilo (1 eq.), bis-trialquilestaño (1,05 eq.), y cloruro de litio (3 eq.) en dioxano. Se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta 23°C, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{ac})}$ al 10% y con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El material bruto se usó sin purificación adicional.

J: Estannilación de piridinas sustituidas



Se añadió gota a gota n-butil-litio (6 eq., 2,5 M en hexanos) a una disolución de dimetilaminoetanol (3 eq.) en hexano a 0°C. La disolución se agitó a 0°C durante treinta minutos antes de la adición gota a gota de la piridina sustituida (1 eq.). La disolución se agitó a 0°C durante una hora adicional, y después se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota una disolución de trialquilestaño en hexano. La disolución se agitó a -78°C durante treinta minutos, se calentó hasta 0°C, se paralizó con agua, se extrajo dos veces con éter, se secó (MgSO_4), y se concentró.

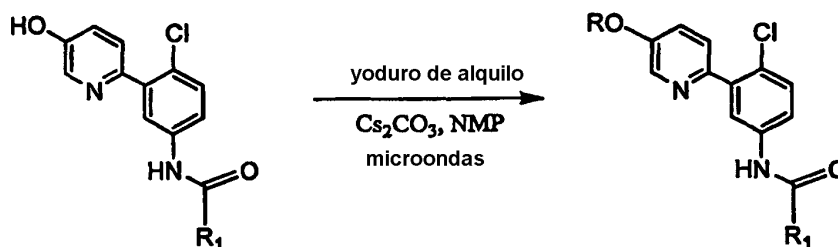
K: Acoplamiento de Stille



25

Se añadió catalizador de paladio (0,02 eq.) a una disolución desgasificada de yoduro de arilo (1 eq.), arilestannano (2 eq.), y trifenilfosfina (0,16 eq.) en NMP. Se calentó en el microondas hasta 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{ac.})}$ al 10% y con salmuera, se secó (MgSO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

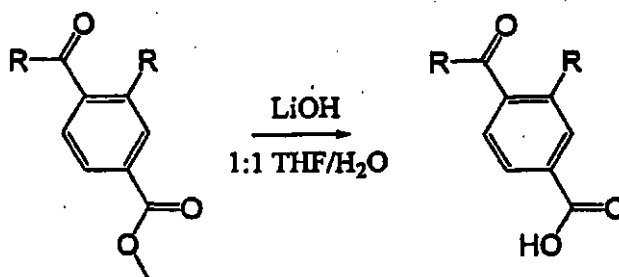
5 L: Síntesis de éteres alquílicos



Una disolución de hidroxipiridina (1 eq.), yoduro de alquilo (exceso), y carbonato de cesio en NMP se calentó en el microondas hasta 100°C durante diez minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{ac.})}$ al 10% y con salmuera, se secó (MgSO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

10

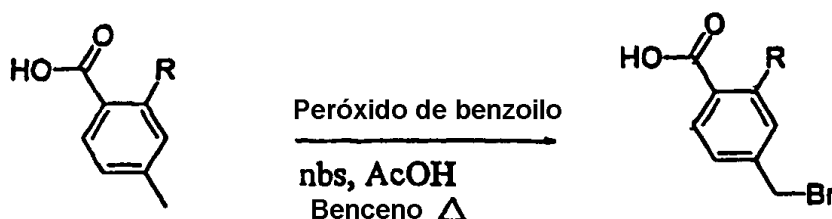
M: Saponificación de éster metílico



El éster metílico (1 eq.) se hidrolizó con LiOH (2 eq.) en una mezcla 50/50 de THF/agua. Después de terminar la reacción, el THF se evaporó a presión reducida, y la disolución se acidificó con HCl hasta pH 2. El sólido resultante se filtró y se secó para dar el ácido puro.

15

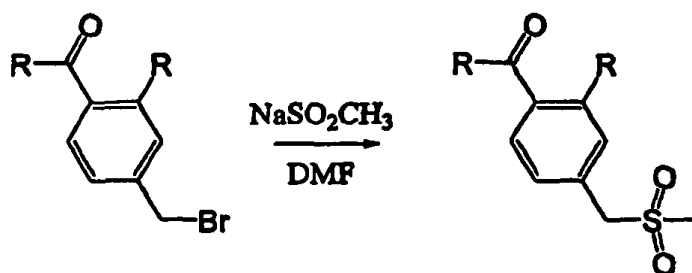
N: Brominación en presencia de una funcionalidad de ácido libre



El ácido parametilbenzoico (1 eq.) se combinó con peróxido de benzoilo (0,1 eq.) y N-bromosuccinimida (0,9 eq.) en una disolución de AcOH al 5% en benceno, y se calentó en el microondas a 120°C durante 5-15 minutos. El producto se separó del material de partida, y el producto di-bromado se purificó vía cromatografía ultrarrápida ISCO con un sistema de disolvente de acetato de etilo (con AcOH al 1%) y hexanos.

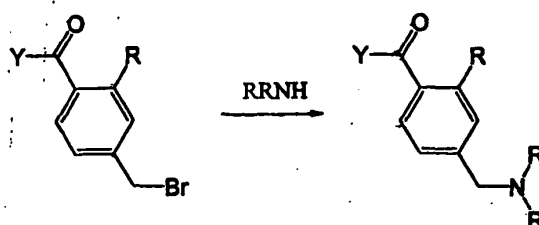
20

O: Desplazamiento de bromo por metanosulfonato de sodio



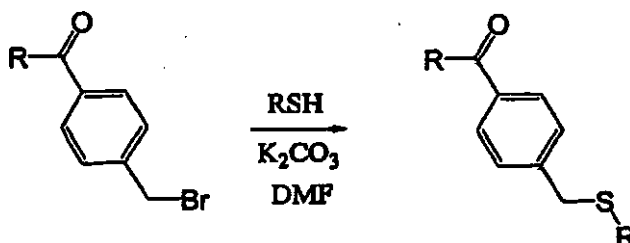
- Al material de partida bromado (1 eq.) se añadió metanosulfonato de sodio (2 eq.) en DMF, y se calentó hasta 120°C en el microondas durante 5 minutos. De forma alternativa, la reacción se calentó hasta 60°C en un baño de aceite durante varias horas hasta su terminación. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se extrajo en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para producir una metilsulfona genérica.

P: Desplazamiento de bromo mediante amina



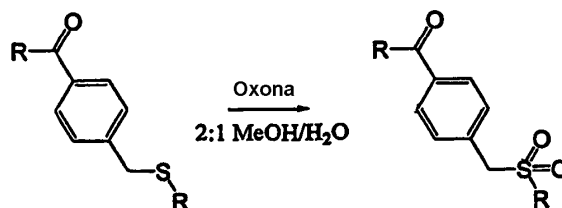
- Al material de partida bromado (1 eq.) se añadió la amina apropiada (3 eq.) en DMSO o en BuOH, y se agitó a temperatura ambiente hasta la terminación. Para aminas o anilinas menos nucleófilas, las reacciones se forzaron a la terminación usando condiciones de microondas en el intervalo de 150°-170°C durante 15 minutos. Las reacciones brutas se concentraron hasta sequedad y se extrajeron con acetato de etilo y con bicarbonato saturado si la reacción dio como resultado un intermedio, o se purificaron vía HPLC si la reacción dio como resultado un producto final.

Q: Desplazamiento de halógeno mediante tiol



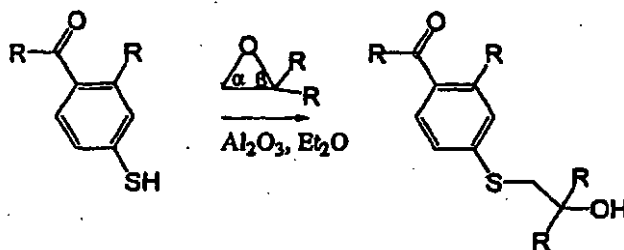
- El parametilbromobenzoato (1 eq.) se trató con carbonato de potasio (o cesio) (1,5 eq.) y el derivado tiólico apropiado (1,1 eq.) en DMF (o CH₃CN), y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La DMF se evaporó a vacío, y la reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir el tiol o compuesto tiólico derivatizado.

R: Oxidación con oxona



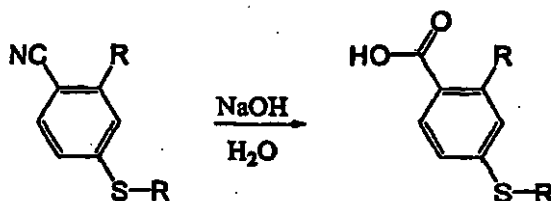
- El tiol derivatizado (1 eq.) se disolvió en MeOH mientras que la oxona (2 eq.) se disolvió separadamente en la mitad de la cantidad de agua. Una vez se disolvió toda la oxona, la disolución se añadió al tiol de una sola vez en disolución de MeOH, y se agitó hasta su terminación. El MeOH se evaporó a vacío, y el agua que queda se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir la sulfona.

S: Tiólisis de epóxidos en superficies de alúmina



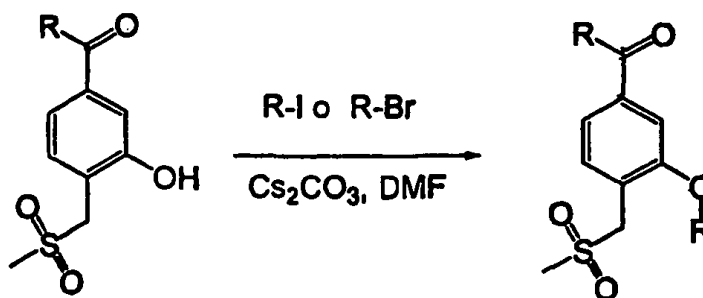
- 5 Una mezcla de epóxidos (1,0 eq.), tiofenol (1,5 eq.) y óxido de aluminio neutro (~70 eq.) en éter dietílico se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, mientras se monitorizaba mediante TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-40%/hexano) para producir un producto de β -hidroxisulfuro.

T: Conversión de grupo nitrilo en ácido carboxílico



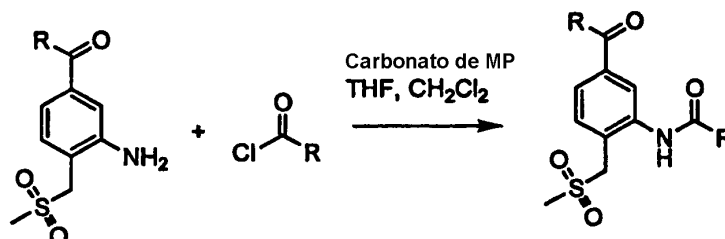
- 10 Una disolución de benzonitrilo (1,0 eq.) e hidróxido de sodio (2,0 eq.) en H_2O se calentó hasta $120^\circ C$ durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se acidificó con HCl hasta pH 2. El sólido resultante se filtró para proporcionar el producto ácido puro.

U. Alquilación de fenoles



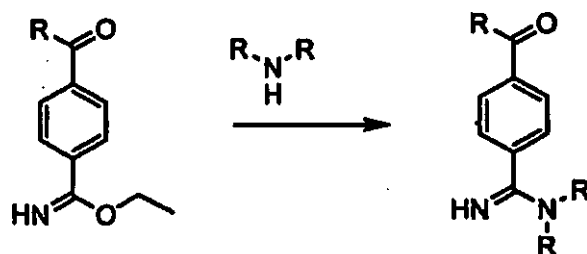
- 15 El fenol se disolvió en DMF (1,0 ml). Se añadieron carbonato de cesio (1,0 eq.) y un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo (1,0 a 2,0 eq.), y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h o $50^\circ C$ durante 1 a 24 horas. La reacción se paralizó en agua, y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos se lavaron con agua una vez, con salmuera una vez, se secó con $MgSO_4$, y se evaporó hasta un aceite bruto que se purificó mediante HPLC de fase inversa.

V. Formación de enlace amídico con un cloruro de ácido y una anilina



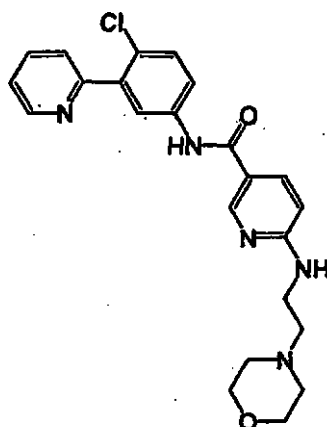
La anilina se disolvió en THF (1,5 ml) y diclorometano (1,5 ml). Se añadieron carbonato de MP (1,5 eq.) y un cloruro de ácido (1,1 eq.), y la disolución se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con metanol y con diclorometano, y se filtró para eliminar el Carbonato de MP. Los licores madre se evaporaron hasta un sólido, y se purificaron mediante HPLC de fase inversa.

5 W. Formación de amidina a partir de un imidato



Una disolución de imidato recientemente preparado en metanol se trató con una amina primaria o secundaria (1,5 eq.) a la temperatura ambiente durante 18 horas. El metanol se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa.

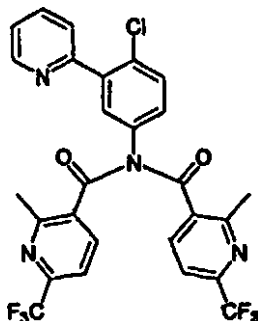
10 Ejemplo 2 6-(2-morfolinoetilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida



El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 2-morfolinoetilamina en butanol (0,5 ml). La reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 6-(2-morfolinoetilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 438,3 (M)⁺.

15

Ejemplo 3 *N,N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-bis[6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3]-carboxamida



El Procedimiento B se llevó a cabo con bromuro de 2-piridilcinc (4 ml, 2,0 mmoles, 0,5 M en THF) y 3-bromo-4-cloro-nitrobenzoceno (236 mg, 1,0 mmoles). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 10%/hexanos) para producir 2-(2-cloro-5-nitrofenil)piridina como un sólido amarillo claro.

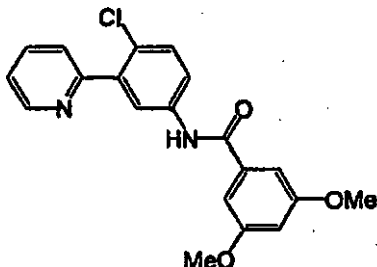
20

El Procedimiento C se llevó a cabo con 2-(2-cloro-5-nitrofenil)piridina (122 mg, 0,52 mmoles) para producir 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina como un sólido amarillo claro, que se usó sin purificación adicional.

El Procedimiento D se llevó a cabo usando 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (40 mg, 0,2 mmoles). El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 15-60%/hexanos) para producir *N,N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-bis[6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3]-carboxamida como un residuo oleoso: TLC R_f = 0,42 (acetato de etilo al 35%/hexanos); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,72 (m, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 2,78 (s, 6H); MS (Q1) 579 (M) $^+$.

5

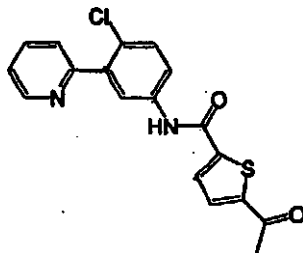
Ejemplo 4 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-3-il)fenil)-3,5-dimetoxibenzamida



Se usó 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (40 mg, 0,2 mmoles) en el Procedimiento D con cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo (43 mg, 0,216 mmoles) a 23°C durante 2 horas. El residuo bruto se purificó mediante cristalización (CH_2Cl_2 /hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-3-il)fenil)-3,5-dimetoxibenzamida como un sólido blanquecino: TLC R_f = 0,30 (acetato de etilo al 15%/hexanos); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,72 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,62 (t, 1H), 3,82 (s, 6H); MS (Q1) 369 (M) $^+$.

10

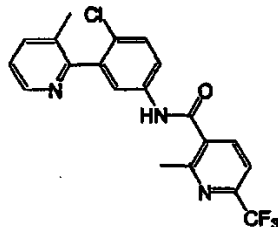
Ejemplo 5 5-Acetil-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tiofen-2-carboxamida



15 Se usó 4-cloro-3-yodoanilina (2,5 g, 9,88 mmoles) en el Procedimiento E con ácido 5-acetiltiofen-2-carboxílico (1,85 g, 10,8 mmoles) a 23°C durante 2 horas. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 20-100%/hexanos) para producir 5-acetil-*N*-(4-cloro-3-yodofenil)tiofen-2-carboxamida como un sólido amarillo.

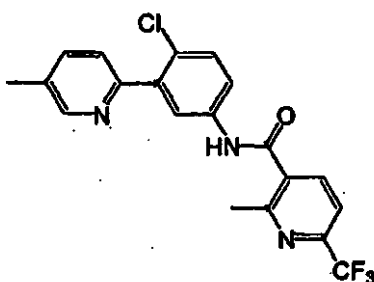
20 Se usó 5-acetil-*N*-(4-cloro-3-yodofenil)tiofen-2-carboxamida (202 mg, 0,5 mmoles) en el Procedimiento B con bromuro de 2-piridilcinc (2,5 ml, 1,25 mmoles, 0,5 M en THF). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 10-100%/hexanos) para producir 5-acetil-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tiofen-2-carboxamida como un sólido amarillo: TLC R_f = 0,19 (acetato de etilo al 50%/hexanos); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,96 (bs, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,79 (dt, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 2,58 (s, 3H); MS (Q1) 357,0 (M) $^+$.

25 Ejemplo 6 *N*-(4-Cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida



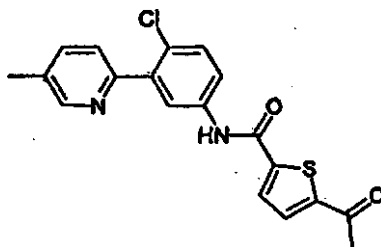
30 Se usó *N*-(4-cloro-3-yodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida (142 mg, 0,32 mmoles) en el Procedimiento B con bromuro de 6-metil-2-piridilcinc (1,75 ml, de una disolución 0,5 M en THF). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5-100%/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida como un sólido blanco: TLC R_f = 0,23 (acetato de etilo al 30%/hexanos); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,81 (bs, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,53 (t, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); MS (Q1) 406,1 (M) $^+$.

Ejemplo 7 *N*-(4-Cloro-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida



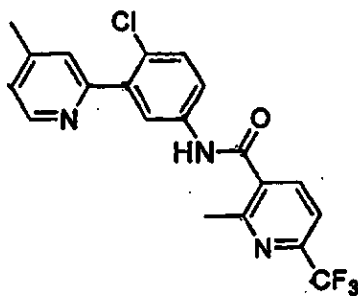
5 Se usó *N*-(4-cloro-3-yodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida (150 mg, 0,34 mmoles) en el Procedimiento B con bromuro de 4-metil-2-piridilcinc (1,7 ml de una disolución 0,5 M en THF). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5-75%/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida como un sólido blanco: TLC $R_f = 0,23$ (acetato de etilo al 35%/hexanos); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,62 (bs, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); MS (Q1) 406,3 (M) $^+$.

Ejemplo 8 5-Acetil-*N*-(4-cloro-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)tiofen-2-carboxamida



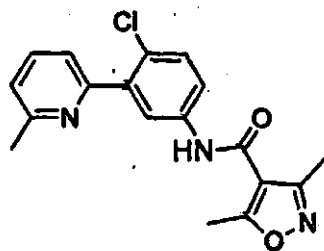
10 Se usó 5-acetil-*N*-(4-cloro-3-yodofenil)tiofen-2-carboxamida (203 mg, 0,5 mmoles) en el Procedimiento B con bromuro de 4-metil-2-piridilcinc (2,5 ml, 1,25 mmoles, 0,5 M en THF). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 30-100%/hexanos) para producir 5-acetil-*N*-(4-cloro-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)tiofen-2-carboxamida como un sólido amarillo: TLC $R_f = 0,25$ (acetato de etilo al 50%/hexanos); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,52 (bs, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); MS (Q1) 371 (M) $^+$.

Ejemplo 9 *N*-(4-Cloro-3-(4-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida



20 El Procedimiento B se llevó a cabo con *N*-(4-cloro-3-yodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida (440 mg, 1,0 mmoles) y bromuro de 4-metil-2-piridilcinc (5 ml de una disolución 0,5 M en THF). El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5-100%/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(4-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida como un sólido blanco: TLC $R_f = 0,43$ (acetato de etilo al 35%/hexanos); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,39 (bs, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); MS (Q1) 406,1 (M) $^+$.

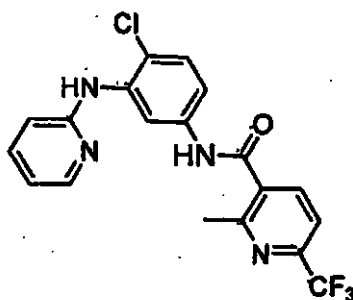
Ejemplo 10 *N*-(4-cloro-3-(6-metilpiridin-2-il)fenil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida



Se usó 4-cloro-3-yodoanilina (1,01 g, 4 mmoles) en el Procedimiento E con ácido 3,5-dimetil-4-isoxazolcarboxílico (0,565 g, 4 mmoles), EDC (1,32 g, 6,8 mmoles), TEA (0,5 ml), y DMAP (50 mg, 0,4 mmoles) a 23°C durante toda la noche. La reacción bruta se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-15%/CH₂Cl₂) para producir 3,5-dimetil-*N*-(4-cloro-3-(2-metilpiridin-3-yl)fenil)isoxazol-4-carboxamida como un sólido blanco.

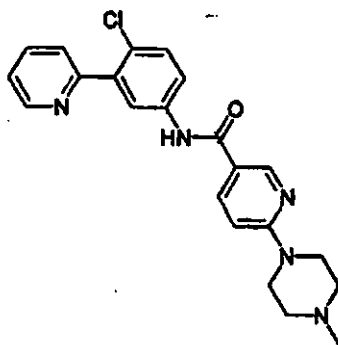
El Procedimiento B se llevó a cabo con 3,5-dimetil-*N*-(4-cloro-3-(2-metilpiridin-3-yl)fenil)isoxazol-4-carboxamida (190 mg, 0,5 mmoles) y bromuro de 3-metil-2-piridilcinc (2,5 ml de una disolución 0,5 M en THF). La reacción bruta se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5-100%/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(6-metilpiridin-2-il)fenil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida como un sólido blanco: TLC R_f 0,43 (acetato de etilo al 50%/hexanos); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (bs, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); MS (Q1) 342,3 (M)⁺.

Ejemplo 11 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-ilamino)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida



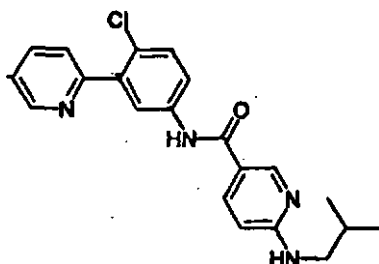
Se calentaron hasta 100°C durante 1,5 días *N*-(4-cloro-3-(2-(trifluorometil)-6-metilpiridin-3-yl)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida (220 mg, 0,5 mmoles), 2-aminopiridina (40 mg, 0,42 mmoles), *t*-butóxido de potasio (66 mg, 0,59 mmoles), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,21 mmoles), y dppf (24 mg, 0,042 mmoles) en tolueno (2,1 ml). La disolución se enfrió hasta 23°C, se diluyó con éter, se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo, y se concentró. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-ilamino)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,53 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 2,75 (s, 3H); MS (Q1) 407,0 (M)⁺.

Ejemplo 12 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-carboxamida



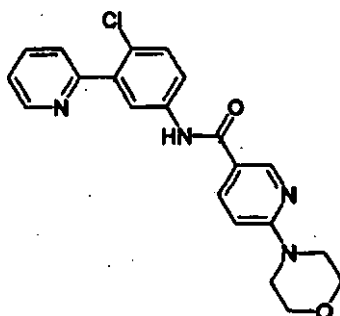
El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y *N*-metilpiperazina en butanol (0,5 ml). La reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 408,4 (M)⁺.

Ejemplo 13 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(isobutilamino)piridin-3-carboxamida



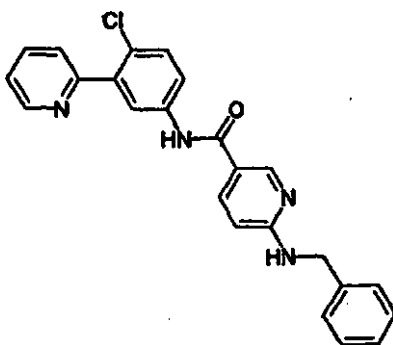
El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 2-metil-propilamina en butanol (0,5 ml). La reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(isobutilamino)piridin-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 381,1 (M)⁺.

5 Ejemplo 14 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-morfolinopiridin-3-carboxamida



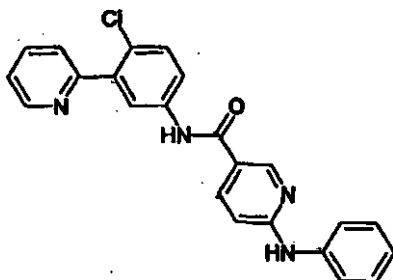
El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y morfolina en butanol (0,5 ml). La reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-morfolinopiridin-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 401,3 (M)⁺.

10 Ejemplo 15 6-(Bencilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida

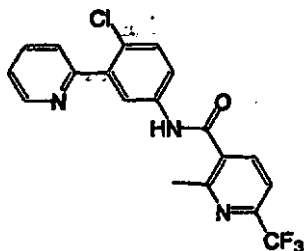


El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y bencilamina en butanol (0,5 ml). La reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 6-(bencilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 415,1 (M)⁺.

15 Ejemplo 16 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(fenilamino)piridin-3-carboxamida



El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y anilina en butanol (0,5 ml). La reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(fenilamino)piridin-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 401,0 (M)⁺.

Ejemplo 17 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida

El Procedimiento C se llevó a cabo con 1-cloro-2-yodo-4-nitrobenceno (283 mg, 1 mmol) para producir 4-cloro-3-yodoanilina, que se usó sin purificación adicional.

- 5 El Procedimiento D se llevó a cabo con 4-cloro-3-yodoanilina (225 mg, 0,889 mmoles) y cloruro de 6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carbonilo (237 mg, 0,93 mmoles, 1,05 eq.) a 0°C durante 30 minutos. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 2-50%/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-yodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida como un sólido blanco.

- 10 El Procedimiento B se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-yodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida (88 mg, 0,2 mmoles) con bromuro de 2-piridilcinc (1 ml, 0,5 mmoles, 0,5 M en THF). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 10-80%/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida como un sólido amarillo: TLC R_f 0,28 (acetato de etilo al 35%/hexanos); TLC R_f 0,28 (acetato de etilo al 35%/hexanos); RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) 8,88 (bs, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 2,75 (s, 3H); MS (Q1) 392 (M)⁺.

- 15 Un procedimiento sintético alternativo es como sigue. Se añadieron 75 g (435 mmoles) de 2-cloro-5-nitroanilina a una disolución de agua (600 ml) y ácido sulfúrico conc. (60 ml) en un matraz de 3 l, de 3 bocas, equipado para agitación mecánica. La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió lentamente una disolución de nitrito de sodio (34,2 g, 496 mmoles) en agua (130 ml). La mezcla se agitó durante ½ h, y después se añadió gota a gota una disolución de yoduro de potasio (130 g, 783 mmoles) en agua (520 ml) durante ½ h, manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. La disolución se agitó durante 2 h, y después se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na₂S₂O₃ sat. (2 x 500 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El yoduro bruto se disolvió en iPrOH caliente (500 ml), y se añadieron hexanos (200 ml). La reacción se dejó enfriar con agitación, y el producto se recogió mediante filtración por succión después de agitar a 0°C durante 2 h, produciendo 90 g (318 mmoles, 73%) de 2-cloro-5-nitro-yodobenceno como un sólido cristalino bronceado claro.

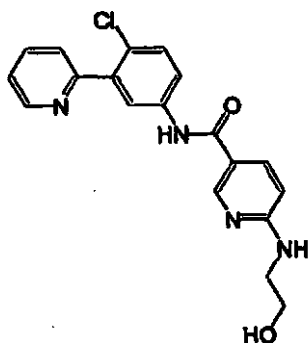
- 25 El 2-cloro-5-nitro-yodobenceno (5 g, 17,6 mmoles) se disolvió en 5 ml de DMA en un matraz secado en horno, y se añadió una disolución 0,5 M de bromuro de 2-piridilcinc (53 ml, 26,5 mmoles, 0,5 M en THF). La disolución se desgasificó con N₂ durante ½ h, se añadieron la PPh₃ (0,185 g, 0,7 mmoles) y la Pd(PPh₃)₄ (0,825 g, 0,7 mmoles), se enjuagaron con varios ml de THF, y la disolución se desgasificó durante otros 10 min. antes de calentar hasta 60°C en N₂. La reacción se terminó mediante TLC en ~8 h, se enfrió hasta RT, y se vertió en una mezcla 1:1 de EtOAc/NaOH 2,5N (500 ml). Esta disolución se agitó durante 10 min., se pasó a través de un filtro de fritas gruesa que contiene Celite, para eliminar el sólido, y después se extrajo. Los orgánicos se lavaron con salmuera, y se concentraron hasta un sólido marrón. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con Et₂O (1 x 200 ml). Esto se usó para suspender el producto bruto, que se extrajo con HCl 1N (1 x 200 ml, 3 x 100 ml). Los extractos acuosos combinados se enfriaron hasta 0°C, se diluyeron con EtOAc (250 ml), y se hicieron básicos con NaOH 10N (100 ml). Esta disolución se separó, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y carbón con agitación. Esta disolución se filtró a través de Celite, y se concentró para producir 4-cloro-3-(piridin-2-il)nitrobenceno puro (2,47 g, 10,5 mmoles, 60% de rendimiento), que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

- 40 Se suspendió 4-cloro-3-(piridin-2-il)nitrobenceno (1,47 g, 6,26 mmoles) en EtOH (35 ml), y se añadieron SnCl₂ (3,87 g; 20,4 mmoles), y HCl conc. (5 ml), y se enjuagaron con otros 5 ml de EtOH. La disolución se colocó en un baño de aceite a 40°C, y se calentó hasta 60°C. La disolución se agitó a 60°C durante 1½ h, se enfrió hasta RT, y se diluyó con HCl 1 N (100 ml). Esta disolución se vertió en Et₂O/disolución 1 N de HCl (100 ml:150 ml), y se extrajo. La capa acuosa se diluyó con EtOAc (250 ml), se enfrió hasta 0°C, y se hizo básica con NaOH 10 N (50 ml). Esta disolución se extrajo (EtOAc, 2x), y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄ y carbón. La filtración por succión a través de Celite dio una disolución incolora transparente que se concentró para producir 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (1,21 g, 5,93 mmoles, 94% de rendimiento) como un sólido cristalino color crema, que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

- 50 Se añadió gota a gota cloruro de 6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carbonilo (1,68 g, 7,51 mmoles) en 3 ml de THF a una disolución de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (1,21 g, 5,93 mmoles) en THF (15 ml) a 0°C. La disolución se agitó durante 10 min., se vertió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (2x), y con salmuera. Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El producto bruto se suspendió en iPrOAc/Et₂O (10 ml, 1:1), se agitó a 0°C

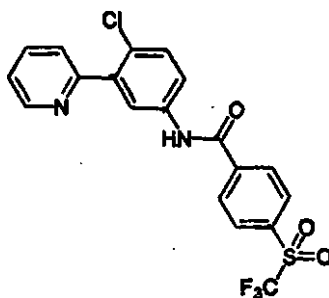
durante ½ h, y se recogió mediante filtración por succión para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridin-3-carboxamida (2,04 g, 5,21 mmoles, 88% de rendimiento) como un sólido blanco: TLC $R_f = 0,28$ (EtOAc al 35%/hex.); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,88 (bs, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 2,75 (s, 3H); MS (Q1) 392 (M^+).

5 Ejemplo 18 6-(2-hidroxiethylamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida



El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y etanolamina en butanol (0,5 ml). La reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 6-(2-hidroxiethylamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 369,0 (M^+).

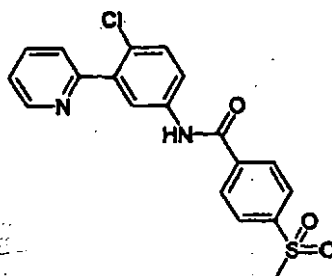
10 Ejemplo 19 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(trifluorometilsulfonyl)benzamida



Se disolvió ácido 4-(trifluorometiltio)benzoico (200 mg, 0,9 mmoles) en agua (2 ml) y ácido acético (4 ml), y se trató con permanganato de potasio (711 mg, 4,5 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para producir ácido 4-(trifluorometilsulfona)benzoico.

15 El Procedimiento general G se llevó a cabo usando ácido 4-(trifluorometilsulfona)benzoico y 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(trifluorometilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 440,95 (M^+).

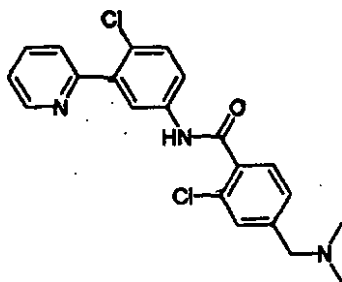
Ejemplo 20 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonyl)benzamida



20 El Procedimiento general G se llevó a cabo usando ácido 4-(etiltio)benzoico y 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etiltio)benzamida.

25 Una disolución de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etiltio)benzamida (40 mg, 0,11 mmoles) en MeOH (3 ml) enfriada hasta 0°C se trató con oxona (133 mg, 0,22 mmoles), y se retiró el baño de hielo. Después de 1 h de agitación, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4), y se concentró. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 401,0 (M^+).

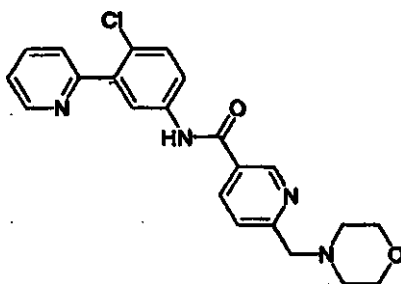
Ejemplo 21 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida



5 El Procedimiento general G se usó para acoplar ácido 4-(BOC-aminometil)-2-cloro-benzoico y 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(BOC-aminometil)-benzamida. La mezcla de reacción bruta se trató con TFA y agua en trazas durante 1 h antes de concentrar hasta sequedad para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(aminometil)-benzamida.

10 La 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(aminometil)benzamida (80 mg, 0,20 mmoles) se disolvió en DMF (5 ml), y se trató con AcOH (10 ul), paraformaldehído (43 mg, 0,47 mmoles), y triacetoxiborohidruro de sodio (125 mg, 0,59 mmoles). Después de agitar durante 16 h, el disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1 N, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida. MS (Q1) 400,0 (M)⁺.

Ejemplo 22 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(morfolinometil)piridin-3-carboxamida

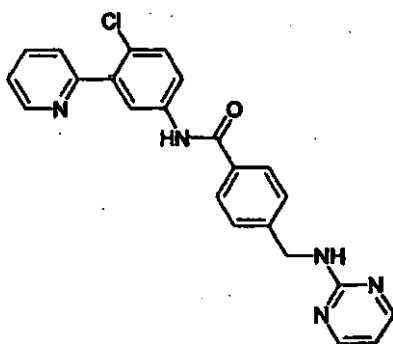


15 Se disolvió ácido 6-metilnicotínico (100 mg 0,14 mmoles) en AcOH al 10%/benceno (1 ml), y se trató con NBS (117 mg, 0,18 mmoles) y peróxido de benzoilo (18 mg, 0,07 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 min en un reactor de microondas herméticamente cerrado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir ácido 6-(bromometil)piridin-3-carboxílico.

20 El ácido 6-(bromometil)piridin-3-carboxílico se acopló a 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina como se describe en el Procedimiento general E para producir 6-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida.

La 6-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida se disolvió en DMSO (1 ml) tratada con morfolina (33 ul) durante 1 h. La reacción se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(morfolinometil)piridin-3-carboxamida. MS (Q1) 409,3 (M)⁺.

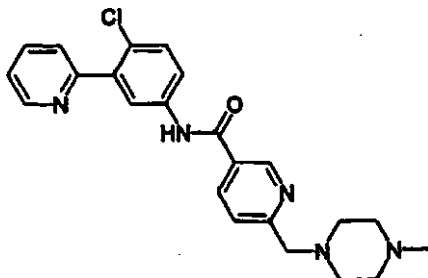
25 Ejemplo 23 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((pirimidin-2-ilamino)metil)benzamida



El ácido 4-(bromometil)benzoico se acopló a 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina como se describe en Procedimiento general E para producir 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida.

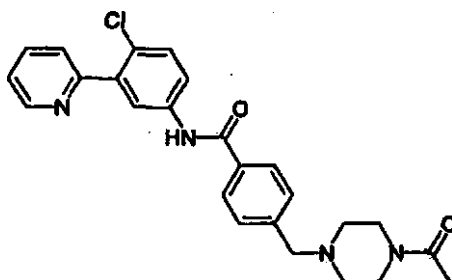
La 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida (85 mg) se disolvió en DMSO (0,5 ml), y se trató con 2-aminopiridina (59 mg) a 150°C durante 5 min en un reactor de microondas cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((pirimidin-2-ilamino)metil)benzamida pura. MS (Q1) 416,3 (M)⁺.

5 Ejemplo 24 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-carboxamida



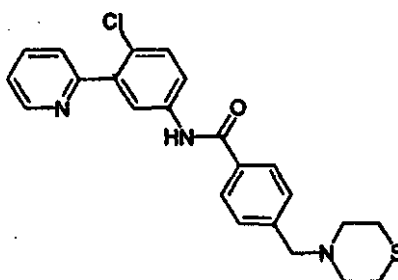
10 La 6-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida se disolvió en 1 ml de DMSO y se agitó durante 1 h con *N*-metilpiperazina. La reacción se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-carboxamida como un producto puro. MS (Q1) 422,3 (M)⁺.

Ejemplo 25 4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



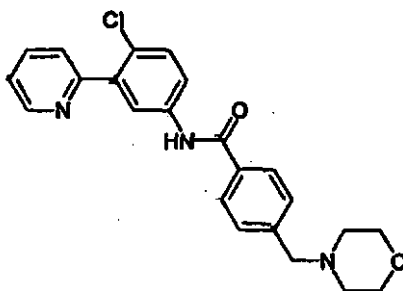
15 La 6-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida (85 mg) se disolvió en DMSO (1 ml), y se agitó durante 1 h con *N*-acetilpiperazina. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 449,1 (M)⁺.

Ejemplo 26 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiomorfolinometil)benzamida



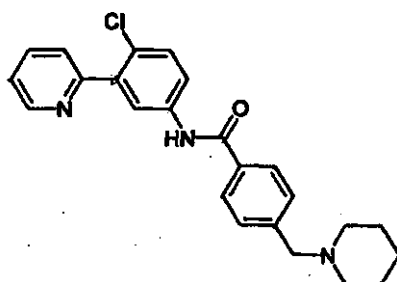
20 La 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida (85 mg) se disolvió en DMSO (1 ml), y se agitó durante 1 h con tiomorfolina. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiomorfolinometil)benzamida. MS (Q1) 424,0 (M)⁺.

Ejemplo 27 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida



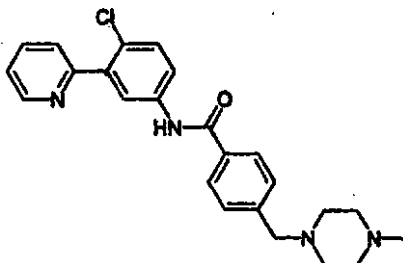
La 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida (85 mg) se disolvió en DMSO (1 ml), y se agitó durante 1 h con morfolina. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida. MS (Q1) 408,4 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 28 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((piperidin-1-il)metil)benzamida



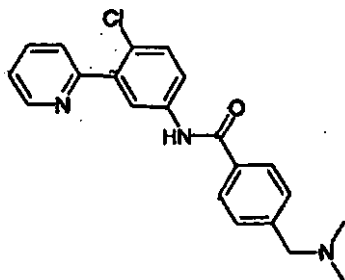
La 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida (85 mg) se disolvió en DMSO (1 ml), y se agitó durante 1 h con piperidina. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((piperidin-1-il)metil)benzamida. MS (Q1) 406,4 (M)⁺.

- 10 Ejemplo 29 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida



La 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida (85 mg) se disolvió en DMSO (1 ml), y se agitó durante 1 h con metilpiperazina. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida. MS (Q1) 421,3 (M)⁺.

- 15 Ejemplo 30 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida

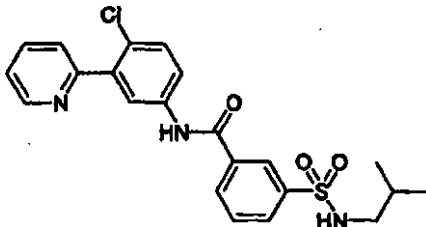


El Procedimiento G se usó para acoplar ácido BOC-4-(aminometil)benzoico (48 mg) con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (35 mg). La mezcla de reacción bruta se trató con TFA (1 ml) que contiene cantidades en trazas de agua durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para producir 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida.

- 20 La 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida (80 mg) se disolvió en DMF (5 ml), y se trató con AcOH (10 μ l), paraformaldehído (48 mg), y triacetoxiborohidruro de sodio (125 mg) durante 16 h. La mezcla de reacción se

concentró, y el residuo bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con hidróxido de sodio 1 N, se secó (MgSO₄), y se concentró. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida. MS (Q1) 365,0 (M)⁺.

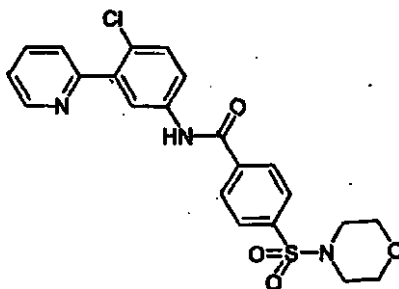
Ejemplo 31 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-[(2-metilpropil)-aminosulfonil]-benzamida



5 El Procedimiento H se llevó a cabo para acoplar ácido 3-(clorosulfonil)benzoico con *sec*-butilamina para producir ácido 3-(*sec*-butilsulfamoil)benzoico, que se purificó mediante HPLC de fase inversa.

El Procedimiento G se usó para acoplar ácido 3-(*sec*-butilsulfamoil)benzoico con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (28 mg) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-[(2-metilpropil)aminosulfonil]-benzamida. MS (Q1) 444,0 (M)⁺.

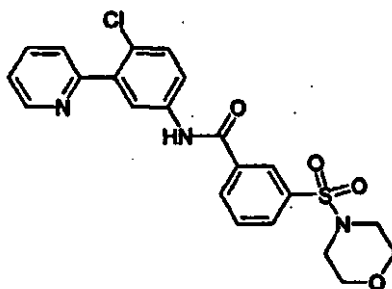
10 Ejemplo 32 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida



El Procedimiento H se llevó a cabo para acoplar ácido 4-(clorosulfonil)benzoico con morfolina para producir ácido 4-(morfolinosulfamoil)benzoico, que se purificó mediante HPLC de fase inversa.

15 El Procedimiento G se usó para acoplar ácido 4-(morfolinosulfamoil)benzoico con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (34 mg) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida. MS (Q1) 458,1 (M)⁺.

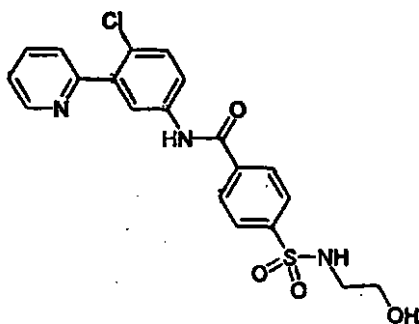
Ejemplo 33 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida



El Procedimiento H se llevó a cabo para acoplar ácido 3-(clorosulfonil)benzoico con morfolina para producir ácido 3-(morfolinosulfamoil)benzoico, que se purificó mediante HPLC de fase inversa.

20 El Procedimiento G se usó para acoplar ácido 3-(morfolinosulfamoil)benzoico con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (25 mg) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida. MS (Q1) 458,1 (M)⁺.

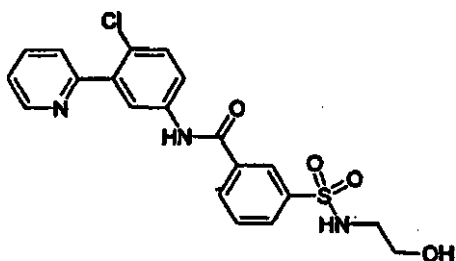
Ejemplo 34 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-[(2-hidroxietil)amino]sulfonil]-benzamida



El Procedimiento H se llevó a cabo para acoplar ácido 4-(clorosulfonyl)benzoico con etanolamina para producir ácido 4-(2-hidroxietilsulfamoil)benzoico, que se purificó mediante HPLC de fase inversa.

- 5 El Procedimiento G se usó para acoplar ácido 4-(2-hidroxietilsulfamoil)benzoico con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (42 mg) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-[(2-hidroxietil)amino]sulfonyl]-benzamida. MS (Q1) 431,9 (M)⁺.

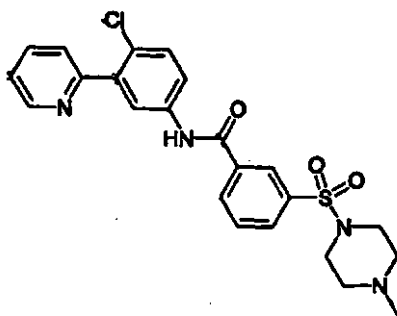
Ejemplo 35 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-[(2-hidroxietil)amino]sulfonyl]-benzamida



El Procedimiento H se llevó a cabo para acoplar ácido 3-(clorosulfonyl)benzoico con etanolamina para producir ácido 3-(2-hidroxietil-sulfamoil)benzoico, que se purificó mediante HPLC de fase inversa.

- 10 El Procedimiento G se usó para acoplar ácido 3-(2-hidroxietilsulfamoil)benzoico con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (42 mg) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-[(2-hidroxietil)amino]sulfonyl]-benzamida. MS (Q1) 432,0 (M)⁺.

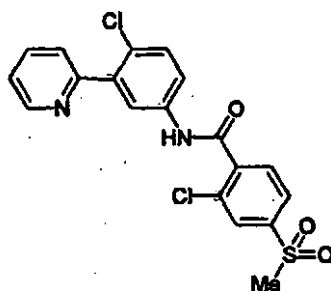
Ejemplo 36 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(4-morfolinilsulfonyl)-benzamida



- 15 El Procedimiento H se llevó a cabo para acoplar ácido 3-(clorosulfonyl)benzoico con piperazina para producir ácido 3-(*N*-metilpiperazinosulfamoil)benzoico, que se purificó mediante HPLC de fase inversa.

El Procedimiento G se usó para acoplar ácido 3-(*N*-metilpiperazinosulfamoil)benzoico con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(4-morfolinilsulfonyl)-benzamida. MS (Q1) 471,0 (M)⁺.

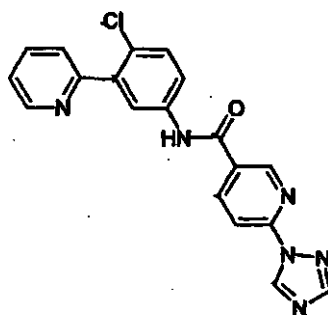
Ejemplo 37 2-Cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonyl)benzamida



5 El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 2-cloro-4-metilsulfonylbenzoico para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 421,0 (M)⁺. El producto se disolvió entonces en una disolución 1 N de HCl, seguido de la basificación con una disolución 0,5 N de NaOH (pH hasta 11). El precipitado resultante se filtró y se secó a vacío.

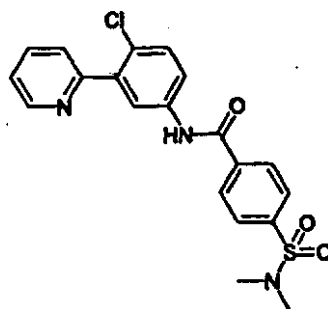
10 El Procedimiento D se puede usar también para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina y cloruro de 2-cloro-4-(metilsulfonyl)benzoilo para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonyl)benzamida, que se recogió mediante filtración por succión, y la sal de HCl se lavó con Et₂O (o, de forma alternativa, con MTBE). Este material se basifica usando EtOAc/NaHCO₃ ac., y los orgánicos se secaron y se concentraron hasta la base libre sólida. Este material se cristalizó entonces en acetona:EtOAc (80:20, aprox. 10 ml/g) que se recrystalizó después finalmente en una suspensión caliente de *i*PrOAc. La sal de HCl de 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonyl)benzamida también se puede disolver en agua destilada, seguido de la basificación con una disolución 0,5 N de NaOH (pH hasta 11) y filtrando y secando a vacío el precipitado.

Ejemplo 38 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-carboxamida



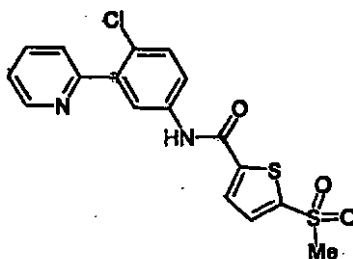
15 El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (40 mg) y ácido 6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-carboxílico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-carboxamida. MS (Q1) 377,0 (M)⁺.

Ejemplo 39 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-[(dimetilamino)sulfonyl]-benzamida



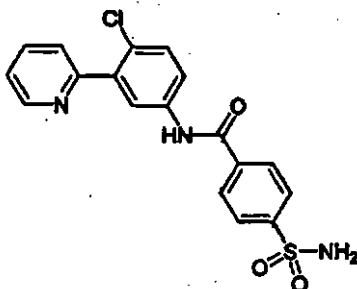
20 El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 4-[(dimetilamino)sulfonyl]benzoico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-[(dimetilamino)sulfonyl]-benzamida. MS (Q1) 416,0 (M)⁺.

Ejemplo 40 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)tiopen-2-carboxamida



El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (40 mg) y ácido 5-(metilsulfonyl)tiofen-2-carboxílico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)tiofen-2-carboxamida. MS (Q1) 393,0 (M)⁺.

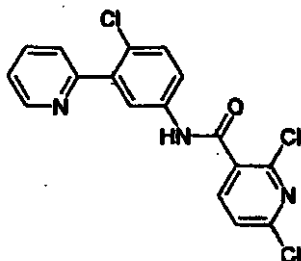
Ejemplo 41 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(aminosulfonyl)-benzamida



5

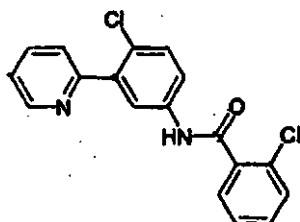
El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (30 mg) y 4-carboxibencenosulfonamida para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(aminosulfonyl)-benzamida. MS (Q1) 388,0 (M)⁺.

Ejemplo 42 2,6-dicloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida



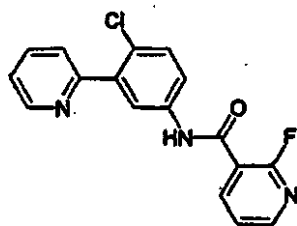
10 El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 2,6-dicloronicotínico para producir 2,6-dicloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida. MS (Q1) 378,1 (M)⁺.

Ejemplo 43 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



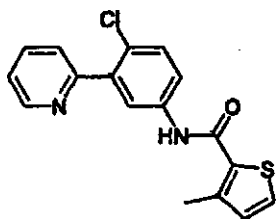
15 El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 2-clorobenzoico para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 343,1 (M)⁺.

Ejemplo 44 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-fluoropiridin-3-carboxamida



El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 2-fluoronicotínico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-fluoropiridin-3-carboxamida. MS (Q1) 328,1 (M)⁺.

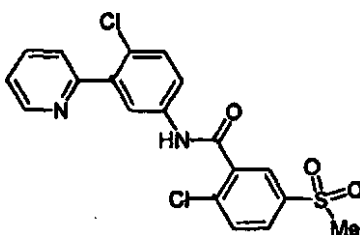
Ejemplo 45 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-metiltiofen-2-carboxamida



5

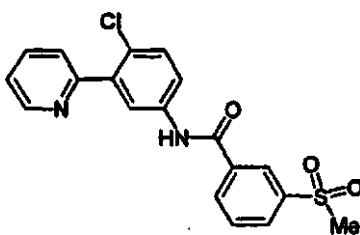
El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 3-metil-2-tiofenecarboxílico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-metiltiofen-2-carboxamida. MS (Q1) 329,0 (M)⁺.

Ejemplo 46 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)benzamida



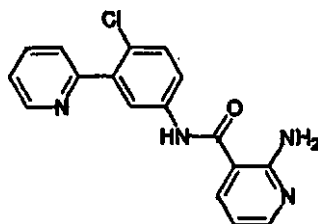
10 El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina y ácido 2-cloro-5-(metanosulfonyl)benzoico para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 420,95 (M)⁺.

Ejemplo 47 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(metilsulfonyl)benzamida



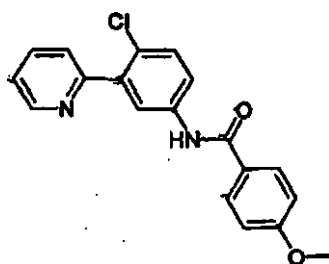
15 El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina y ácido 3-(metanosulfonyl)benzoico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(metilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 387,2 (M)⁺.

Ejemplo 48 2-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida



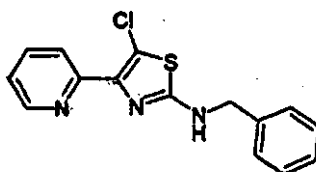
El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 2-aminonicotínico para producir 2-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-3-carboxamida. MS (Q1) 325,2 (M)⁺.

20 Ejemplo 49 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida



El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina y ácido 4-metoxibenzoico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida. MS (Q1) 341,2 (M)⁺.

Ejemplo 50 *N*-bencil-5-cloro-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina

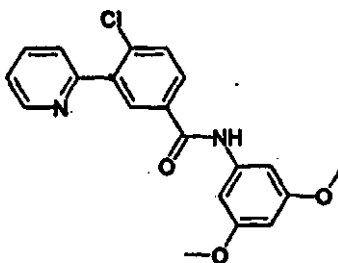


5

Una disolución de hidrobromuro de 2-(bromoacetil)piridina (100 mg, 0,36 mmoles) en etanol (2 ml) se trató con 1-bencil-2-tiourea (90 mg, 0,54 mmoles). La disolución amarilla resultante se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-bencil-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina.

10 Una disolución de *N*-bencil-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (60 mg, 0,23 mmoles) en DMF (2 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con *N*-clorosuccinimida (33 mg, 0,25 mmoles), y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-bencil-5-cloro-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina. MS (Q1) 302,2 (M)⁺.

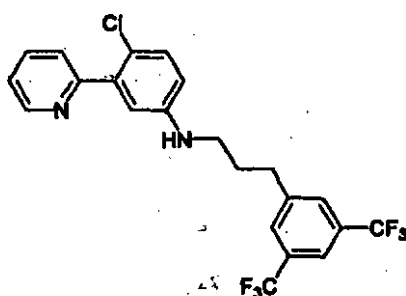
Ejemplo 51 4-cloro-*N*-(3,5-dimetoxifenil)-3-(piridin-2-il)benzamida



15 Una disolución de ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (250 mg, 1,1 mmoles) en DMF (2 ml) se trató con PyBop (550 mg, 1,1 mmoles) y DIPEA (370 ul, 2,1 mmoles). Después de agitar la mezcla de reacción durante 5 min., se añadió 3,5-dimetoxianilina (105 mg, 0,69 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con HCl 0,1 N, hidróxido de sodio 0,1 N y con salmuera, sucesivamente. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró, y la 3-bromo-4-cloro-*N*-(3,5-dimetoxifenil)benzamida bruta se usó sin purificación adicional.

20 La 3-bromo-4-cloro-*N*-(3,5-dimetoxifenil)benzamida se disolvió en bromuro de 2-piridilcinc 0,5 M (2,5 ml), y se trató con Pd(PPh)₃₄ (20 mg, 0,02 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 155°C durante 20 min. en un tubo herméticamente cerrado, en un reactor de microondas. La disolución resultante se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con hidróxido de sodio 0,1 N y después con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró, y el residuo bruto se purificó parcialmente mediante cromatografía en gel de sílice. La 4-cloro-*N*-(3,5-dimetoxifenil)-3-(piridin-2-il)benzamida pura se obtuvo mediante una segunda purificación mediante HPLC de fase inversa. MS (Q1) 369,1 (M)⁺.

Ejemplo 52 *N*-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)propil)-4-cloro-3-(piridin-2-il)benzenamina

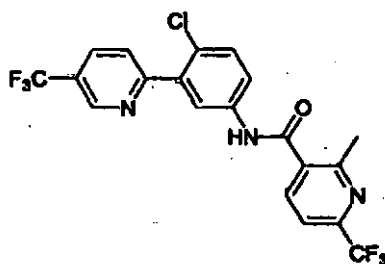


Una disolución de ácido 3,5-bis(trifluorometil)hidrocinámico (1,0 g, 3,5 mmoles) y TEA (0,46 g, 4,5 mmoles) en THF (16 ml) se enfrió hasta -40°C (etanol-agua/baño de hielo seco). A esta mezcla se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (0,56 g, 4,1 mmoles), y la agitación se continuó durante otras 1,5 horas mientras que la temperatura del baño de enfriamiento se mantuvo entre -40°C y -20°C . Se añadió NaBH_4 sólido (0,53 g, 14 mmoles), seguido de H_2O (1,3 ml). La mezcla turbia se agitó toda la noche mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. Después de concentrar a vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se acidificó hasta pH 1 con HCl al 37%, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con NaHCO_3 saturado y con salmuera, después se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (6:4 éter etílico-hexano) para producir 3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-1-propanol.

Se disolvieron 3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-1-propanol (0,88 g, 3,2 mmoles) y CBr_4 (1,34 g, 4,0 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml), y se enfriaron hasta 0°C . Se añadió trifetilfosfina (1,3 g, 4,8 mmoles) en tres porciones a lo largo de 0,5 h. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min., y después se diluyó con pentano (30 ml) y NaHCO_3 sat. (30 ml). La capa acuosa se separó y se lavó con éter etílico, y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (éter etílico-hexano 99:1) para producir 0,8 g, (74%) del 3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-1-bromopropano.

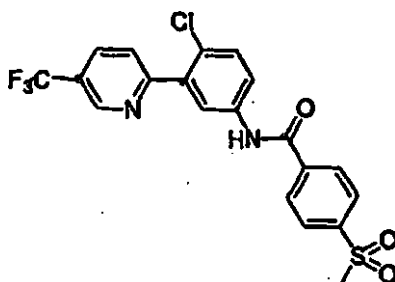
Se agitó a 100°C toda la noche 4-cloro-3-(2'-piridil)anilina (10 mg, 0,05 mmoles), 3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-1-bromopropano (34 mg, 0,1 mmoles) y K_2CO_3 (14 mg, 0,1 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N (ac.), y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), y se concentraron. El bruto se purificó mediante HPLC preparativa para producir *N*-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)propil)-4-cloro-3-(piridin-2-il)benzenamina.

Ejemplo 53 *N*-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



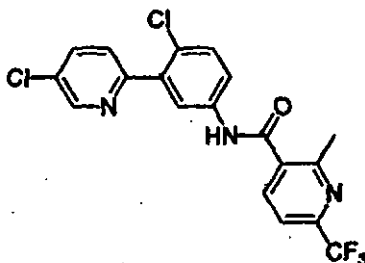
Se usó *N*-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (~ 0,5 mmoles) en el Procedimiento A con 5-trifluorometil-2-bromopiridina (113 mg, 0,5 mmoles). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5-50%/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como una espuma blanca: TLC $R_f = 0,30$ (acetato de etilo al 15%/hexanos); MS (Q1) 460 (M)⁺.

Ejemplo 54 *N*-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonyl)benzamidina



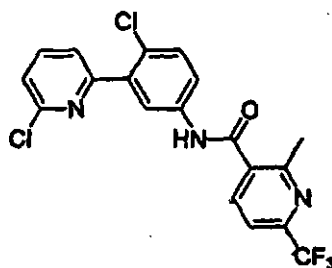
Se usó *N*-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(metilsulfonyl)benzamida (~1,0 mmoles) en el Procedimiento A con 5-trifluorometil-2-bromopiridina (226 mg, 1 mmol). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetona al 0-10%/diclorometano) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonyl)benzamida como un sólido blanco: MS (Q1) 455 (M)⁺.

5 Ejemplo 55 *N*-(4-cloro-3-(5-cloropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



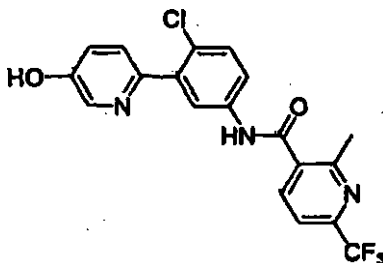
10 Se usó trifluorometanosulfonato de 5-cloropiridin-2-ilo (4,12 mmoles) en el Procedimiento I con cloruro de trimetilestano para producir 5-cloro-2-(trimetilestannil)piridina. El material bruto (~4 mmoles) se usó en el Procedimiento K con *N*-(4-cloro-3-yodofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (2 mmoles). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-50%/hexano) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-cloropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido blanco: TLC R_f = 0,48 (acetato de etilo al 25%/hexanos); MS (Q1) 427 (M)⁺.

Ejemplo 56 *N*-(4-cloro-3-(6-cloropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



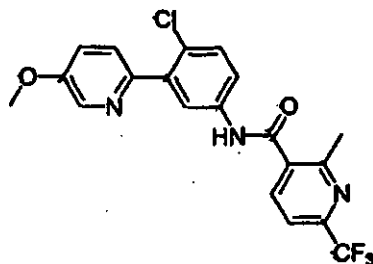
15 Se usó trifluorometanosulfonato de 6-cloropiridin-2-ilo (4,12 mmoles) en el Procedimiento I con cloruro de trimetilestano para producir 2-cloro-6-(trimetilestannil)piridina. El material bruto (~4 mmoles) se usó en el Procedimiento K con *N*-(4-cloro-3-yodofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (2 mmoles). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5-45%/hexano) para producir *N*-(4-cloro-3-(6-cloropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido blanco: TLC R_f = 0,45 (acetato de etilo al 25%/hexanos); MS (Q1) 426 (M)⁺.

20 Ejemplo 57 *N*-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



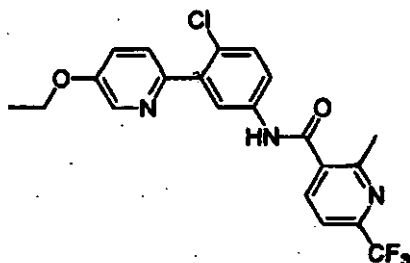
25 Se usó 3-(triisopropilsililoxi)piridina (2,66 mmoles) en el Procedimiento J con hexametildiestannano para producir 5-(triisopropilsililoxi)-2-(trimetilestannil)piridina. El material bruto (~0,55 mmoles) se usó en el Procedimiento K con *N*-(4-cloro-3-yodofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,17 mmoles). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-40% /hexano) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-(triisopropilsililoxi)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como un aceite amarillo. La *N*-(4-cloro-3-(5-(triisopropilsililoxi)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (1 mmol) se trató con TBAF (2 ml, 1 M en THF) en THF (1 ml) a 23°C durante treinta minutos, se concentró, se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (isopropanol al 0-10%/diclorometano) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido blanco: TLC R_f = 0,59 (acetato de etilo al 10%/hexanos); MS (Q1) 408 (M)⁺.

Ejemplo 58 *N*-(4-cloro-3-(5-metoxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



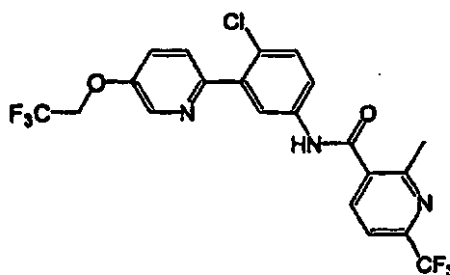
5 Se usó *N*-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,12 mmoles) en el Procedimiento L con yodometano en exceso. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-100%/hexano) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-metoxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido blanco: TLC $R_f = 0,57$ (acetato de etilo al 50%/hexanos); MS (Q1) 423(M)⁺.

Ejemplo 59 *N*-(4-cloro-3-(5-etoxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



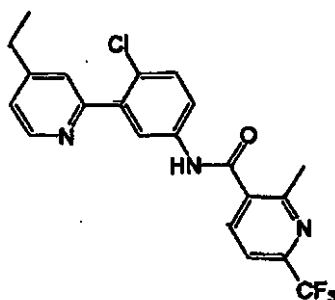
10 Se usó *N*-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,05 mmoles) en el Procedimiento L con yodoetano en exceso. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-100%/hexano) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-etoxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido blanco: TLC $R_f = 0,64$ (acetato de etilo al 50%/hexanos); MS (Q1), 436 (M)⁺.

Ejemplo 60 *N*-(4-cloro-3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



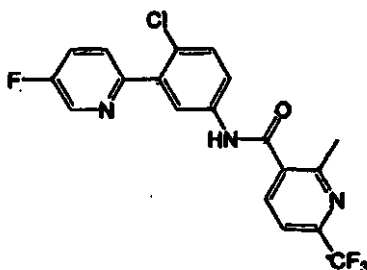
15 Se usó *N*-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,12 mmoles) en el Procedimiento L con yoduro de trifluoroetilo en exceso. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-40%/hexano) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido blanco: TLC $R_f = 0,64$ (40% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 490 (M)⁺.

Ejemplo 61 *N*-(4-cloro-3-(4-etilpiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



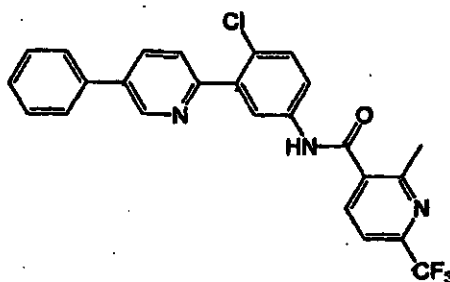
Se usó *N*-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (~ 1 mmol) en el Procedimiento A con 4-etil-2-bromopiridina (1 mmol). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-60%/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(4-etilpiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido bronceado: MS (Q1) 419 (M)⁺.

5 Ejemplo 62 *N*-(4-cloro-3-(5-fluoropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



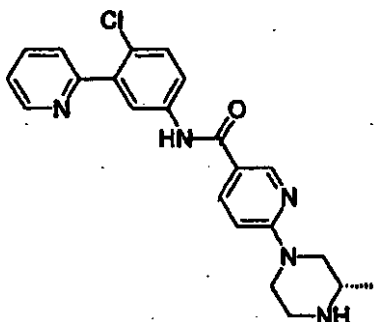
10 Se usó *N*-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (~ 1 mmol) en el Procedimiento A con 5-fluoro-2-bromopiridina (1 mmol). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5-45%/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-fluoropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido bronceado: MS (Q1) 409 (M)⁺.

Ejemplo 63 *N*-(4-cloro-3-(5-fenilpiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida



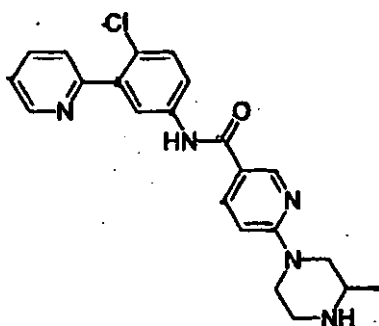
15 Se usó trifluorometanosulfonato de 5-fenilpiridin-2-ilo (1,5 mmoles) en el Procedimiento J con cloruro de trimetilestaño para producir 5-fenil-2-(trimetilestannil)piridina. El material bruto (~1,25 mmoles) se usó en el Procedimiento K con *N*-(4-cloro-3-yodo-fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (1 mmol). Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetona al 1%/cloruro de metileno) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-fenilpiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido bronceado: TLC R_f = 0,15 (acetona al 1%/cloruro de metileno); MS (Q1) 467 (M)⁺.

Ejemplo 64 (S)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida



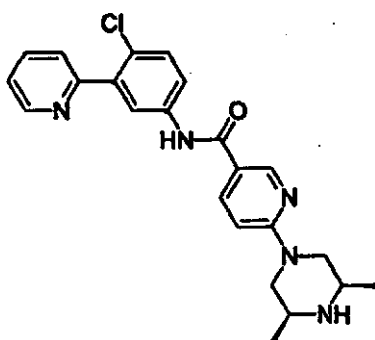
20 El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 75 mg de (S)-2-metilpiperazina en 0,75 ml de butanol a 160°C durante 60 min. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo (S)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 408 (M)⁺.

Ejemplo 65 (R)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida



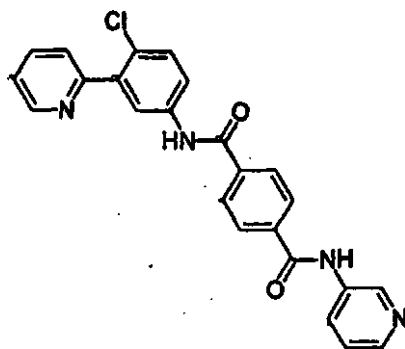
El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 75 mg de (*R*)-2-metilpiperazina en 0,75 ml de butanol a 160°C durante 60 min. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 408 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 66 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)nicotinamida



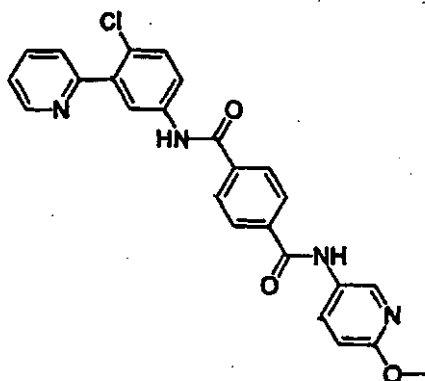
El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (75 mg) y 114 mg de 2,6-dimetilpiperazina en 1 ml de butanol a 160°C durante 60 min. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422,1 (M)⁺.

- 10 Ejemplo 67 *N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-il)tereftalamida



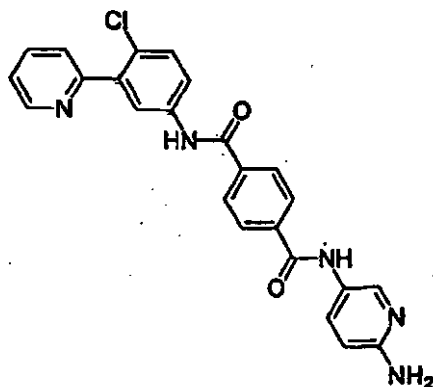
- 15 Se acoplaron 320 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 400 mg de ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico vía el Procedimiento G para dar 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoato de metilo. El 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoato de metilo se hidrolizó entonces vía el Procedimiento M para dar 550 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico. Se acoplaron 50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 3-aminopiridina vía el Procedimiento G. La capa orgánica se evaporó hasta sequedad, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-il)tereftalamida. MS (Q1) 429 (M)⁺.

Ejemplo 68 *N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(6-metoxipiridin-3-il)tereftalamida



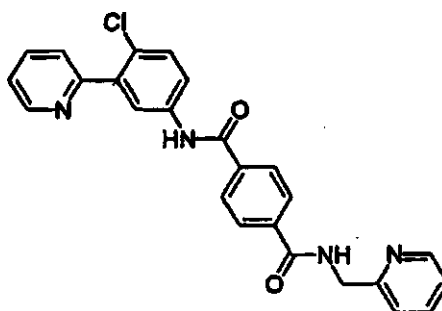
Se acoplaron 50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 2-metoxi-5-aminopiridina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(6-metoxipiridin-3-il)tereftalamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

5 Ejemplo 69 N^1 -(6-aminopiridin-3-il)- N^4 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



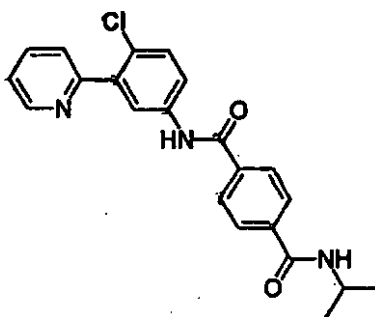
Se acoplaron 50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 2,5-diaminopiridina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir N^1 -(6-aminopiridin-3-il)- N^4 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 444 (M)⁺.

10 Ejemplo 70 N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-2-ilmetil)tereftalamida



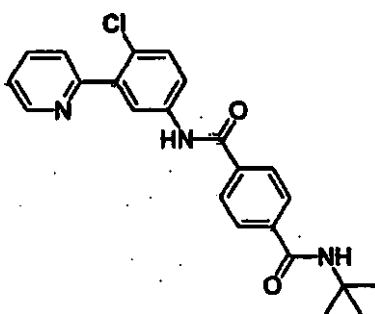
Se acoplaron 50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 2-(aminometil)piridina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-2-ilmetil)tereftalamida. MS (Q1) 443 (M)⁺.

15 Ejemplo 71 N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -isopropiltereftalamida



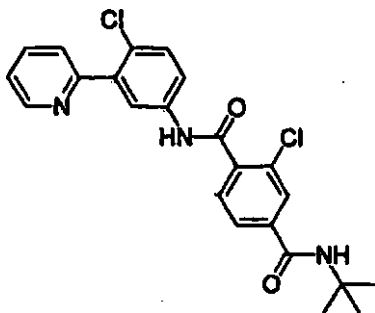
Se acoplaron 50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a isopropilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -isopropil-tereftalamida. MS (Q1) 394 (M)⁺.

5 Ejemplo 72 N^1 -*terc*-butil- N^4 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



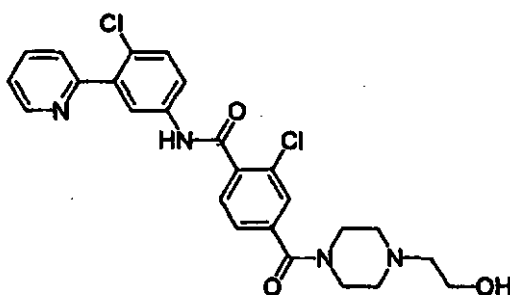
Se acoplaron 50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a *terc*-butilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir N^1 -*terc*-butil- N^4 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 408 (M)⁺.

10 Ejemplo 73 N^4 -*terc*-butil-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



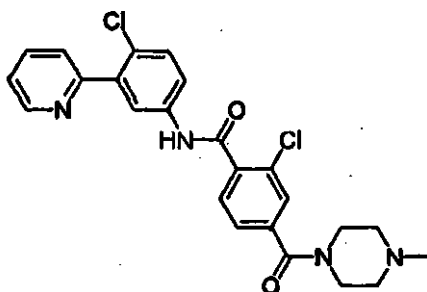
Se pusieron a reflujo 67 ml de 2-cloro-1,4-dimetilbenceno y 356 g de permanganato de potasio en 1,5 l de H₂O durante varias horas y se monitorizó mediante TLC en busca de la desaparición del material de partida. El permanganato de potasio se filtró, y la mezcla de reacción se acidificó y se filtró para producir ácido 2-clorotereftálico. Se trataron 46,8 g de ácido 2-clorotereftálico con una disolución saturada de HCl gaseoso en MeQH toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se sometió a tratamiento básico, y se secó para producir el 2-clorotereftalato de dimetilo. Se enfriaron 20 g de 2-clorotereftalato de dimetilo hasta 0°C en DCM, y se añadieron gota a gota 87 ml de una disolución 1M de BBr₃ en DCM durante varias horas. La mezcla de reacción se calentó subsiguientemente hasta la temperatura ambiente y se agitó hasta su terminación. Tras el tratamiento básico, el ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil)benzoico se purificó mediante ISCO Combi-Flash. Se acoplaron 959 mg de ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil)benzoico a 750 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina vía el Procedimiento G. Se hidrolizó 1 g de 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para dar ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico. Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a *terc*-butilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir N^4 -*terc*-butil-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 443,2 (M)⁺.

Ejemplo 74 2-cloro- N -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-carbonil)benzamida



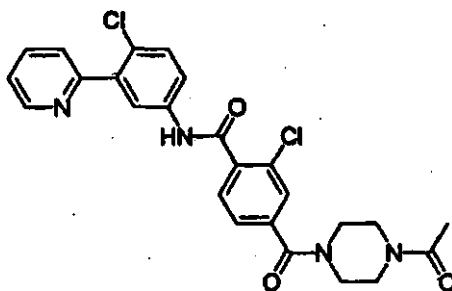
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a *N*-(2-hidroxietil)piperazina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 499 (M)⁺.

5 Ejemplo 75 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzamida



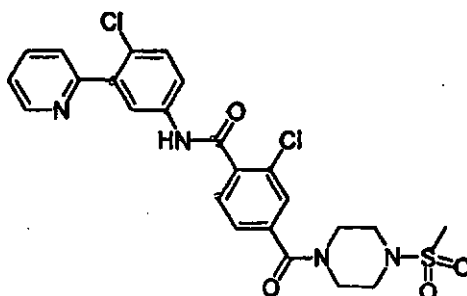
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 1-metilpiperazina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 469 (M)⁺.

10 Ejemplo 76 4-(4-acetilpiperazin-1-carbonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



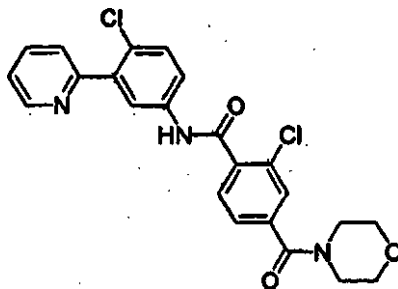
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 1-acetilpiperazina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 4-(4-acetilpiperazin-1-carbonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 497 (M)⁺.

15 Ejemplo 77 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(metilsulfoniopiperazin-1-carbonil)benzamida



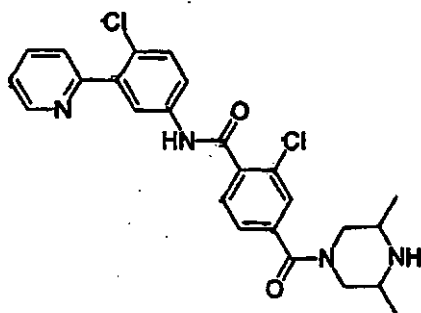
Se acopló 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 1-sulfonilpiperazina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 533 (M)⁺.

Ejemplo 78 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(morfolin-4-carbonil)benzamida



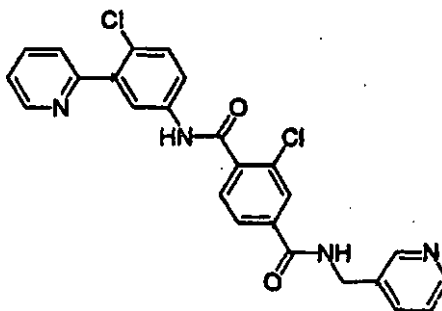
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a morfolina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(morfolin-4-carbonil)benzamida. MS (Q1) 456 (M)⁺.

Ejemplo 79 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-carbonil)benzamida



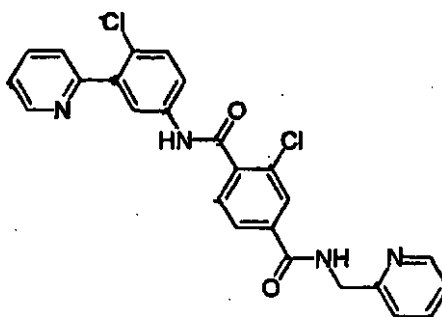
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 2,6-dimetilpiperazina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

Ejemplo 80 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-ilmetil)tereftalamida



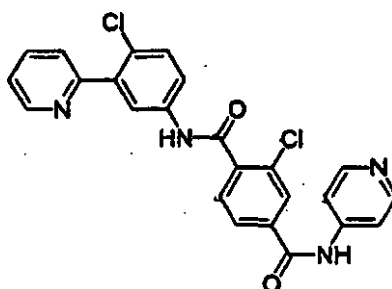
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 3-(aminometil)piridina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-ilmetil)tereftalamida. MS (Q1) 477 (M)⁺.

Ejemplo 81 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-2-ilmetil)tereftalamida



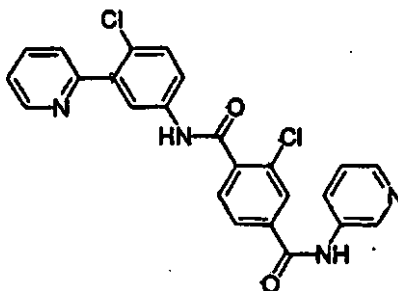
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 2-(aminometil)piridina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 477 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 82 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-4-il)tereftalamida



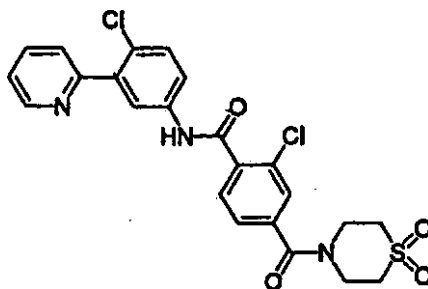
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 4-aminopiridina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-4-il)tereftalamida. MS (Q1) 463 (M)⁺.

- 10 Ejemplo 83 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-il)tereftalamida



Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 3-aminopiridina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-il)tereftalamida. MS (Q1) 463 (M)⁺.

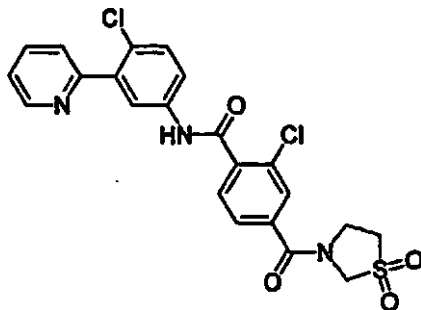
- 15 Ejemplo 84 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiomorfolin-4-carbonil)benzamida (tiomorfolina S-oxidada)



Se acoplaron 100 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a tiomorfolina vía el Procedimiento G. La 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiomorfolin-4-carbonil)benzamida bruta se hizo reaccionar vía el Procedimiento R para oxidar el azufre de la tiomorfolina, y se purificó vía HPLC de fase inversa

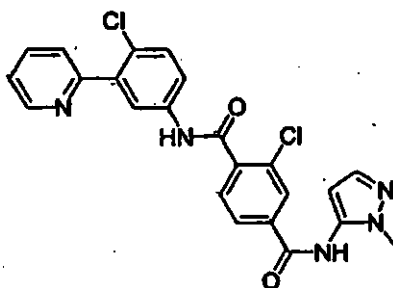
para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiomorfolin-4-carbonil)benzamida (en la que el azufre de la tiomorfolina se oxida a SO₂). MS (Q1) 504 (M)⁺.

Ejemplo 85 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiazolidin-3-carbonil)benzamida (tiazolidina S-oxidada)



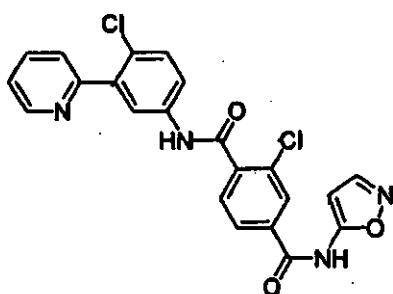
- 5 Se acoplaron 100 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a tiazolidina vía el Procedimiento G. La 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiazolidin-3-carbonil)benzamida bruta se hizo reaccionar vía el Procedimiento R, y se purificó vía HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiazolidin-3-carbonil)benzamida (en la que el azufre de la tiazolidina se oxida a SO₂). MS (Q1) 490 (M)⁺.

Ejemplo 86 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tereftalamida



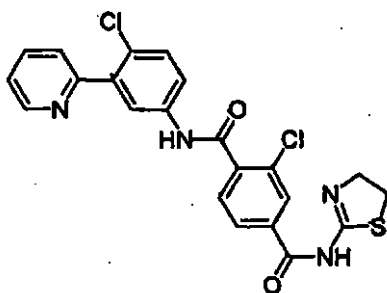
- 10 Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 5-amino-1-metilpirazol vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tereftalamida. MS (Q1) 466 (M)⁺.

Ejemplo 87 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(isoxazol-5-il)tereftalamida



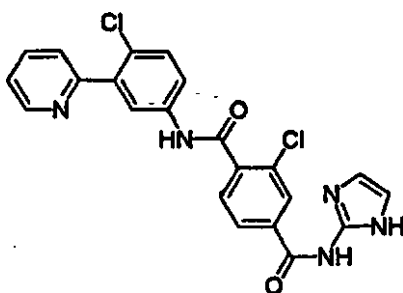
- 15 Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 5-aminoisoxazol vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(isoxazol-5-il)tereftalamida. MS (Q1) 463 (M)⁺.

Ejemplo 88 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(4,5-dihidrotiazol-2-il)tereftalamida



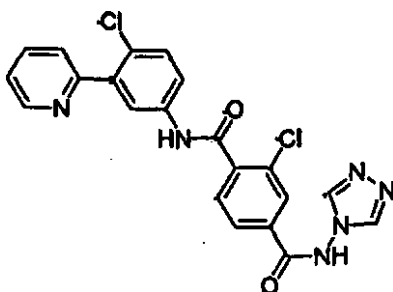
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 2-amino-4,5-dihidrotiazol vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(4,5-dihidrotiazol-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 471 (M)⁺.

5 Ejemplo 89 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1H-imidazol-2-il)tereftalamida



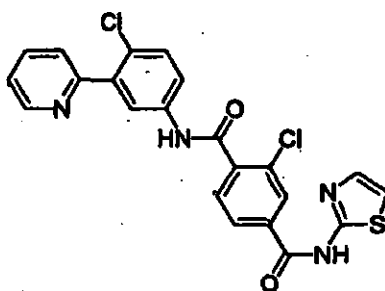
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 2-aminoimidazol vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1H-imidazol-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 452 (M)⁺.

10 Ejemplo 90 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(4H-1,2,4-triazol-4-il)tereftalamida



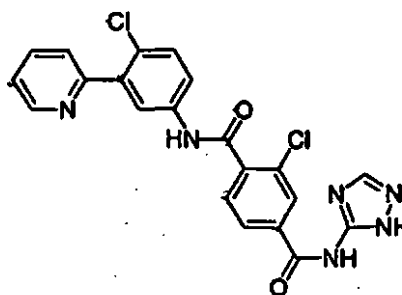
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 4-amino-1,2,4-triazol vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(4H-1,2,4-triazol-4-il)tereftalamida. MS (Q1) 453 (M)⁺.

15 Ejemplo 91 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(tiazol-2-il)tereftalamida



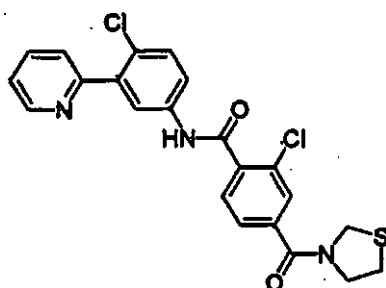
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 2-aminotiazol vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(tiazol-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 469 (M)⁺.

20 Ejemplo 92 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1H-1,2,4-triazol-5-il)tereftalamida



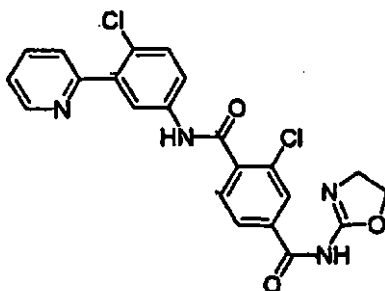
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 3-amino-1,2,4-triazol vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1H-1,2,4-triazol-5-il)tereftalamida. MS (Q1) 453 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 93 2-cloro- N -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiazolidin-3-carbonil)benzamida



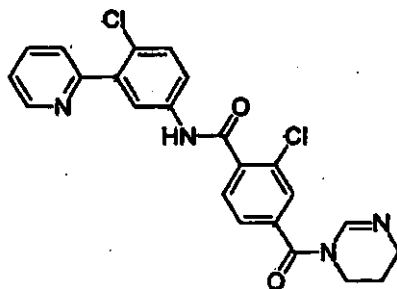
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a tiazolina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiazolidin-3-carbonil)benzamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

- 10 Ejemplo 94 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(4,5-dihidrooxazol-2-il)tereftalamida



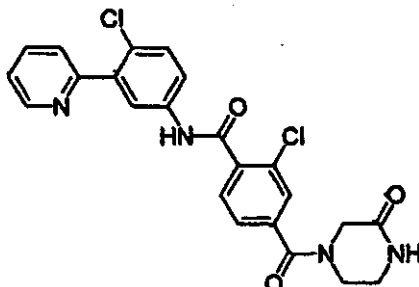
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 2-amino-4,5-dihidrooxazol vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(4,5-dihidrooxazol-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 456 (M)⁺.

- 15 Ejemplo 95 2-cloro- N -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-1-carbonil)benzamida



Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 1,4,5,6-tetrahidropirimidina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 454 (M)⁺.

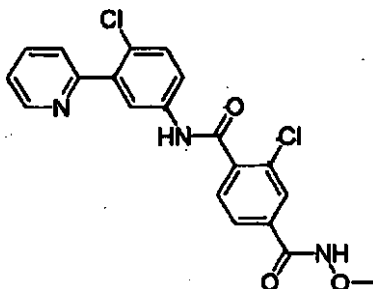
Ejemplo 96 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-oxopiperazin-1-carbonil)benzamida



5

Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 3-oxopiperazina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-oxopiperazin-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 470 (M)⁺.

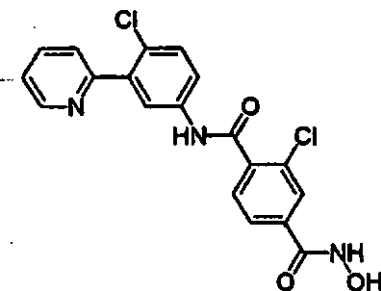
Ejemplo 97 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-metoxitereftalamida



10

Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a hidrocloreto de *N*-metilhidroxilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-metoxitereftalamida. MS (Q1) 417 (M)⁺.

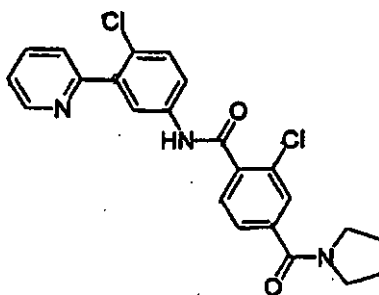
Ejemplo 98 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-hidroxitereftalamida



15

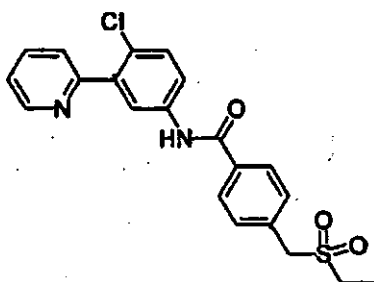
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a hidrocloreto de hidroxilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-hidroxitereftalamida. MS (Q1) 403 (M)⁺.

Ejemplo 99 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-carbonil)benzamida



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a pirrolidina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 441 (M)⁺.

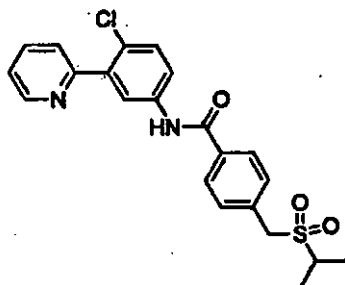
5 Ejemplo 100 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonilmetil)benzamida



El cloruro de etanosulfonilo se redujo a etanosulfinato de sodio según el procedimiento en I. Med. Chem. 1989, vol. 32, nº 11, p. 2436. De forma breve, se añadieron gota a gota 2,5 ml de cloruro de etanosulfonilo a una disolución de 3,67 g de carbonato de sodio y 5,51 g de sulfato de sodio en 13 ml de agua. Después de terminar la reacción, el agua se evaporó, y los sólidos se suspendieron en etanol y se calentaron a 80°C durante 1 h antes de filtrar los sólidos. El filtrado se evaporó entonces para dar 2,5 gramos de etanosulfinato de sodio. Se combinaron 293 mg de etanosulfinato de sodio con 230 mg de (4-bromoetil)benzoato de metilo en 2 ml de DMF, y se calentaron a 120°C durante 5 min. en un reactor de microondas. La reacción se extrajo entonces con acetato de etilo y con salmuera, para dar 250 mg de 4-(etilsulfonilmetil)benzoato de metilo después de evaporar la capa orgánica. Se hidrolizaron 200 mg de 4-(etilsulfonilmetil)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para dar 119 mg de ácido 4-(etilsulfonilmetil)benzoico.

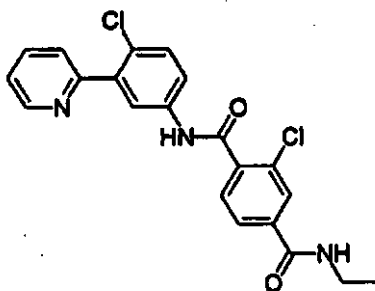
Se acoplaron 50 mg de ácido 4-(etilsulfonilmetil)benzoico con 67 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina vía el Procedimiento G. Este producto se recrystalizó en metanol para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 415 (M)⁺.

20 Ejemplo 101 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonilmetil)benzamida



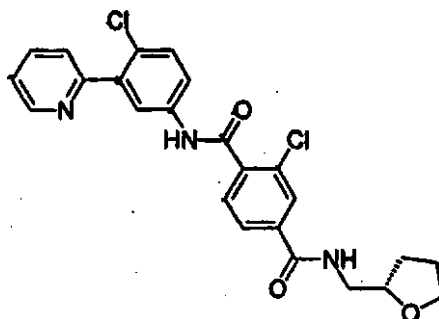
La *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonilmetil)benzamida se preparó usando el mismo procedimiento que para *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonilmetil)benzamida, excepto que se sustituyó el cloruro de etanosulfonilo por cloruro de propano-2-sulfonilo. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 429 (M)⁺.

Ejemplo 102 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-etiltereftalamida



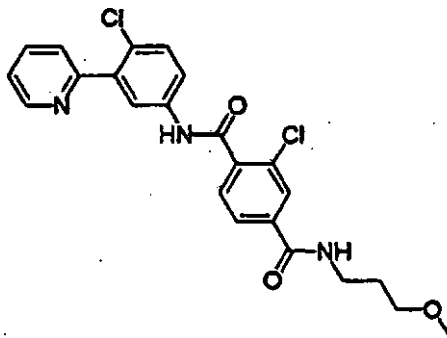
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a etilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -etil-tereftalamida. MS (Q1) 415 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 103 (S)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -((tetrahidrofuran-2-il)metil)tereftalamida



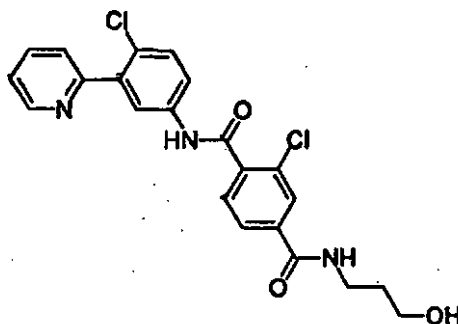
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a (S)-(+)-tetrahidrofurilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir (S)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -((tetrahidrofuran-2-il)metil)tereftalamida. MS (Q1) 471 (M)⁺.

- 10 Ejemplo 104 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(3-metoxipropil)tereftalamida



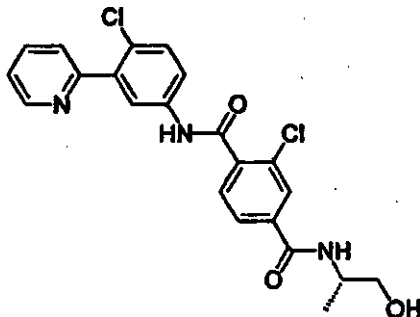
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 3-metoxipropilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(3-metoxipropil)tereftalamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

- 15 Ejemplo 105 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(3-hidroxiopropil)tereftalamida



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 3-hidroxiopropilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(3-hidroxiopropil)tereftalamida. MS (Q1) 445 (M)⁺.

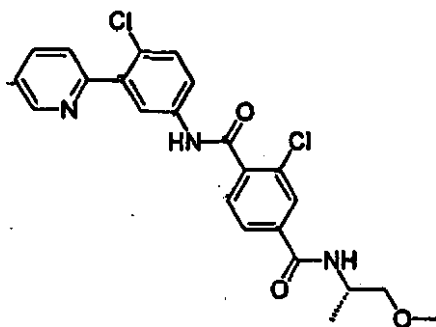
Ejemplo 106 (S)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-hidroxiopropan-2-il)tereftalamida



5

Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a (S)-2-amino-1-propanol vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir (S)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-hidroxiopropan-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 445 (M)⁺.

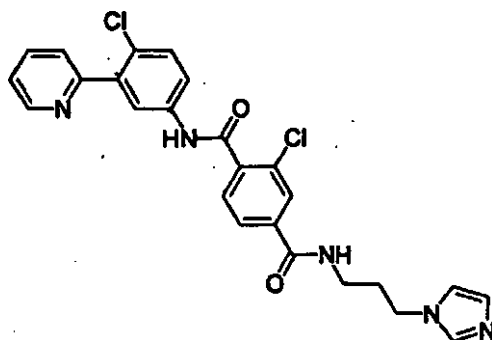
Ejemplo 107 (S)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-metoxipropan-2-il)tereftalamida



10

Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a (S)-1-metoxi-2-propilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir (S)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-metoxipropan-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

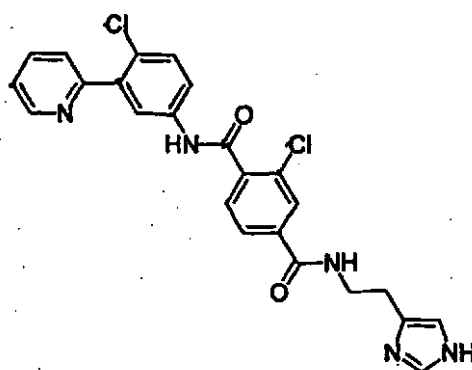
Ejemplo 108 *N*⁴-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



15

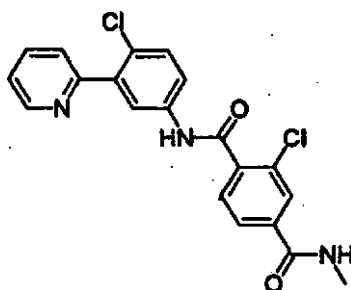
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 1-(3-aminopropil)imidazol vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*⁴-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 495 (M)⁺.

Ejemplo 109 *N*⁴-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



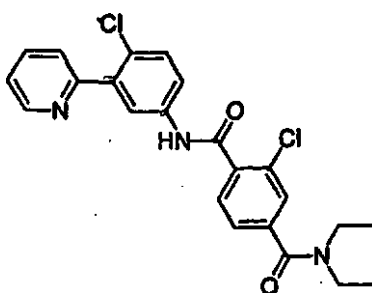
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a histamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir N^4 -(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 481 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 110 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -metiltireftalamida



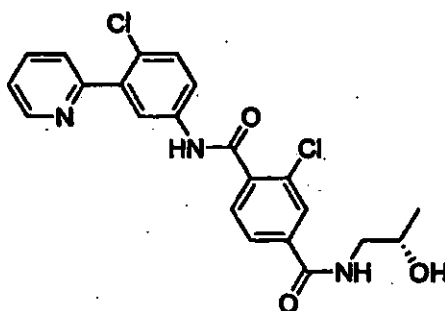
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a hidrocloreto de metilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -metiltireftalamida. MS (Q1) 401 (M)⁺.

- 10 Ejemplo 111 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4,N^4 -dimetiltireftalamida



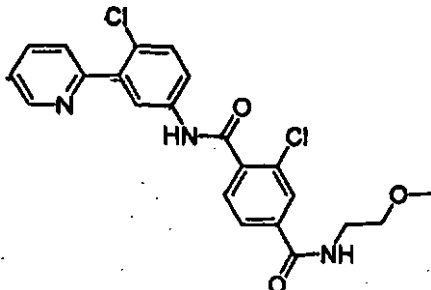
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a hidrocloreto de dietilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4,N^4 -dietiltireftalamida. MS (Q1) 443 (M)⁺

- 15 Ejemplo 112 (S)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-hidroxiopropil)-tereftalamida



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a (S)-1-amino-2-propanol vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir (S)-2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-(2-hidroxipropil)tereftalamida. MS (Q1) 444 (M)⁺.

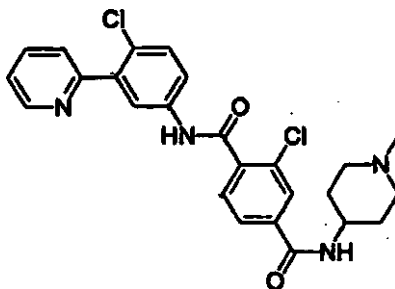
Ejemplo 113 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-(2-metoxietil)tereftalamida



5

Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 2-metoxietanamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-(2-metoxietil)tereftalamida. MS (Q1) 444 (M)⁺.

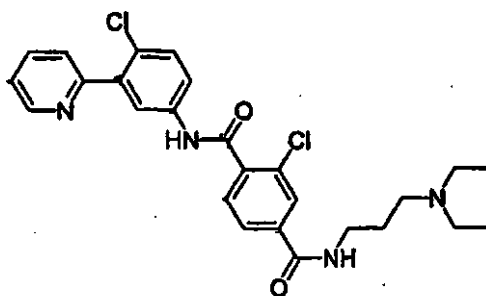
Ejemplo 114 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-(1-metilpiperidin-4-il)tereftalamida



10

Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 4-amino-1-metilpiperidina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-(1-metilpiperidin-4-il)tereftalamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

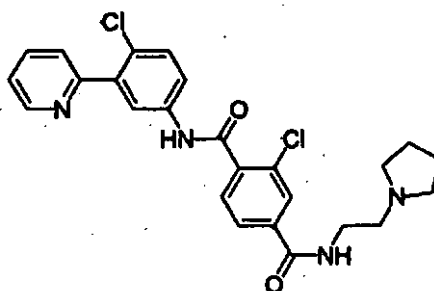
Ejemplo 115 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-(3-(dietilamino)propil)tereftalamida



15

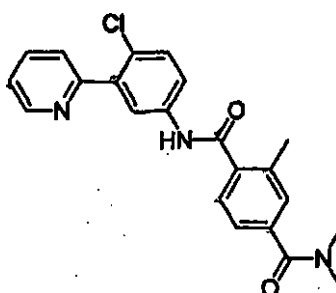
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a N,N-dietilpropilendiamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-(3-(dietilamino)propil)tereftalamida. MS (Q1) 499 (M)⁺.

Ejemplo 116 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tereftalamida



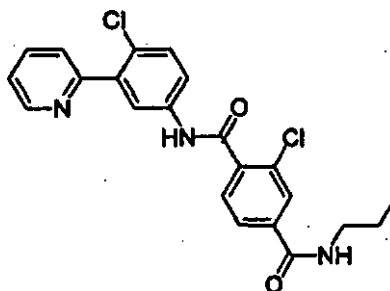
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a *N*-(2-aminoetil)pirrolidina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*²-(2-pirrolidin-1-il)etil)tereftalamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

5 Ejemplo 117 *N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*²,*N*²-2-trimetiltereftalamida



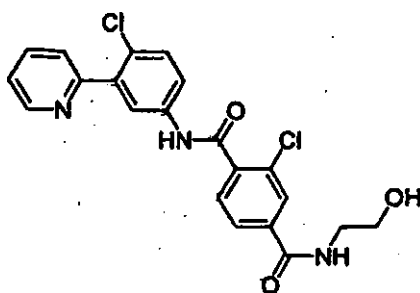
En un tubo cerrado herméticamente, se disolvieron 1,94 g de 2-bromotereftalato de dimetilo en 4 ml de HMPA, y desgasificó con nitrógeno antes de añadir 1,1 ml de tetrametilestaño y 0,077 g de tetraquitrifenilfosfeno paladio. Después de cerrar herméticamente el tubo, la reacción se calentó hasta 65°C durante 16 h. La reacción se repartió entonces en éter etílico y agua, y se extrajo. Las capas orgánicas se lavaron con hidróxido de amonio al 5%, HCl 1N, nuevamente con hidróxido de amonio al 5%, y finalmente con agua. La filtración del disolvente a través de sulfato de sodio y la evaporación dieron 1,44 g de 2-metil-tereftalato de dimetilo bruto. Se hidrolizaron 210 mg de 2-metil-tereftalato de dimetilo vía el Procedimiento M para dar ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzoico. Se llevó a cabo la cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0% a 70% de EtOAc en hexanos) para producir 115 mg de ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzoico. El ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzoico se acopló entonces a hidrocloruro de dimetilamina vía el Procedimiento G. El 4-(dimetilcarbamoil)-2-metilbenzoato de metilo bruto se hidrolizó entonces vía el Procedimiento M para dar 110 mg de ácido 4-(dimetilcarbamoil)-2-metilbenzoico. Se acopló 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 110 mg de ácido 4-(dimetilcarbamoil)-2-metilbenzoico vía el Procedimiento G para producir *N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*²,*N*²-2-trimetiltereftalamida. MS (Q1) 394 (M)⁺.

20 Ejemplo 118 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*²-propiltereftalamida



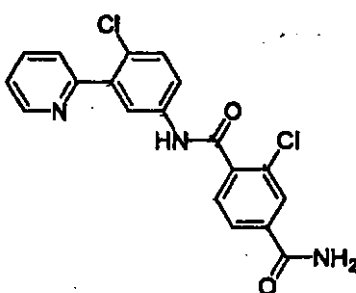
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a propilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*²-propil-tereftalamida. MS (Q1) 430 (M)⁺.

25 Ejemplo 119 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*²-(2-hidroxietil)tereftalamida



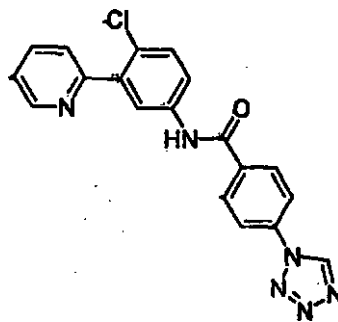
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a propanolamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*¹-(2- hidroxietil)tereftalamida. MS (Q1) 428 (M)⁺.

5 Ejemplo 120 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



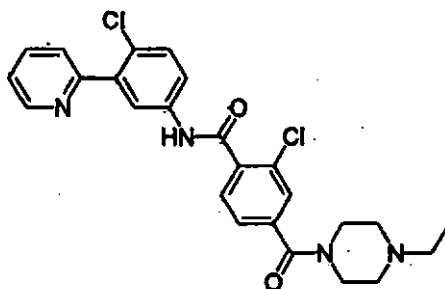
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a cloruro de amonio vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 386 (M)⁺.

10 Ejemplo 121 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1*H*-tetrazol-1-il)benzamida



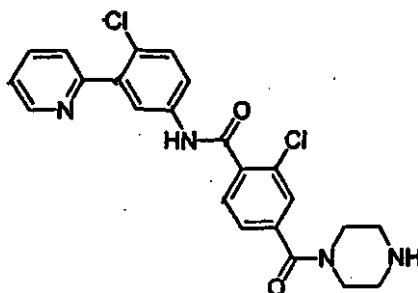
El Procedimiento G se usó para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 4-(1*H*-tetrazol-1-il)benzoico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1*H*-tetrazol-1-il)benzamida. MS (Q1) 421,0 (M)⁺.

Ejemplo 122 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)benzamida



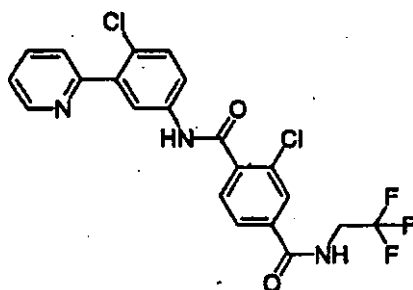
15 Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 1-etilpiperazina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

Ejemplo 123 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperazin-1-carbonil)benzamida



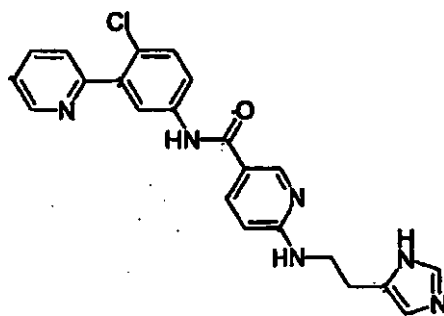
5 Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a Boc-piperazina vía el Procedimiento G. La capa orgánica se evaporó hasta sequedad y se trató con TFA. Después de 1 h, el TFA se eliminó, y el bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperazin-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 455 (M)⁺.

Ejemplo 124 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2,2,2-trifluoroetil)tereftalamida



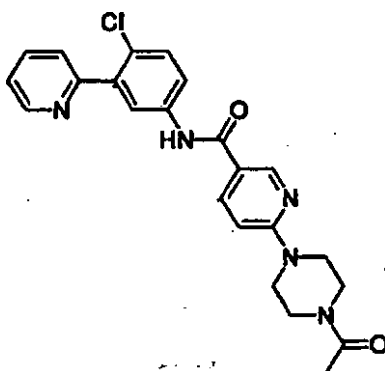
10 Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 2,2,2-trifluoroetilamina vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2,2,2-trifluoroetil)tereftalamida. MS (Q1) 469 (M)⁺.

Ejemplo 125 6-(2-(1*H*-imidazol-5-il)etilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida



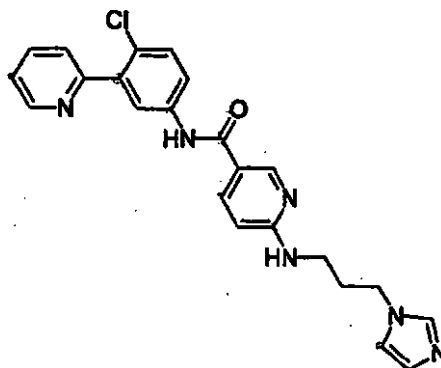
15 El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 100 mg de histamina en butanol (0,5 ml). La reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 6-(2-(1*H*-imidazol-5-il)etilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 419 (M)⁺.

Ejemplo 126 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida



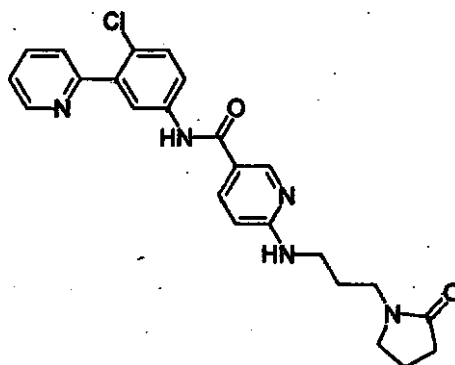
El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 0,12 ml de acetilpiperazina en butanol (0,5 ml). La reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 436 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 127 6-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida



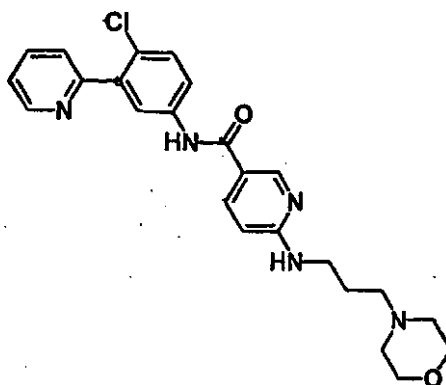
El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 125 mg de 1-(3-aminopropil)imidazol en butanol (0,5 ml). La reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 6-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 433 (M)⁺.

- 10 Ejemplo 128 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)nicotinamida



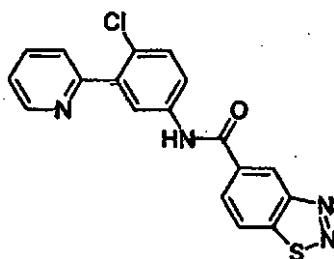
El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 0,42 ml de 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona en butanol (0,5 ml). La reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)nicotinamida. MS (Q1) 450 (M)⁺.

- 15 Ejemplo 129 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-morfolinopropilamino)nicotinamida



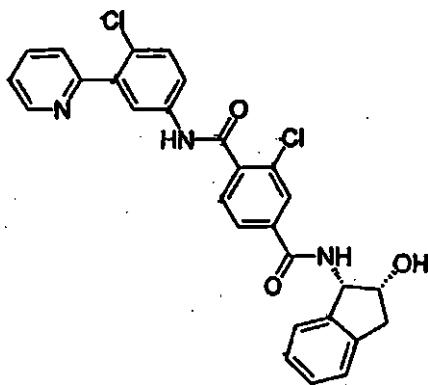
El Procedimiento F se llevó a cabo usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 0,14 ml de *N*-(3-aminopropil)morfolina en butanol (0,5 ml). La reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-morfolinopropilamino)nicotinamida. MS (Q1) 452 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 130 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carboxamida



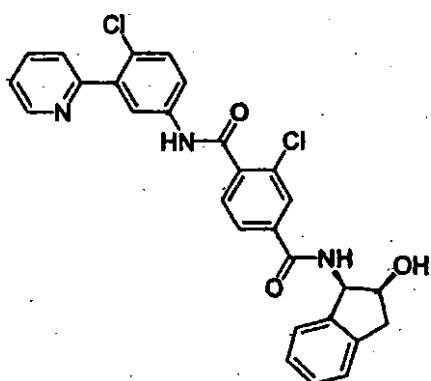
Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido benzo-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó vía HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carboxamida. MS (Q1) 367 (M)⁺.

- 10 Ejemplo 131 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)tereftalamida



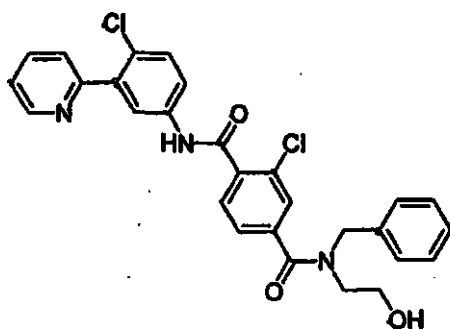
Se acoplaron 60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)tereftalamida. MS (Q1) 518,2 (M)⁺.

- 15 Ejemplo 132 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)tereftalamida



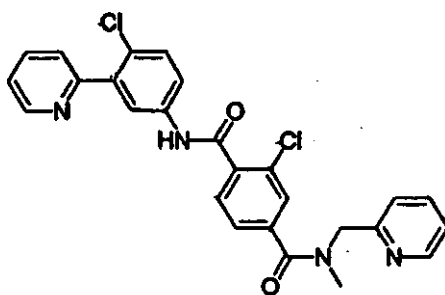
Se acoplaron 60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a (1R,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)tereftalamida. MS (Q1) 518,2 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 133 N⁴-bencil-2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-(2-hidroxi-2-etil)-tereftalamida



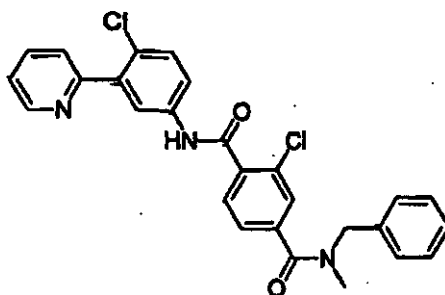
Se acoplaron 40 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 2-(bencilamino)etanol vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir N⁴-bencil-2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-(2-hidroxi-2-etil)tereftalamida. MS (Q1) 520 (M)⁺.

- 10 Ejemplo 134 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-metil-N⁴-(piridin-2-ilmetil)tereftalamida



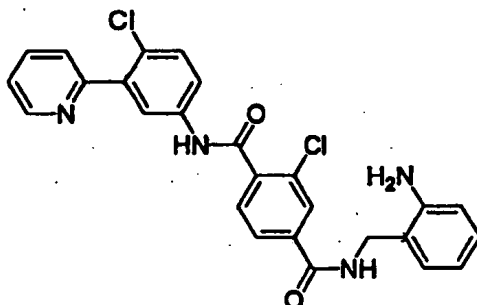
Se acoplaron 40 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a N-metil-1-(piridin-2-il)metanamina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-metil-N⁴-(piridin-2-ilmetil)tereftalamida. MS (Q1) 491 (M)⁺.

- 15 Ejemplo 135 N⁴-bencil-2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-metil-tereftalamida



Se acoplaron 40 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a *N*-metil-1-fenilmetanamina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*⁴-bencil-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-metiltereftalamida. MS (Q1) 490,1 (M)⁺.

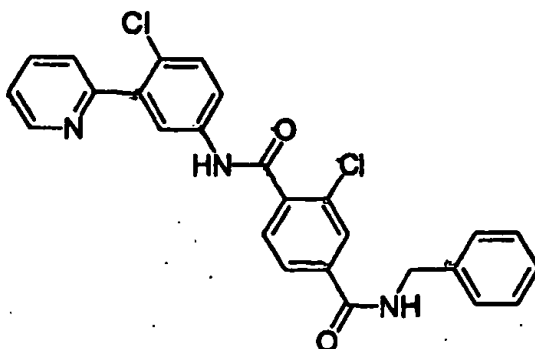
Ejemplo 136 *N*⁴-(2-aminobencil)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



5

Se acoplaron 60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a *N*¹-feniletano-1,2-diamina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*⁴-(2-aminobencil)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 491 (M)⁺.

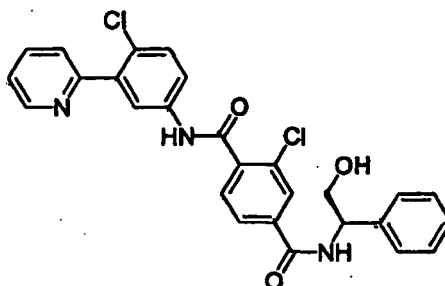
Ejemplo 137 *N*⁴-bencil-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



10

Se acoplaron 60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a bencilamina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*⁴-bencil-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS(Q1) 476 (M)⁺.

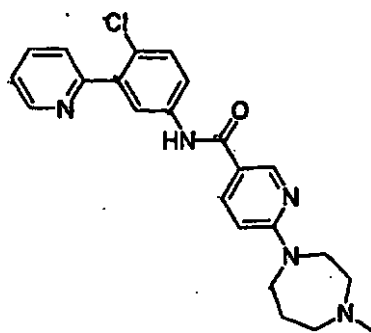
Ejemplo 138 (*R*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxi-1-feniletil)tereftalamida



15

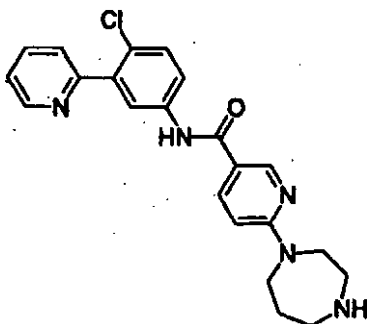
Se acoplaron 60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a (*R*)-2-amino-2-feniletanol vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir (*R*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxi-1-feniletil)tereftalamida. MS (Q1) 506 (M)⁺.

Ejemplo 139 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)nicotinamida



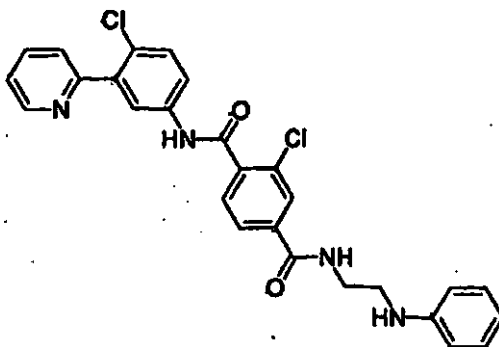
Se hicieron reaccionar 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida con 1-metil-1,4-diazepano vía el Procedimiento F. La reacción se evaporó hasta sequedad, y se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422 (M)⁺.

5 Ejemplo 140 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(1,4-diazepan-1-il)nicotinamida



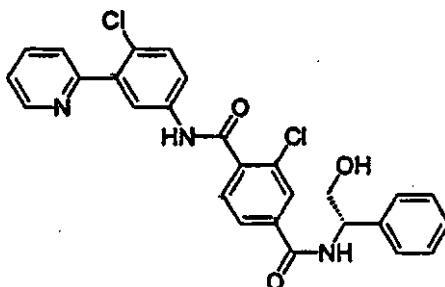
Se hizo reaccionar 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida con 1,4-diazepano vía el Procedimiento F. La reacción se evaporó hasta sequedad, y se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(1,4-diazepan-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 408 (M)⁺.

10 Ejemplo 141 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-(fenilamino)etil)tereftalamida



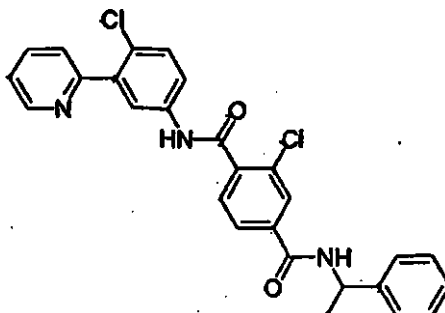
Se acoplaron 62 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a *N*¹-feniletano-1,2-diamina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-(fenilamino)etil)tereftalamida. MS (Q1) 505,1 (M)⁺.

15 Ejemplo 142 (*S*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxi-1-feniletil)tereftalamida



Se acoplaron 62 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a (S)-2-amino-2-feniletanol vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir (S)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxi-1-feniletil)tereftalamida. MS (Q1) 506 (M)⁺.

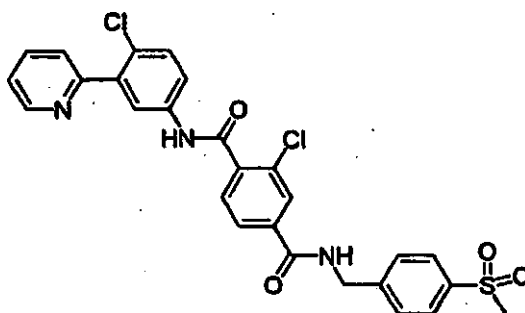
Ejemplo 143 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-feniletil)tereftalamida



5

Se acoplaron 62 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 1-feniletanamina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-feniletil)tereftalamida. MS (Q1) 490,1 (M)⁺.

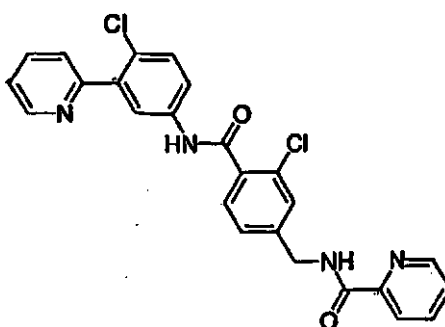
Ejemplo 144 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(4-(metilsulfonil)bencil)-tereftalamida



10

Se acoplaron 62 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a (4-(metilsulfonil)fenil)metanamina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(4-(metilsulfonil)bencil)tereftalamida. MS (Q1) 554 (M)⁺.

Ejemplo 145 *N*-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencil)picolinamida

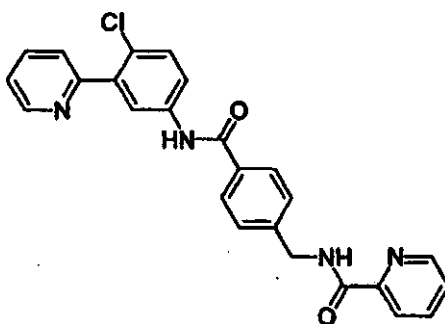


15

Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-2-clorobenzoico vía el Procedimiento G para producir 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencilcarbamoato de *tert*-butilo. Subsiguientemente, el 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencilcarbamoato de *tert*-butilo se trató con HCl 4N en dioxanos, para eliminar el grupo protector Boc y formar la sal de HCl de 4-(aminometil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. Se acoplaron 54 mg de la sal bruta de HCl de 4-(aminometil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida a ácido picolínico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencil)picolinamida. MS (Q1) 477,3 (M)⁺.

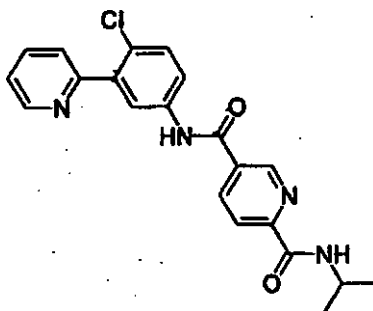
20

Ejemplo 146 *N*-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencil)picolinamida



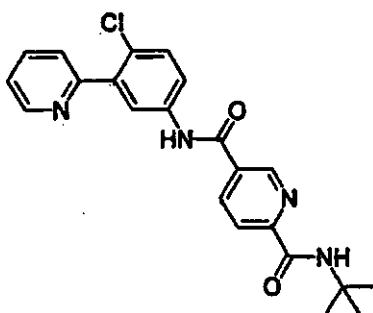
5 Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)benzoico vía el Procedimiento G para producir 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)encilcarbamato de *tert*-butilo. Subsiguientemente, el 4-(4-cloro-3-piridin-2-il)fenilcarbamoil)encilcarbamato de *tert*-butilo se trató con HCl 4N en dioxanos, para eliminar el grupo protector Boc y formar la sal de HCl de 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. Se acoplaron 50 mg de la sal bruta de HCl de 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida a ácido picolínico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)encil)picolinamida. MS (Q1) 443,3 (M)⁺.

Ejemplo 147 *N*⁵-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*²-isopropilpiridin-2,5-dicarboxamida



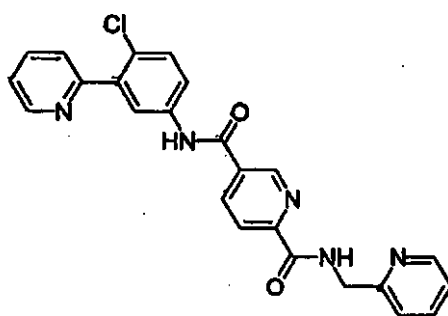
10 Se acoplaron 250 mg de ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico a isopropilamina vía el Procedimiento G. El 6-(isopropilcarbamoil)nicotinato de metilo bruto se hidrolizó vía el Procedimiento M para producir 227 mg de ácido 6-(isopropilcarbamoil)nicotínico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 6-(isopropilcarbamoil)nicotínico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*⁵-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*²-isopropilpiridin-2,5-dicarboxamida. MS (Q1) 395,1 (M)⁺.

Ejemplo 148 *N*⁵-*tert*-butil-*N*²-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-2,5-dicarboxamida



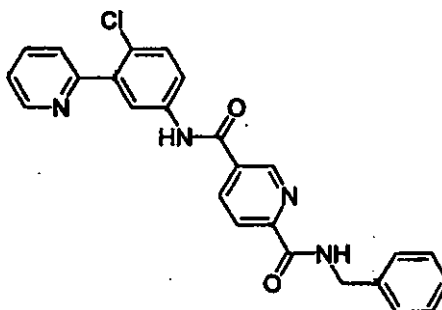
20 Se acoplaron 250 mg de ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico a *tert*-butilamina vía el Procedimiento G. El 6-(*tert*-butilcarbamoil)nicotinato de metilo bruto se hidrolizó vía el Procedimiento M para producir 250 mg de ácido 6-(*tert*-butilcarbamoil)nicotínico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 6-(*tert*-butilcarbamoil)nicotínico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*⁵-*tert*-butil-*N*²-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-2,5-dicarboxamida. MS (Q1) 409 (M)⁺.

Ejemplo 149 *N*⁵-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)piridin-2,5-dicarboxamida



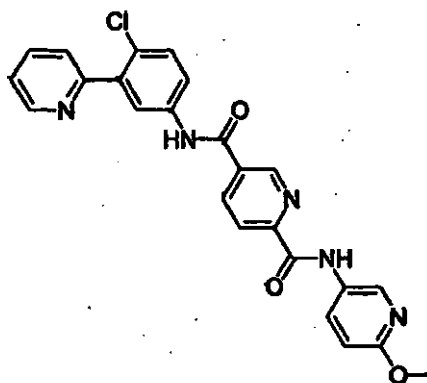
5 Se acoplaron 250 mg de ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico a piridin-2-ilmetanamina vía el Procedimiento G. El 6-(piridin-2-ilmetilcarbamoil)nicotinato de metilo bruto se hidrolizó vía el Procedimiento M para producir 250 mg de ácido 6-(piridin-2-ilmetilcarbamoil)nicotínico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 6-(piridin-2-ilmetilcarbamoil)nicotínico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)piridin-2,5-dicarboxamida. MS (Q1) 444,1 (M)⁺.

Ejemplo 150 N^2 -bencil- N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-2,5-dicarboxamida



10 Se acoplaron 250 mg de ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico a bencilamina vía el Procedimiento G. El 6-(bencilcarbamoil)nicotinato de metilo bruto se hidrolizó vía el Procedimiento M para producir 300 mg de ácido 6-(bencilcarbamoil)nicotínico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 6-(bencilcarbamoil)nicotínico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N^2 -bencil- N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-2,5-dicarboxamida. MS (Q1) 443,1 (M)⁺.

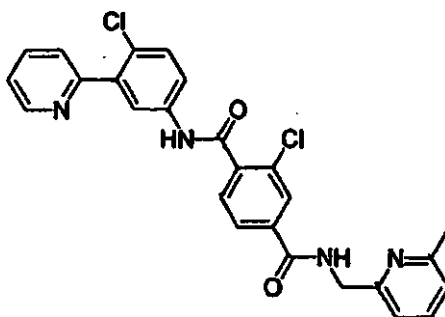
Ejemplo 151 N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^2 -(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2,5-dicarboxamida



15 Se acoplaron 250 mg de ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico a 6-metoxipiridin-3-amina vía el Procedimiento G. El 6-(6-metoxipiridin-3-ilcarbamoil)nicotinato de metilo bruto se hidrolizó vía el Procedimiento M para producir 196 mg de ácido 6-(6-metoxipiridin-3-ilcarbamoil)nicotínico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 6-(6-metoxipiridin-3-ilcarbamoil)nicotínico vía el Procedimiento G. El producto bruto se recristalizó para producir N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^2 -(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2,5-dicarboxamida pura. MS (Q1) 460 (M)⁺.

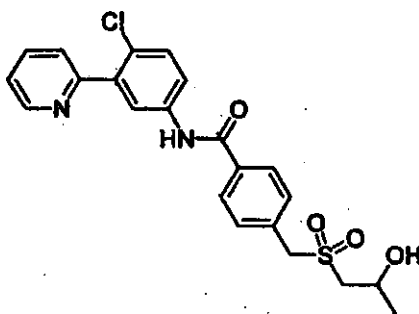
20

Ejemplo 152 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -((6-metilpiridin-2-il)metil)-tereftalamida



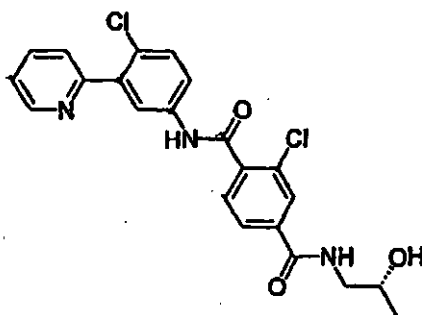
Se añadió gota a gota 2,5 ml de azodicarboxilato de diisopropilo en 1,5 ml de THF a una disolución de 250 mg de (6-metilpiridin-2-il)metanol, 2,8 g de trifenilfosfina y 1,6 g de isoindolin-1,3-diona en THF anhidro a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas y se monitorizó mediante TLC. Al terminar, el disolvente se concentró, el material bruto se extrajo en agua y cloroformo 3 veces, y se secó sobre sulfato de magnesio. El bruto se purificó vía ISCO Combi-Flash para producir 2-((6-metilpiridin-2-il)metil)isoinindolin-1,3-diona. Se trataron 350 mg de 2-((6-metilpiridin-2-il)metil)isoinindolin-1,3-diona con 440 μ l de monohidrato de hidrazina en EtOH, y se puso a reflujo durante varias horas para producir (6-metilpiridin-2-il)metanamina. La (6-metilpiridin-2-il)metanamina bruta se evaporó, y se acopló directamente a 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((6-metilpiridin-2-il)metil)tereftalamida. MS (Q1) 491,1 (M)⁺.

Ejemplo 153 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-hidroxiopropilsulfonyl)metil)benzamida



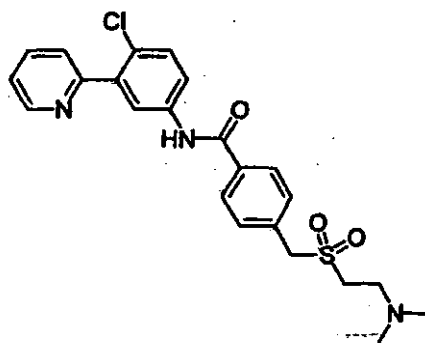
Se hizo reaccionar 1 g de 4-(bromometil)benzoato de metilo con 1-mercaptopropan-2-ol vía el Procedimiento Q. Se oxidó 1 g de 4-((2-hidroxiopropiltio)metil)benzoato de metilo con 2 g de MCPBA en DCM a -78°C para formar 4-((2-hidroxiopropilsulfonyl)metil)benzoato de metilo bruto. La reacción se evaporó y se purificó mediante ISCO Combi-Flash para producir 567 mg de 4-((2-hidroxiopropilsulfonyl)metil)benzoato de metilo puro, que se hidrolizó subsiguientemente vía el Procedimiento M para dar 328 mg de ácido 4-((2-hidroxiopropilsulfonyl)metil)benzoico. Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-((2-hidroxiopropilsulfonyl)metil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-hidroxiopropilsulfonyl)metil)benzamida. MS (Q1) 445,3 (M)⁺.

Ejemplo 154 (*R*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxiopropil)tereftalamida



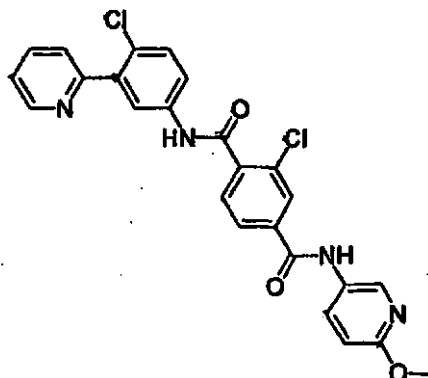
Se acoplaron 100 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a (*R*)-2-amino-2-feniletanol vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir (*R*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxiopropil)tereftalamida. MS (Q1) 444,3 (M)⁺.

Ejemplo 155 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-(dimetilamino)etilsulfonyl)metil)-benzamida



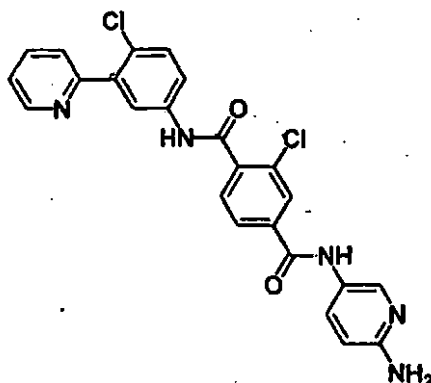
- 5 Se acoplaron 500 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(bromometil)benzoico vía el Procedimiento E. Se hicieron reaccionar 170 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida con hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etanotiol vía el Procedimiento Q. Se hicieron reaccionar 140 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-(dimetilamino)etiltio)metil)benzamida bruta con oxona vía el Procedimiento R. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-(dimetilamino)etilsulfonyl)metil)benzamida. MS (Q1) 458,3 (M)⁺.

Ejemplo 156 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(6-metoxipiridin-3-il)tereftalamida



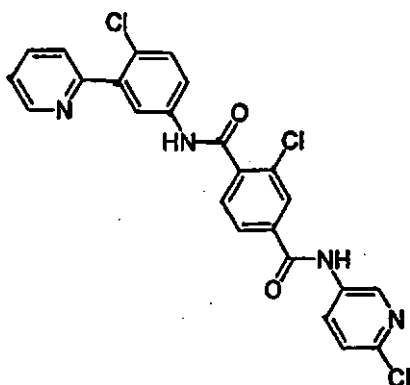
- 10 Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 6-metoxipiridin-3-amina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(6-metoxipiridin-3-il)tereftalamida. MS (Q1) 493 (M)⁺.

Ejemplo 157 *N*⁴-(6-aminopiridin-3-il)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-tereftalamida



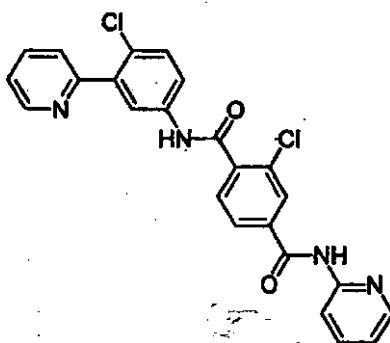
- 15 Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a piridin-2,5-diamina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*⁴-(6-aminopiridin-3-il)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 478 (M)⁺.

Ejemplo 158 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(6-cloropiridin-3-il)tereftalamida



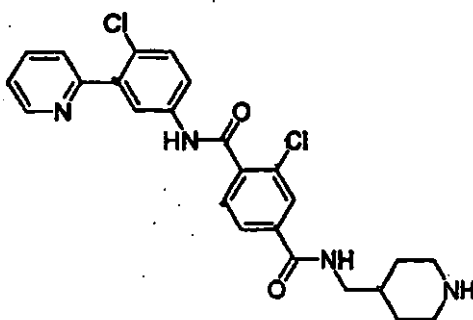
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 6-cloropiridin-3-amina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(6-cloropiridin-3-il)tereftalamida. MS (Q1) 497 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 159 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-2-il)tereftalamida



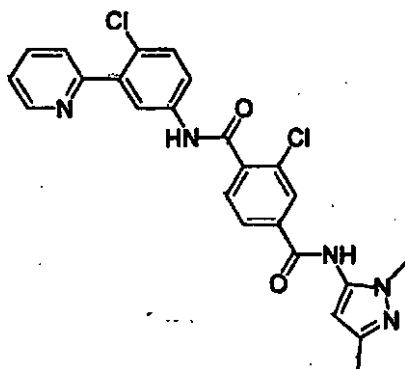
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a piridin-2-amina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 463 (M)⁺.

- 10 Ejemplo 160 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piperidin-4-ilmetil)tereftalamida



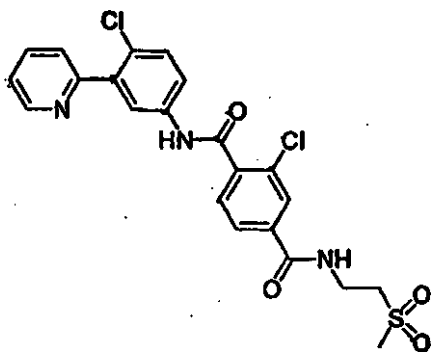
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a piperidin-4-ilmetanamina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piperidin-4-ilmetil)tereftalamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

- 15 Ejemplo 161 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)tereftalamida



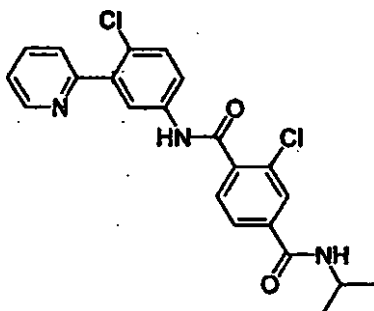
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)tereftalamida. MS (Q1) 480 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 162 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-(metilsulfonyl)etil)-tereftalamida



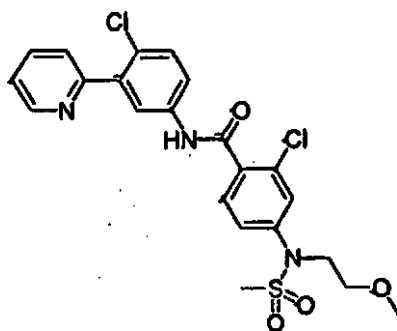
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a 2-(metilsulfonyl)etanamina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-(metilsulfonyl)etil)tereftalamida. MS (Q1) 492 (M)⁺.

- 10 Ejemplo 163 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -isopropiltereftalamida

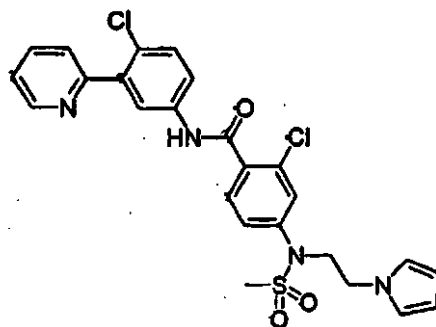


Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoico a isopropilamina vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -isopropiltereftalamida. MS(Q1) 428 (M)⁺.

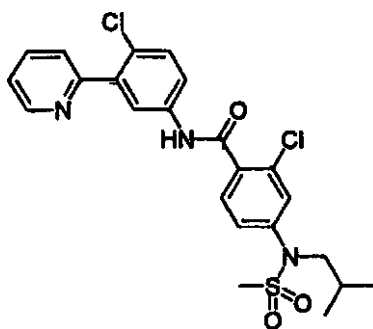
- 15 Ejemplo 164 2-cloro- N -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N -(2-metoxietil)metil-sulfonamido)benzamida



- A 5 g de 2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo en 100 ml de EtOH se añadieron 20 g de cloruro de estaño (II) en porciones. La reacción se calentó hasta 55°C, y se monitorizó mediante TLC hasta su terminación. El disolvente se concentró, y la extracción se llevó a cabo en acetato de etilo y agua con TEA, para reducir las emulsiones. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 3,9 g de 4-amino-2-clorobenzoato de metilo. Se enfrió 1 g de 4-amino-2-clorobenzoato de metilo hasta 0°C en DCM con 485 μ l de piridina antes de añadir gota a gota cloruro de metanosulfonilo. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se dejó agitar toda la noche. El disolvente se concentró, y el material bruto se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con disolución saturada de bicarbonato y después con salmuera. El material bruto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 1,54 g de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo. Se añadieron 107 μ l de 1-bromo-2-metoxietano y 556 mg de carbonato de cesio a 150 mg de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo en DMF, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo dos veces con bicarbonato saturado y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 2-cloro-4-(*N*-(2-metoxietil)metilsulfonamido)benzoato de metilo. Se hidrolizaron 182 mg de 2-cloro-4-(*N*-(2-metoxietil)metilsulfonamido)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para producir 169 mg de ácido 2-cloro-4-(*N*-(2-metoxietil)metilsulfonamido)benzoico bruto. Se acoplaron 65 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(*N*-(2-metoxietil)metilsulfonamido)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-metoxietil)metilsulfonamido)benzamida. MS (Q1) 494 (M)⁺.
- 20 Ejemplo 165 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida

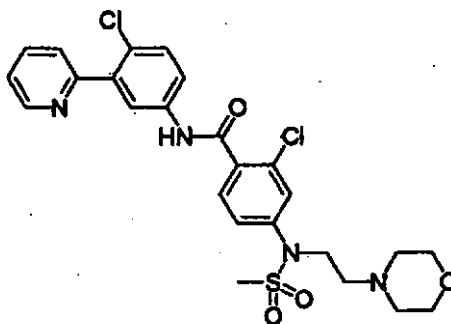


- Se añadieron 200 μ l de 1-(2-bromoetil)-1*H*-pirrol y 556 mg de carbonato de cesio a 150 mg de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo en DMF, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo dos veces con bicarbonato saturado y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-clorobenzoato de metilo. Se hidrolizaron 230 mg de 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-clorobenzoato de metilo vía el Procedimiento M para producir 221 mg de ácido 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-clorobenzoico bruto.
- 25 Se acoplaron 64 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-clorobenzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 529 (M)⁺.
- 30 Ejemplo 166 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-isobutilmetilsulfonamido)-benzamida



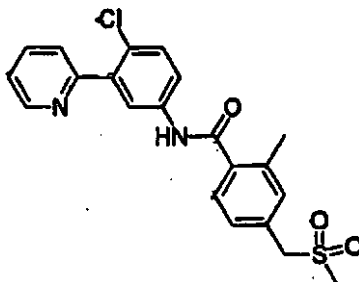
Se añadieron 175 μ l de 1-yodo-2-metilpropano y 740 mg de carbonato de cesio a 200 mg de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo en 2 ml de DMF, y se agitaron en el microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó sobre ISCO Combi-Flash para dar 2-cloro-4-(N-isobutilmetilsulfonamido)benzoato de metilo. Se hidrolizaron 120 mg de 2-cloro-4-(N-isobutilmetilsulfonamido)benzoato de metilo vía el Procedimiento M, para producir 110 mg de ácido 2-cloro-4-(N-isobutilmetilsulfonamido)benzoico bruto. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(N-isobutilmetilsulfonamido)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-isobutilmetilsulfonamido)benzamida. MS (Q1) 492 (M)⁺.

Ejemplo 167 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(2-morfolinoetil)metil-sulfonamido)benzamida



Se añadieron 1,2 g de 4-(2-cloroetil)morfolina y 2,5 g de carbonato de cesio a 334 mg de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo en 7 ml de DMF, y se agitó en el microondas a 150°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar 2-cloro-4-(N-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido)benzoato de metilo bruto. Se hidrolizaron 476 mg de 2-cloro-4-(N-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido)benzoato de metilo vía el Procedimiento M, y se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir 460 mg de ácido 2-cloro-4-(N-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido)benzoico bruto. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(N-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido)benzamida. MS (Q1) 549 (M)⁺.

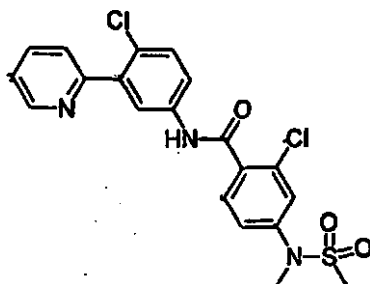
Ejemplo 168 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



Se hidrolizaron 410 mg de 2-metiltereftalato de dimetilo vía el Procedimiento M, y se purificaron mediante ISCO Combi-Flash para proporcionar ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzoico. Se enfriaron 255 mg de ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzoico hasta 0°C en 2 ml de THF antes de añadir gota a gota una disolución de 2,6 ml de complejo 1M de BH₃-THF en THF. El baño de hielo se retiró subsiguientemente, y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se detuvo en una terminación de ~50% mediante TLC. La reacción se volvió a enfriar

hasta 0°C, y se añadieron gota a gota otros 2,6 ml de BH₃-THF antes de retirar el baño de hielo. Después de terminar, la reacción se volvió a enfriar hasta 0°C, y se paralizó con HCl 3N gota a gota. La capa acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se extrajo entonces una vez con disolución de bicarbonato y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar 4-(hidroximetil)-2-metilbenzoato de metilo. Se enfriaron 220 mg de 4-(hidroximetil)-2-metilbenzoato de metilo hasta 0°C en 5 ml de DCM antes de añadir 260 mg de trifenilfosfina y 395 mg de NBS. La reacción se concentró y se purificó directamente vía ISCO Combi-Flash para dar 4-(bromometil)-2-metilbenzoato de metilo puro. Se hicieron reaccionar 255 mg de 4-(bromometil)-2-metilbenzoato de metilo vía el Procedimiento O para dar 2-metil-4-(metilsulfonilmetil)benzoato de metilo. Se hidrolizaron 250 mg de 2-metil-4-(metilsulfonilmetil)benzoato de metilo después de calentar hasta 45°C durante 1 hora vía el Procedimiento M para dar ácido 2-metil-4-(metilsulfonilmetil)benzoico. Se acoplaron 202 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-metil-4-(metilsulfonilmetil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 415 (M)⁺.

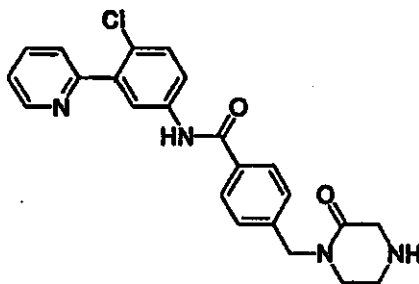
Ejemplo 169 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metilmetil-sulfonamido)benzamida



Se añadieron 78 µl de yodometano y 447 mg de carbonato de cesio a 300 mg de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo en 3 ml de DMF, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo dos veces con bicarbonato saturado y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 2-cloro-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzoato de metilo bruto. Se hidrolizaron 295 mg de 2-cloro-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para producir 249 mg de ácido 2-cloro-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzoico.

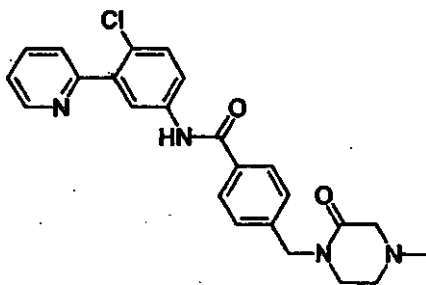
Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzamida. MS (Q1) 450 (M)⁺.

Ejemplo 170 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida



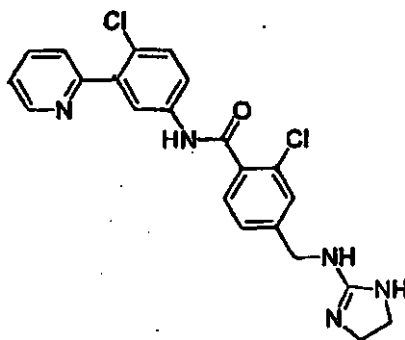
Se hicieron reaccionar 500 mg de 4-(bromometil)benzoato de metilo con 480 mg de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1 g de carbonato de cesio en 9 ml de DMF a 45°C. Después de la terminación, la reacción se extrajo 2 veces con bicarbonato saturado en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 4-(4-(metoxicarbonil)encil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se hidrolizaron 613 mg de 4-(4-(metoxicarbonil)encil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo vía el Procedimiento M para dar ácido 4-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)benzoico. Se acoplaron 200 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se extrajo dos veces con bicarbonato saturado en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 4-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)carbamoyl)encil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo bruto. Se añadió subsiguientemente HCl 4N a 4-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)carbamoyl)encil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo bruto, y se concentró para dar la sal de HCl de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida. La reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida pura. MS (Q1) 421,3 (M)⁺.

Ejemplo 171 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida



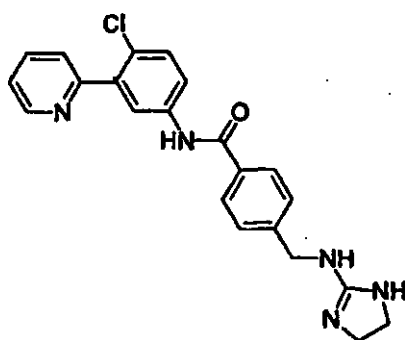
5 A 200 mg de la sal de HCl de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida se añadieron 55 mg de paraformaldehído y 185 mg de triacetoxiborohidruro de sodio en 1 ml de AcOH al 2% en DMF. Después de terminar, la reacción se extrajo una vez con bicarbonato y con salmuera en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida pura. MS (Q1) 435,3 (M)⁺.

Ejemplo 172 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino)metil)benzamida



10 Se hicieron reaccionar 100 mg de la sal bruta de HCl de 4-(aminometil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida con 72 mg de 1-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol y 100 μl de DIPEA en 500 μl de DMF en el microondas, a 150°C durante 5 minutos. El producto bruto se concentró hasta sequedad, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino)metil)benzamida. MS (Q1) 440 (M)⁺.

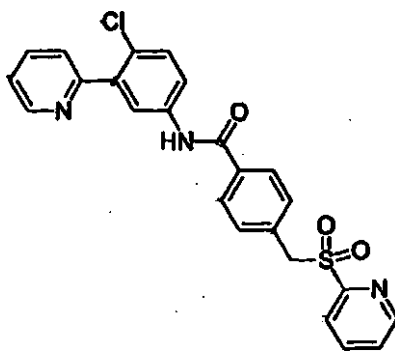
Ejemplo 173 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino)metil)benzamida



15 Se hicieron reaccionar 100 mg de la sal bruta de HCl de 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida con 80 mg de 1-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol y 110 μl de DIPEA en 1 ml de DMF en el microondas, a 150°C durante 5 minutos. El producto bruto se concentró hasta sequedad, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino)metil)benzamida. MS(Q1) 406(M)⁺.

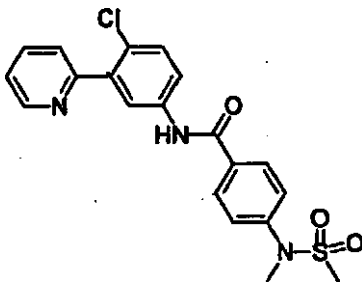
20

Ejemplo 174 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((piridin-2-ilsulfonil)metil)benzamida



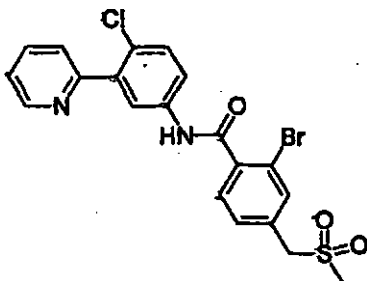
5 Se hicieron reaccionar 500 mg de 4-(bromometil)benzoato de metilo con piridin-2-tiol vía el Procedimiento Q. Se hicieron reaccionar 260 mg de 4-((piridin-2-iltio)metil)benzoato de metilo vía el Procedimiento R para dar 4-((piridin-2-ilsulfonyl)metil)benzoato de metilo. Se hidrolizaron 275 mg de 4-((piridin-2-ilsulfonyl)metil)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para dar ácido 4-((piridin-2-ilsulfonyl)metil)benzoico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-((piridin-2-ilsulfonyl)metil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((piridin-2-ilsulfonyl)metil)benzamida pura. MS (Q1) 464,1 (M)⁺.

Ejemplo 175 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzamida



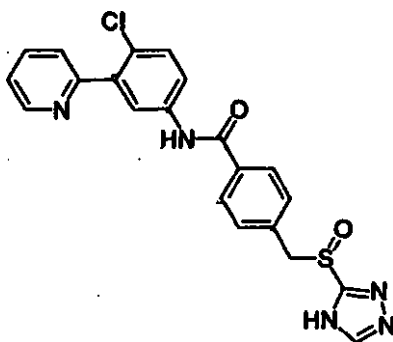
10 Se enfriaron hasta 0°C 500 mg de 4-(metilamino)benzoato de metilo en DCM con 270 µl de piridina antes de añadir gota a gota 260 µl de cloruro de metanosulfonyl. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se dejó agitar toda la noche. El disolvente se concentró, y el material bruto se disolvió en acetato de etilo, y se extrajo dos veces con una disolución 0,1 N de NaOH. El material bruto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzoato de metilo. Se hidrolizaron 698 mg de 4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para dar ácido 4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzoico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzamida pura. MS (Q1) 416,3 (M)⁺.

20 Ejemplo 176 2-bromo-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonylmetil)benzamida



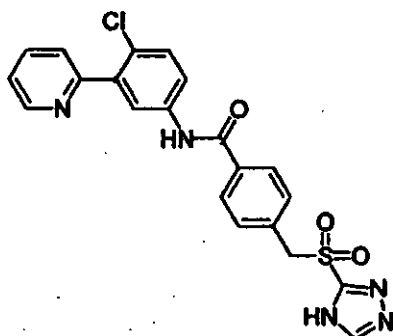
25 Se bromaron 1,2 g de ácido 2-bromo-4-metilbenzoico vía el Procedimiento N. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 160 mg de ácido 2-bromo-4-(bromometil)benzoico vía el Procedimiento E. Se hicieron reaccionar 213 mg de 2-bromo-4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida vía el Procedimiento O para dar 2-bromo-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonylmetil)benzamida, que se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 2-bromo-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonylmetil)benzamida pura. MS (Q1) 481,2 (M)⁺.

Ejemplo 177 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



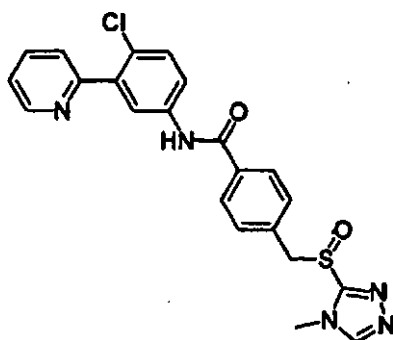
Se hicieron reaccionar 500 mg de 4-(bromometil)benzoato de metilo con 4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol vía el Procedimiento Q. Subsiguientemente, se hicieron reaccionar 542 mg de 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)benzoato de metilo vía el Procedimiento R para dar una mezcla aproximadamente 1:9 de 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoato de metilo y 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoato de metilo. La mezcla de 467 mg se hidrolizó vía el Procedimiento M para dar ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoico y ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoico. Se acoplaron 107 mg de la mezcla de ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoico y ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoico a 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina vía el Procedimiento G. La mezcla se separó en HPLC de fase inversa para dar 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 438,1 (M)⁺.

Ejemplo 178 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-benzamida



Se acoplaron 107 mg de una mezcla de ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoico y ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoico a 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina vía el Procedimiento G. La mezcla se separó en HPLC de fase inversa para dar 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 454,3 (M)⁺.

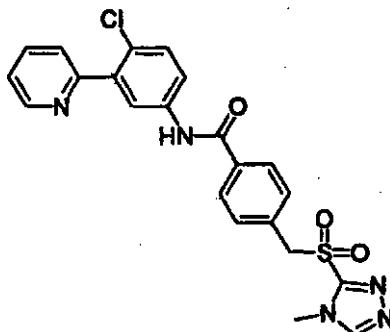
Ejemplo 179 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzamida



Se hicieron reaccionar 500 mg de 4-(bromometil)benzoato de metilo con 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol vía el Procedimiento Q. Subsiguientemente, se hicieron reaccionar 804 mg de 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)benzoato de metilo vía el Procedimiento R para dar una mezcla aproximadamente 1:9 de 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoato de metilo y 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoato de metilo. La mezcla de 740 mg se hidrolizó vía el Procedimiento M para dar ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoico y ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoico. Se acoplaron 114 mg de la mezcla de ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoico y ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoico a 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina vía el Procedimiento G. La mezcla se separó en

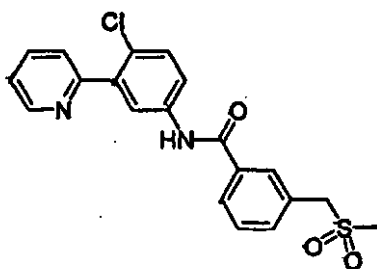
HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)benzamida. MS (Q1) 452,3 (M)⁺.

Ejemplo 180 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)-metil)benzamida



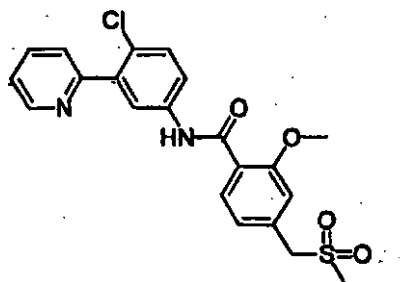
- 5 Se acoplaron 114 mg de la mezcla de ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)benzoico y ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)benzoico a 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina vía el Procedimiento G. La mezcla se separó en HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)benzamida. MS (Q1) 468,1 (M)⁺.

Ejemplo 181 *N*-(4-cloro-3-piridin-2-il)fenil-3-(metilsulfonylmetil)benzamida



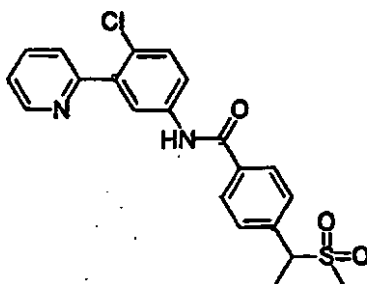
- 10 Se hicieron reaccionar 300 mg de 3-(bromometil)benzoato de metilo vía el Procedimiento O para dar 3-(metilsulfonylmetil)benzoato de metilo. Se hicieron reaccionar 230 mg de 3-(metilsulfonylmetil)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para dar ácido 3-(metilsulfonylmetil)benzoico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 3-(metilsulfonylmetil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(metil-sulfonylmetil)benzamida pura. MS (Q1) 401 (M)⁺.

Ejemplo 182 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metoxi-4-(metilsulfonylmetil)benzamida



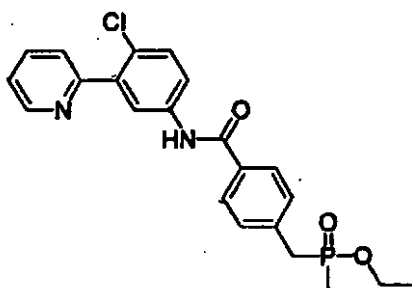
- 20 Se bromaron 900 mg de ácido 2-metoxi-4-metilbenzoico vía el Procedimiento N para proporcionar ácido 4-(bromometil)-2-metoxibenzoico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 132 mg de ácido 4-(bromometil)-2-metoxibenzoico vía el Procedimiento E. Se hicieron reaccionar 211 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metoxibenzoico vía el Procedimiento O, y se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metoxi-4-(metilsulfonylmetil)benzamida pura. MS (Q1) 431 (M)⁺.

Ejemplo 183 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1-(metilsulfonyl)etil)benzamida



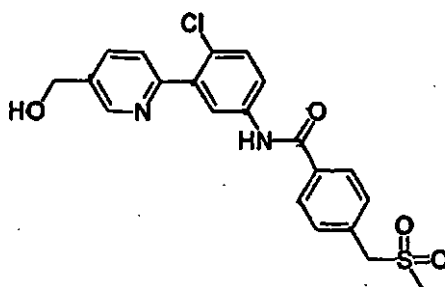
Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 93 mg de ácido 4-(1-bromoetil)benzoico vía el Procedimiento E. Se hicieron reaccionar 153 mg de 4-(1-bromoetil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida vía el Procedimiento O, y se purificaron mediante HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1-(metilsulfonyl)etil)benzamida pura. MS (Q1) 415,3 (M)⁺.

Ejemplo 184 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencil(metil)fosfinato de etilo



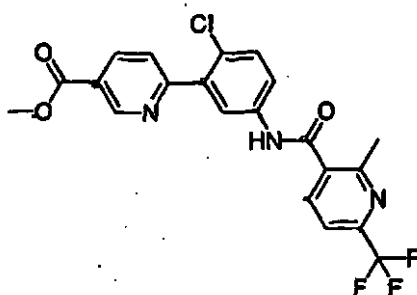
Se hicieron reaccionar 90 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida con 45 μ l de metilfosfonito de dietilo en el microondas a 120°C durante 5 minutos. La reacción se evaporó hasta sequedad, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencil(metil)fosfinato de etilo puro. MS (Q1) 429 (M)⁺.

Ejemplo 185 *N*-(4-cloro-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonyl-metil)benzamida



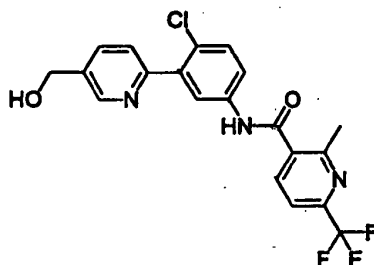
Se hicieron reaccionar 75 ml de bromuro de (5-metilpiridin-2-il)cinc (II) con 4 g de 1-cloro-2-yodo-4-nitrobenceno vía el Procedimiento B. A 935 mg de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)metilpiridina en 5 ml de ácido sulfúrico se añadieron lentamente 2,25 g óxido de cromo (III), y la reacción se agitó durante varias horas a temperatura ambiente hasta su terminación. Se añadió agua con hielo para diluir la reacción, y la capa acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar ácido 6-(2-cloro-5-nitrofenil)nicotínico. Se esterificaron 704 mg de ácido 6-(2-cloro-5-nitrofenil)nicotínico con 3,1 ml de HCl 4N en dioxano en 20 ml de MeOH. La reacción se concentró y se sometió a tratamiento básico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 6-(2-cloro-5-nitrofenil)nicotinato de metilo. Se trataron 681 mg de 6-(2-cloro-5-nitrofenil)nicotinato de metilo con 2,1 g de cloruro de estaño (II) y 1 ml de HCl en 25 ml de EtOH. Después de terminar, el EtOH se concentró, y la reacción se extrajo con acetato de etilo y agua con TEA, para disminuir las emulsiones. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 6-(5-amino-2-clorofenil)nicotinato de metilo bruto. Se acoplaron 296 mg de 6-(5-amino-2-clorofenil)nicotinato de metilo a 266 mg de ácido 4-(metilsulfonylmetil)benzoico vía el Procedimiento G. A 518 mg de 6-(2-cloro-5-(4-(metilsulfonylmetil)benzamido)fenil)nicotinato de metilo a 0°C en 20 ml de EtOH se añadieron lentamente 640 mg de borohidruro de sodio. Subsiguientemente, la reacción se puso a reflujo durante 1 hora hasta su terminación, se paralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonylmetil)benzamida pura. MS (Q1) 431,1 (M)⁺.

Ejemplo 186 6-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil)nicotinato



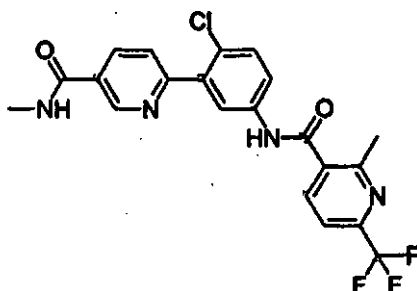
5 Se trataron 200 mg de 6-(5-amino-2-clorofenil)nicotinato de metilo con 255 μ l de cloruro de 2-metil-6-(trifluorometil)nicotinoilo vía el Procedimiento D, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar 6-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamido)fenil)nicotinato puro. MS (Q1) 450 (M)⁺.

Ejemplo 187 *N*-(4-cloro-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



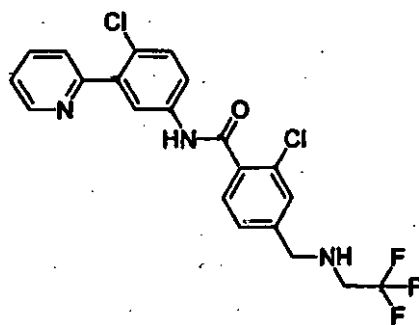
10 A 110 mg de 6-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil)nicotinato de metilo a 0°C en 5 ml de EtOH se añadieron lentamente 148 mg de borohidruro de sodio. Subsiguientemente, la reacción se puso a reflujo durante 1 hora hasta su terminación, se paralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida pura. MS (Q1) 422,1 (M)⁺.

Ejemplo 188 *N*-(4-cloro-3-(5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



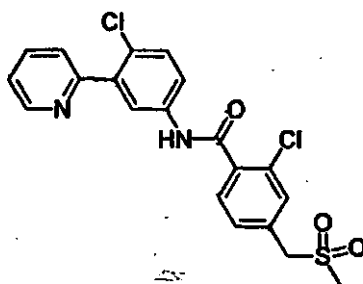
15 Se hidrolizaron 120 mg de 6-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil)nicotinato vía el Procedimiento M. Se acoplaron 112 mg de ácido 6-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil)nicotínico a hidrocloreto de metilamina vía el Procedimiento G, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida pura. MS (Q1) 449 (M)⁺.

Ejemplo 189 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)benzamida.



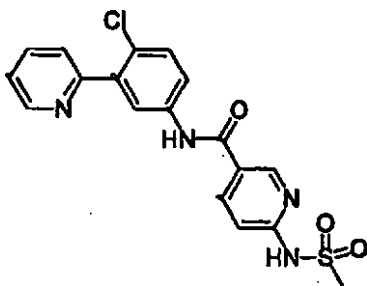
A 24,9 g de ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil)benzoico y 2 ml de ácido sulfúrico en 350 ml de DCM se añadió isobutileno gaseoso a -78°C hasta que el disolvente se saturó y se destapó con seguridad. Déjese pasar varios días a temperatura ambiente y vuélvase a enfriar hasta -78°C antes de retirar la tapa. Concéntrase el disolvente, extráigase con acetato de etilo y bicarbonato, séquese con sulfato de magnesio, fíltrese y concéntrase para dar 31,4 g de 1-*tert*-butil 4-metil 2-clorotereftalato. Se hidrolizaron 3,35 g de 1-*tert*-butil 4-metil 2-clorotereftalato vía el Procedimiento M. Se enfriaron 2,5 g de ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-clorobenzoico hasta 0°C en 25 ml de THF antes de añadir gota a gota 19,5 ml de una disolución de complejo 1M de $\text{BH}_3\text{-THF}$ en THF. Subsiguientemente, el baño de hielo se retiró, y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se detuvo a una terminación de $\sim 50\%$ mediante TLC. La reacción se volvió a enfriar hasta 0°C y se añadieron gota a gota otros 19,5 ml de $\text{BH}_3\text{-THF}$ antes de retirar el baño de hielo. Después de terminar, la reacción se volvió a enfriar hasta 0°C , y se paralizó con HCl 3N gota a gota. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se extrajo entonces una vez con disolución de bicarbonato y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 2-cloro-4-(hidroximetil)benzoato de *tert*-butilo. Se enfriaron 564 mg de 2-cloro-4-(hidroximetil)benzoato de *tert*-butilo hasta 0°C en 5 ml de DCM antes de añadir 665 mg de trifenilfosfina y 417 mg de NBS. La reacción se concentró y se purificó directamente vía ISCO Combi-Flash para dar 2-cloro-4-(hidroximetil)benzoato de *tert*-butilo puro. Se hicieron reaccionar 147 mg de 4-(bromometil)-2-clorobenzoato de *tert*-butilo con 2,2,2-trifluoroetanamina en DMSO vía el Procedimiento P. Se trataron 141 mg de 2-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)benzoato de *tert*-butilo con HCl 4N en dioxano a 45°C , y se concentró para dar ácido 2-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetil-amino)metil)benzoico. Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 75 mg de ácido 2-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)benzamida pura. MS (Q1) 454,6 (M)⁺.

Ejemplo 190 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



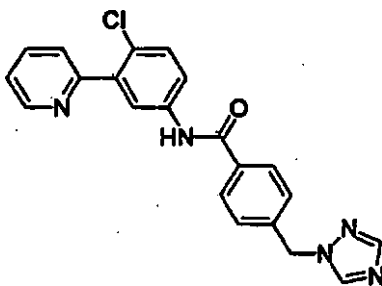
Se hicieron reaccionar 3,01 g de 4-(bromometil)-2-clorobenzoato de *tert*-butilo vía el Procedimiento O para dar 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil)benzoato de *tert*-butilo. Se trataron 1,2 g de 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil)benzoato de *tert*-butilo con 10 ml de HCl 4N en dioxano a 45°C , y se concentraron después de su terminación para dar ácido 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil)benzoico bruto. Se acoplaron 775 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 1 g de ácido 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida pura. MS (Q1) 435 (M)⁺.

Ejemplo 191 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonamido)nicotinamida



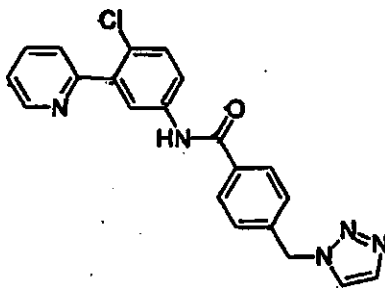
5 Se hicieron reaccionar 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida con metanosulfonamida y 108 μ l de 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina vía el Procedimiento F. La reacción bruta se concentró hasta sequedad, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonamido)nicotinamida pura. MS (Q1) 403 (M)⁺,

Ejemplo 192 4-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



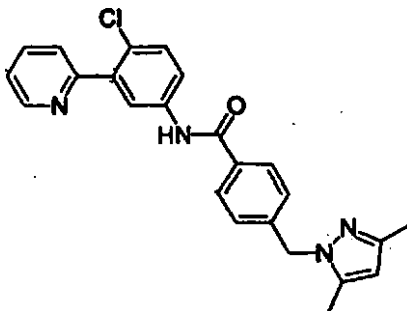
10 Se acoplaron 88 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida a 45 mg de 1*H*-1,2,4-triazol vía el Procedimiento P. La reacción se evaporó hasta sequedad, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 4-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 390 (M)⁺.

Ejemplo 193 4-((1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



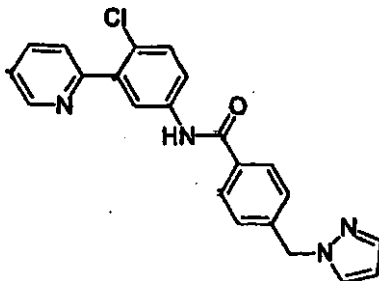
15 Se acoplaron 88 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida a 40 μ l de 1*H*-1,2,3-triazol vía el Procedimiento P. La reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 4-((1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 390,1 (M)⁺.

Ejemplo 194 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzamida



Se acoplaron 70 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida a 50 mg de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol vía el Procedimiento P. La reacción se evaporó hasta sequedad, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzamida. MS (Q1) 417,3 (M)⁺.

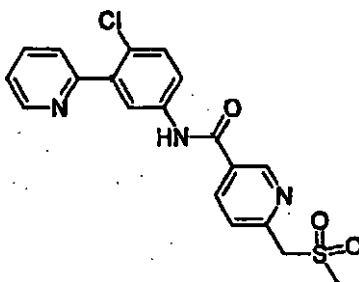
Ejemplo 195 4-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



5

Se acoplaron 70 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida a 36 mg de 1*H*-pirazol vía el Procedimiento P. La reacción se evaporó hasta sequedad, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 4-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 389,3 (M)⁺.

Ejemplo 196 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonilmetil)nicotinamida

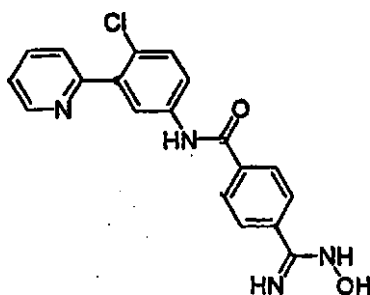


10

Se bromaron 1,2 g de ácido 6-metilnicotínico vía el Procedimiento N para dar ácido 6-(bromometil)nicotínico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 87 mg de ácido 6-(bromometil)nicotínico vía el Procedimiento E. Se hicieron reaccionar 145 mg de 6-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida vía el Procedimiento O, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonilmetil)nicotinamida pura. MS (Q1) 402 (M)⁺.

15

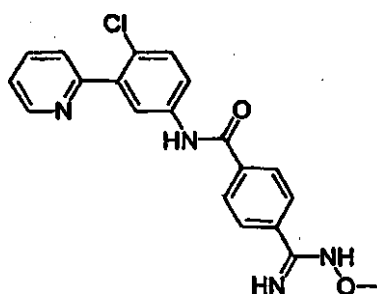
Ejemplo 197 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-hidroxicarbamimidóil)benzamida



20

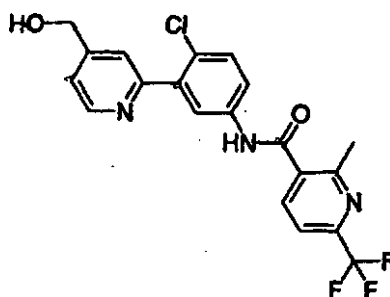
Se acoplaron 240 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 207 mg de ácido 4-cianobenzoico vía el Procedimiento G. A 445 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-cianobenzamida y 2,5 ml de DIPEA en 10 ml de EtOH se añadieron 793 mg de hidrocloreto de hidroxilamina y se calentó hasta 60°C hasta que la reacción se terminó. Subsiguientemente, el disolvente se evaporó, se extrajo dos veces con agua en acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar pure *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-hidroxicarbamimidóil)benzamida. MS (Q1) 367,4 (M)⁺.

Ejemplo 198 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metoxicarbamimidóil)benzamida



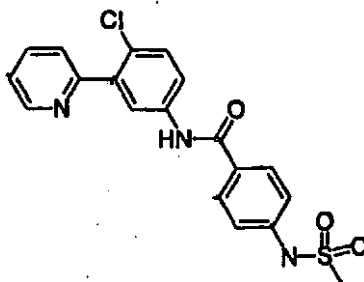
- Se enfriaron a 0°C 100 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-hidroxycarbamidoil)benzamida en 1,5 ml de dioxano. Se añadieron lentamente 5 ml de NaOH 2N, seguido de la adición gota a gota de 33 µl de sulfato de dimetilo. El baño de hielo se retiró, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.
- 5 Subsiguientemente, la reacción se evaporó y se extrajo con agua dos veces en acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metoxicarbamidoil)benzamida pura. MS (Q1) 381 (M)⁺.

Ejemplo 199 *N*-(4-cloro-3-(4-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida.



- 10 Se hicieron reaccionar 75 ml de bromuro de (4-metilpiridin-2-il)cinc(II) con 4 g de 1-cloro-2-yodo-4-nitrobenzato vía el Procedimiento B. A 300 mg de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-4-metilpiridina en 1,5 ml de ácido sulfúrico se añadieron lentamente 362 mg de óxido de cromo (III), y la reacción se agitó durante varias horas a temperatura ambiente hasta su terminación. Se añadió agua con hielo para diluir la reacción, y la capa acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar ácido 2-(2-cloro-5-nitrofenil)isonicotínico. Se esterificaron 300 mg de ácido 2-(2-cloro-5-nitrofenil)isonicotínico con 750 µl de HCl 4N en dioxano en 10 ml de MeOH, a 55°C durante 16 horas. La reacción se concentró y se sometió a tratamiento básico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar 2-(2-cloro-5-nitrofenil)isonicotinato de metilo. Se trataron 259 mg de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)isonicotinato de metilo con 200 mg de cloruro de estaño (II) y 500 µl de HCl en 10 ml de EtOH. Después de terminar, el EtOH se concentró, y la reacción se extrajo con acetato de etilo y agua con TEA, para disminuir las emulsiones. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 2-(5-amino-2-clorofenil)isonicotinato de metilo con 204 µl de cloruro de 2-metil-6-(trifluorometil)nicotinoilo vía el Procedimiento D. A 100 mg de 2-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil)isonicotinato de metilo a 0°C en 5 ml de EtOH se añadieron lentamente 135 mg de borohidruro de sodio. La reacción se puso a reflujo subsiguientemente durante 1 hora hasta su terminación, se paralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(4-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida pura. MS (Q1) 422,1 (M)⁺.
- 15
- 20
- 25

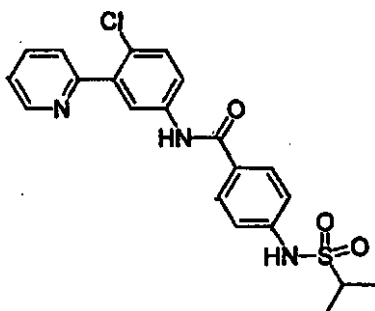
Ejemplo 200 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilamida)benzamida



- 30 Se acoplaron 300 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 270 mg de ácido 4-nitrobenzoico vía el Procedimiento G. A 520 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-nitrobenzamida en 2,5 ml de HCl en 10 ml de EtOH se añadieron 1,3 g de

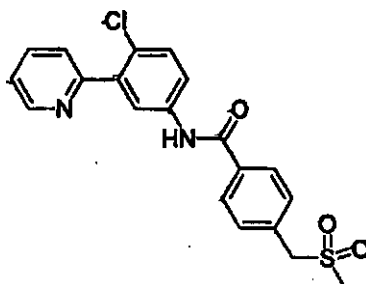
- 5 cloruro de estaño (II) y se agitó a 55°C. Después de terminar, la reacción se concentró, y se extrajo con acetato de etilo en agua con TEA, para reducir las emulsiones. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 4-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. Se hicieron reaccionar 100 mg de 4-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida con 30 μ l de cloruro de metanosulfonilo y 90 μ l de DIPEA en 500 μ l de DCM. La mezcla de reacción se evaporó, se sometió a condiciones de tratamiento básico, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilamido)benzamida. MS (Q1) 402 (M)⁺.

Ejemplo 201 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1-metiletilsulfonamido)benzamida



- 10 Se hicieron reaccionar 151 mg de 4-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida con 105 μ l de cloruro de propano-2-sulfonilo y 205 μ l de DIPEA en 500 μ l de DCM. La mezcla de reacción se evaporó, se sometió a condiciones de tratamiento básico, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1-metiletilsulfonamido)benzamida. MS (Q1) 430 (M)⁺.

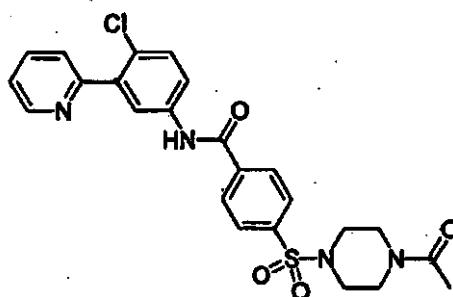
Ejemplo 202 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



- 15 Se hizo reaccionar 1 g de 4-(bromometil)benzoato de metilo vía el Procedimiento O. Se hidrolizaron 2,77 g de 4-(metilsulfonilmetil)benzoato de metilo vía el Procedimiento M. Se acopló 1 g de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 1,15 g de ácido 4-(metilsulfonilmetil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se sometió a tratamiento básico, y se recristalizó con una relación 1:1 de acetato de isopropilo y éter para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 401 (M)⁺.

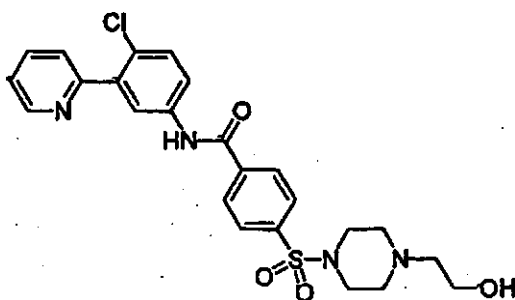
- 20

Ejemplo 203 4-(4-acetilpiperazin-1-ilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



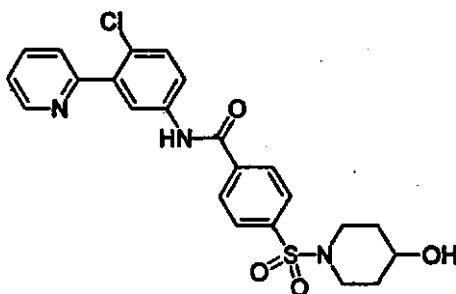
- 25 Se hizo reaccionar 1 g de ácido 4-(clorosulfonil)benzoico con 646 μ l de 1-(piperazin-1-il)etanona vía el Procedimiento H. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 125 mg de ácido 4-(4-acetilpiperazin-1-ilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 4-(4-acetilpiperazin-1-ilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 499,4 (M)⁺.

Ejemplo 204 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilsulfonil)benzamida



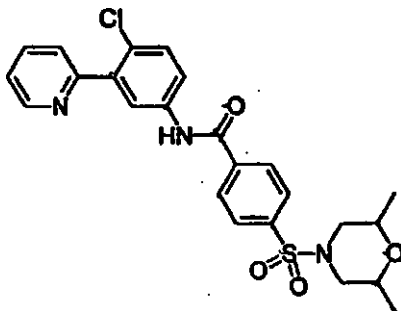
5 Se hizo reaccionar 1 g de ácido 4-(clorosulfonyl)benzoico con 615 μ l de 2-(piperazin-1-il)etanol vía el Procedimiento H. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 125 mg de ácido 4-(4-(3-hidroxiopropil)piperazin-1-ilsulfonyl)benzoico mediante el Procedimiento G, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-ilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 501,3 (M)⁺.

Ejemplo 205 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonyl)benzamida



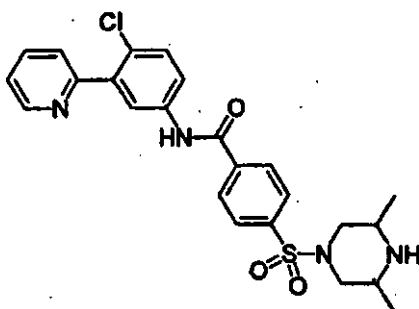
10 Se hizo reaccionar 1 g de ácido 4-(clorosulfonyl)benzoico con 506 μ l de piperidin-4-ol vía el Procedimiento H. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 114 mg de ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonyl)benzoico vía el Procedimiento G, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 472,3 (M)⁺.

Ejemplo 206 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2,6-dimetilmorfolinosulfonyl)benzamida



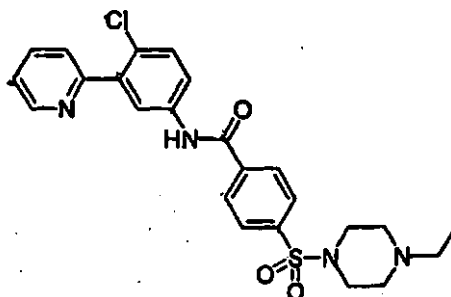
15 Se hizo reaccionar 1 g de ácido 4-(clorosulfonyl)benzoico con 616 μ l de 2,6-dimetilmorfolina vía el Procedimiento H. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 120 mg de ácido 4-(2,6-dimetilmorfolinosulfonyl)benzoico vía el Procedimiento G, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2,6-dimetilmorfolinosulfonyl)benzamida. MS (Q1) 486,3 (M)⁺.

Ejemplo 207 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-ilsulfonyl)benzamida



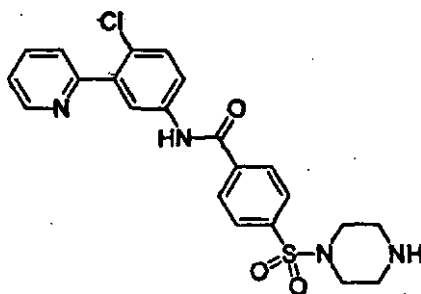
Se hizo reaccionar 1 g de ácido 4-(clorosulfonyl)benzoico con 570 mg de 2,6-dimetilpiperazina vía el Procedimiento H. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 119 mg de ácido 4-(3,5-dimetilpiperazin-1-ilsulfonyl)benzoico vía el Procedimiento G, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,3-dimetilpiperazin-1-ilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 485,4 (M)⁺.

5 Ejemplo 208 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonyl)benzamida



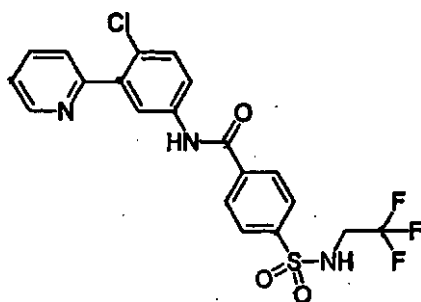
10 Se hizo reaccionar 1 g de ácido 4-(clorosulfonyl)benzoico con 570 mg de 1-etilpiperazina vía el Procedimiento H. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonyl)benzoico vía el Procedimiento G, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 485 (M)⁺.

Ejemplo 209 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperazin-1-ilsulfonyl)benzamida



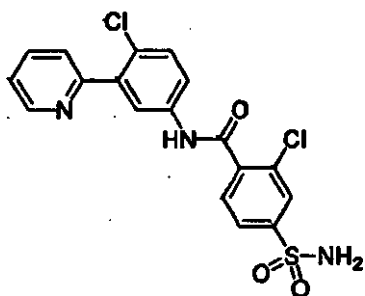
15 Se hizo reaccionar 1 g de ácido 4-(clorosulfonyl)benzoico con 931 mg de piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo vía el Procedimiento H. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 150 mg de ácido 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-ilsulfonyl)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se sometió a condiciones de tratamiento básico, se trató con TFA para eliminar el grupo Boc, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperazin-1-ilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 457,1 (M)⁺.

Ejemplo 210 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)benzamida



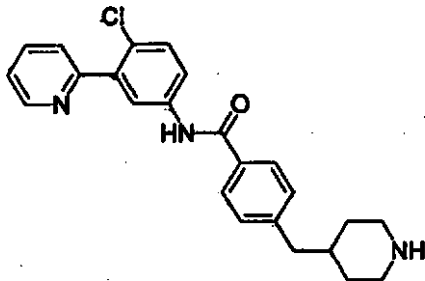
20 Se hizo reaccionar 1 g de ácido 4-(clorosulfonyl)benzoico con 500 µl de 2,2,2-trifluoroetamina vía el Procedimiento H. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 92 mg de ácido 4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)benzoico mediante el Procedimiento G, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)benzamida. MS (Q1) 470 (M)⁺.

Ejemplo 211 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-sulfamoilbenzamida



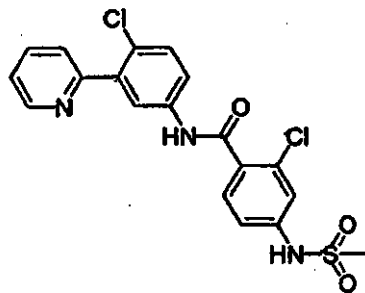
Una disolución de 818 mg de nitrito de sodio en 13 ml de agua se añadió gota a gota a una disolución de 2 g de 4-amino-2-clorobenzoato de metilo en 5 ml de HCl y 15 ml de AcOH a 0°C. La reacción se retiró del baño de hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Simultáneamente, se añadió una disolución de 460 mg de cloruro de cobre II dihidratado en 1 ml de agua a una disolución saturada de dióxido de azufre gaseoso en 10 ml de AcOH a 0°C. Se añadió lentamente la disolución enfriada que contiene cloruro de cobre II y dióxido de azufre gaseoso a la disolución inicial vuelta a enfriar, que contiene nitrito de sodio. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó hasta que ya no se deprendió gas. La reacción se filtró a través de Celite, y se vertió en un vaso de precipitados de agua con hielo agitada, hasta que apareció un sólido amarillo-naranja. La disolución de agua con hielo se filtró a través de un embudo Buchner para recoger el precipitado de 2-cloro-4-(clorosulfonil)benzoato de metilo, y se secó durante 24 horas a vacío. Se añadió 1 g de 2-cloro-4-(clorosulfonil)benzoato de metilo a una disolución de 2 ml de disolución 2M de amoníaco en MeOH y 970 µl DIPEA en 5 ml MeOH. Después de terminar, la reacción se concentró, se extrajo dos veces con bicarbonato saturado, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 2-cloro-4-sulfamoilbenzoato de metilo. Se hidrolizaron 777 mg de 2-cloro-4-sulfamoilbenzoato de metilo vía el Procedimiento M para producir ácido 2-cloro-4-sulfamoilbenzoico bruto. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 91 mg de ácido 2-cloro-4-sulfamoilbenzoico bruto vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-sulfamoilbenzamida. MS (Q1) 422 (M)⁺.

Ejemplo 212 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperidin-4-ilmetil)benzamida



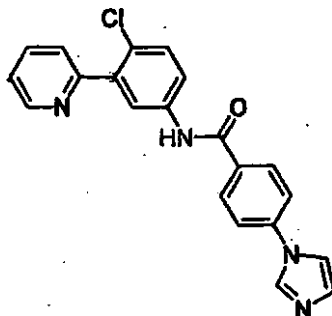
Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 125 mg de ácido 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se trató con HCl 4N en dioxano, se evaporó y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperidin-4-ilmetil)benzamida. MS(Q1) 406,1 (M)⁺.

Ejemplo 213 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida



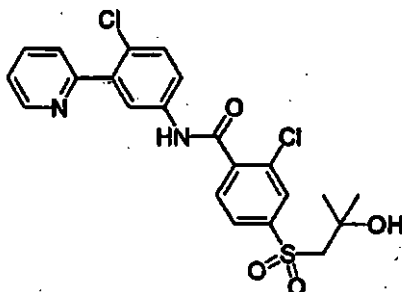
Se hidrolizaron 4,2 g de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo vía el Procedimiento M. Se acopló 1 g de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 1,35 g de ácido 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida. MS(Q1) 436,1 (M)⁺.

Ejemplo 214 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il)benzamida



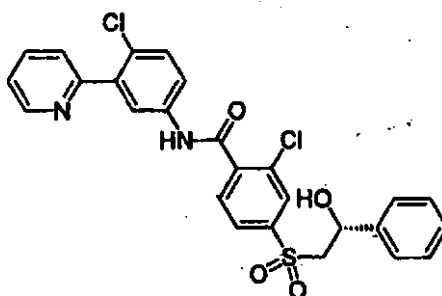
Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 78 mg de ácido 4-(1*H*-imidazol-1-il)benzoico vía el Procedimiento G. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il)benzamida. MS (Q1) 375,3 (M)⁺.

Ejemplo 215 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)-benzamida



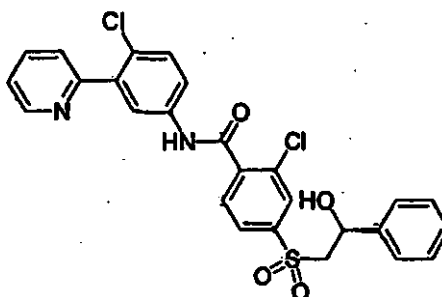
Se disolvieron 8 g de 4-amino-2-clorobenzoato de metilo en 16 ml de MeOH, 8 ml de H₂O y 8 ml de ácido clorhídrico concentrado, y después se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota durante 30 min. una disolución de 3,9 g de nitrito de sodio en 15 ml de H₂O. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h adicional. La mezcla diazonante fría se añadió a una disolución de 13,8 g de etilxantato de potasio en 10 ml de H₂O a 50-60°C. La reacción se calentó hasta 65°C durante 2 h, y se monitorizó mediante TLC hasta su terminación. La mezcla se enfrió hasta 25°C, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron. Se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-10%/hexano) para proporcionar 2-cloro-4-(etoxicarbonotioiltio)benzoato de metilo. Una disolución de 2,6 g de hidróxido de sodio en 20 ml de H₂O se añadió a 5,9 g de 2-cloro-4-(etoxicarbonotioiltio)benzoato de metilo en 40 ml de EtOH. La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 1 h. Después de su terminación, la mezcla se enfrió hasta 25°C, y después se acidificó hasta pH 3 mediante adición de HCl 10 N. El sólido se filtró y se lavó con H₂O para dar ácido 2-cloro-4-mercaptobenzoico. Se pusieron a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3h 3,8 g de ácido 2-cloro-4-mercaptobenzoico en 40 ml de ácido sulfúrico al 5%-metanol. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadieron 10 ml de H₂O, y la mezcla resultante se hizo alcalina con hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó para producir 2-cloro-4-mercaptobenzoato de metilo. Se hicieron reaccionar 80 mg de óxido de isobutileno con 2-cloro-4-mercaptobenzoato de metilo vía el Procedimiento S para proporcionar 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio)benzoato de metilo. Se hidrolizaron 190 mg de 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para dar ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio)benzoico. Se hicieron reaccionar 160 mg de ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio)benzoico vía el Procedimiento R para dar ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 479,1 (M)⁺.

Ejemplo 216 (*R*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzamida



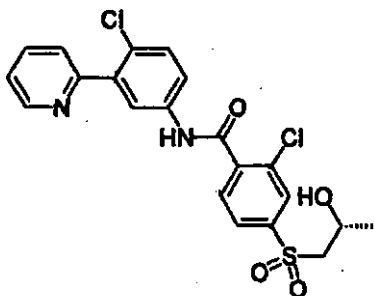
5 Se hicieron reaccionar 150 mg de óxido de (*R*)-estireno con 2-cloro-4-mercaptobenzoato de metilo vía el Procedimiento S para proporcionar 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilitio)benzoato de (*R*)-metilo. Se hidrolizaron 190 mg de 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilitio)benzoato de (*R*)-metilo vía el Procedimiento M para dar ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilitio)benzoico. Se hicieron reaccionar 170 mg de ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilitio)benzoico vía el Procedimiento R para dar ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir (*R*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 527,2 (M)⁺.

10 Ejemplo 217 (*S*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-feniletil-sulfonil)benzamida



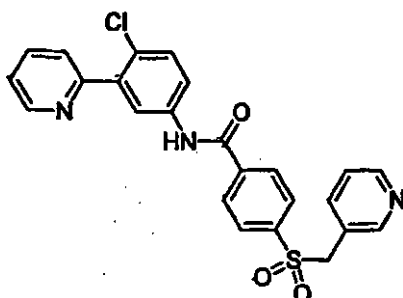
15 Se hicieron reaccionar 119 mg de óxido de (*S*)-estireno con 2-cloro-4-mercaptobenzoato de metilo vía el Procedimiento S para proporcionar 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilitio)benzoato de (*S*)-metilo. Se hidrolizaron 230 mg de 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilitio)benzoato de (*S*)-metilo vía el Procedimiento M para dar ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilitio)benzoico. Se hicieron reaccionar 180 mg de ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilitio)benzoico vía el Procedimiento R para dar ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir (*S*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 527,0 (M)⁺.

20 Ejemplo 218 (*R*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-fenilpropilsulfonil)-benzamida



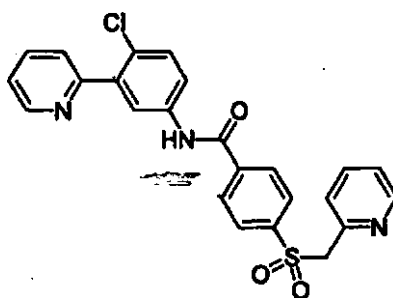
25 Se hicieron reaccionar 140 mg de óxido de (*R*)-propileno con 2-cloro-4-mercaptobenzoato de metilo vía el Procedimiento S para proporcionar 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-fenilpropiltio)benzoato de (*R*)-metilo. Se hidrolizaron 435 mg de 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-fenilpropiltio)benzoato de (*R*)-metilo vía el Procedimiento M para dar ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-fenilpropiltio)benzoico. Se hicieron reaccionar 403 mg de ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-fenilpropiltio)benzoico vía el Procedimiento R para dar ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-fenilpropilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 298 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-fenilpropilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir (*R*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-fenilpropilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 465,1 (M)⁺.

Ejemplo 222 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)benzamida



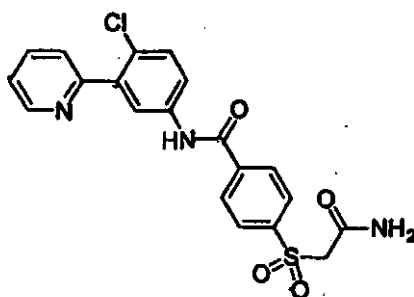
Se hizo reaccionar 1 g de hidrobromuro de 3-(bromometil)piridina con 4-mercaptobenzoato de metilo vía el Procedimiento Q para proporcionar 4-(piridin-3-ilmetiltio)benzoato de metilo. Se hicieron reaccionar 980 mg de 4-(piridin-3-ilmetiltio)benzoato de metilo vía el Procedimiento R para dar 4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)benzoato de metilo. Se hidrolizaron 760 mg de 4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para dar ácido 4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 464,1 (M)⁺.

10 Ejemplo 223 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetilsulfonil)benzamida



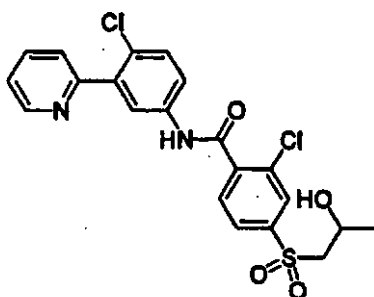
Se hizo reaccionar 1 g de hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina con 4-mercaptobenzoato de metilo vía el Procedimiento Q para proporcionar 4-(piridin-2-ilmetiltio)benzoato de metilo. Se hicieron reaccionar 500 mg de 4-(piridin-2-ilmetiltio)benzoato de metilo vía el Procedimiento R para dar 4-(piridin-2-ilmetilsulfonil)benzoato de metilo. Se hidrolizaron 470 mg de 4-(piridin-2-ilmetilsulfonil)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para dar ácido 4-(piridin-2-ilmetilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 70 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(piridin-2-ilmetilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 464,1 (M)⁺.

Ejemplo 224 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



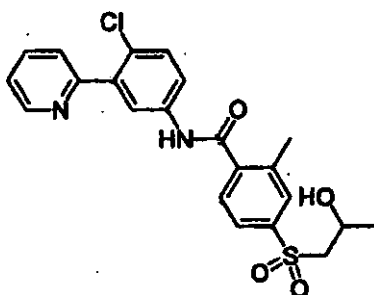
Se hicieron reaccionar 2,5 g de 2-bromoacetamida con 4-mercaptobenzoato de metilo vía el Procedimiento Q para proporcionar 4-(2-amino-2-oxoetiltio)benzoato de metilo. Se hicieron reaccionar 2,6 g de 4-(2-amino-2-oxoetiltio)benzoato de metilo vía el Procedimiento R para dar 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)benzoato de metilo. Se hidrolizó 1 g de 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para dar ácido 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 150 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 430,2 (M)⁺.

Ejemplo 225 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)benzamida



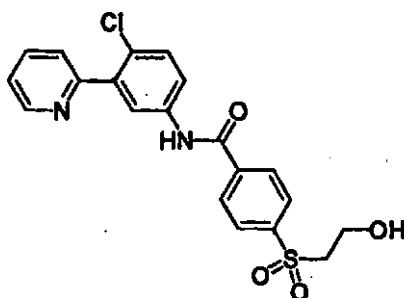
Se hicieron reaccionar 2 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo con 1-mercapto-2-propanol vía el Procedimiento Q para proporcionar 2-cloro-4-(2-hidroxi-propil)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 2,5 g de 2-cloro-4-(2-hidroxi-propil)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-propil)benzoico. Se hicieron reaccionar 2,1 g de ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-propil)benzoico vía el Procedimiento R para dar ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-propilsulfonyl)benzoico. Se acoplaron 70 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-propilsulfonyl)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 465,2 (M)⁺.

Ejemplo 226 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propilsulfonyl)-2-metilbenzamida



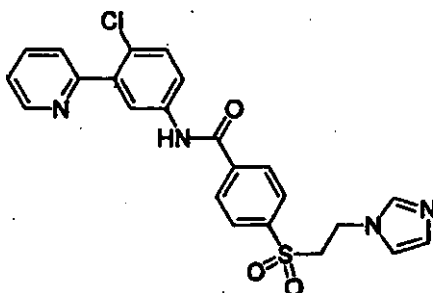
Se hizo reaccionar 2 g de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo con 1-mercapto-2-propanol vía el Procedimiento Q para proporcionar 4-(2-hidroxi-propil)-2-metilbenzonitrilo. Se hicieron reaccionar 950 mg de 4-(2-hidroxi-propil)-2-metilbenzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 4-(2-hidroxi-propil)-2-metilbenzoico. Se hicieron reaccionar 1,0 g de ácido 4-(2-hidroxi-propil)-2-metilbenzoico vía el Procedimiento R para dar ácido 4-(2-hidroxi-propilsulfonyl)-2-metilbenzoico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-hidroxi-propilsulfonyl)-2-metilbenzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propilsulfonyl)-2-metilbenzamida. MS (Q1) 445,3 (M)⁺.

Ejemplo 227 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-etilsulfonyl)benzamida



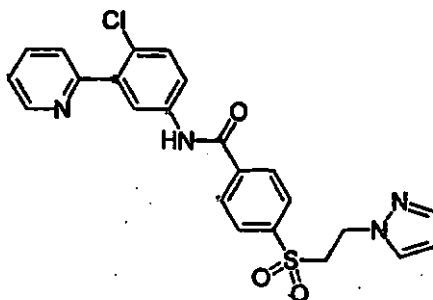
Se usaron 5 g de 4-fluorobenzonitrilo en el Procedimiento Q con 2-mercaptoetanol para proporcionar 4-(2-hidroxi-etil)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 900 mg de 4-(2-hidroxi-etil)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 4-(2-hidroxi-etil)benzoico. Se hizo reaccionar 1,0 g de ácido 4-(2-hidroxi-etil)benzoico vía el Procedimiento R para dar ácido 4-(2-hidroxi-etilsulfonyl)benzoico. Se acoplaron 80 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-hidroxi-etilsulfonyl)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-etilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 417,0 (M)⁺.

Ejemplo 228 4-(2-(1H-imidazol-1-il)etilsulfonyl)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



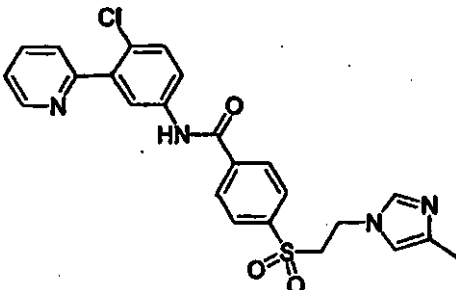
Se hicieron reaccionar 4 g de 4-(2-hidroxietilsulfonil)benzonitrilo vía el Procedimiento R para producir 4-(2-hidroxietilsulfonil)benzonitrilo. Se añadieron 3,0 g de trifenilfosfina a una disolución de 2 g de 4-(2-hidroxietilsulfonil)benzonitrilo y 4,7 g de tetrabromo de carbono en diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), y se evaporó. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-70%/hexano) para proporcionar 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo. Se usaron 250 mg de 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo en el Procedimiento P con imidazol para dar 4-(2-(1H-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 300 mg de 4-(2-(1H-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 4-(2-(1H-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-(1H-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 4-(2-(1H-imidazol-1-il)etilsulfonil)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 467,1 (M)⁺.

Ejemplo 229 4-(2-(1H-pirazol-1-il)etilsulfonil)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



Se usaron 250 mg de 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo en el Procedimiento P con pirazol para producir 4-(2-(1H-pirazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 300 mg de 4-(2-(1H-pirazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 4-(2-(1H-pirazol-1-il)etilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-(1H-pirazol-1-il)etilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 4-(2-(1H-pirazol-1-il)etilsulfonil)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 467,0 (N)⁺.

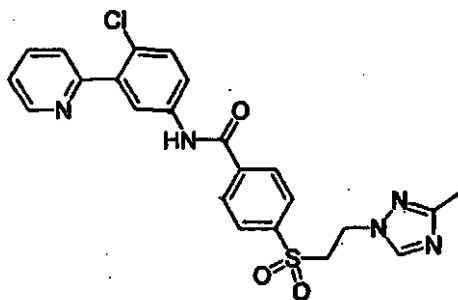
Ejemplo 230 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzamida



Se usaron 270 mg de 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo en el Procedimiento P con 4-metilimidazol para producir 4-(2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 320 mg de 4-(2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 4-(2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzoico.

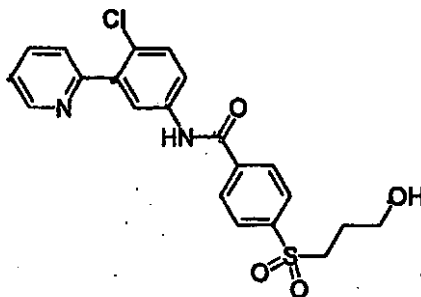
Se acoplaron 70 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 481,0 (M)⁺.

Ejemplo 231 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonyl)benzamida.



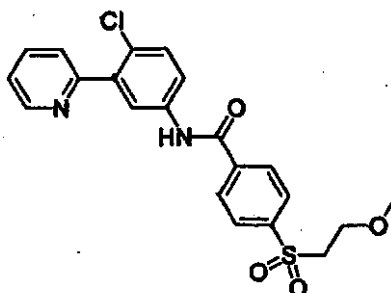
- 5 A una suspensión agitada de 10 g de tiosemicarbazida en 100 ml de piridina se añadieron lentamente 7,8 ml de cloruro de acetilo a 0°C. La temperatura se mantuvo durante toda la adición (0°C – 4°C). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 16 h. La evaporación dio 1-acetil tiosemicarbazida. La 1-acetil tiosemicarbazida bruta se disolvió en 70 ml de MeOH y 12 g de metóxido de sodio, y se puso a reflujo durante 10 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en H₂O, y después se acidificó hasta pH 2 mediante adición de HCl 1N. El sólido resultante se filtró y se lavó con H₂O para dar 3-metil-1,2,4-triazol-5-tiol. Se añadió 1 g de 3-metil-1,2,4-triazol-5-tiol a una disolución de 61 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido nítrico y 6 ml de H₂O a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C, y se basificó con carbonato de sodio saturado, y se concentró. El residuo se disolvió con MeOH, y se filtró. El filtrado se evaporó para dar 3-metil-1,2,4-triazol. Se usaron 230 mg de 4-(2-bromoetilsulfonyl)benzonitrilo en el Procedimiento P con 3-metil-1,2,4-triazol para producir 4-(2-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonyl)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 310 mg de 4-(2-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonyl)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 4-(2-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonyl)benzoico.
- 15 Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonyl)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 482,1 (M)⁺.

Ejemplo 232 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxi-propilsulfonyl)benzamida



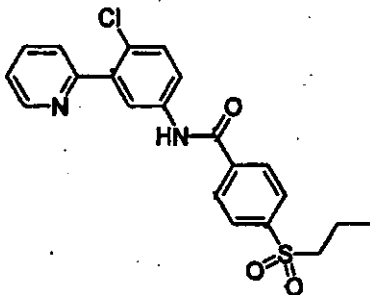
- 20 Se usaron 5 g de 4-fluorobenzonitrilo en el Procedimiento Q con 3-mercapto-1-propanol para proporcionar 4-(3-hidroxi-propiltio)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 1,8 g de 4-(3-hidroxi-propiltio)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 4-(3-hidroxi-propiltio)benzoico. Se hicieron reaccionar 1,2 g de ácido 4-(3-hidroxi-propiltio)benzoico vía el Procedimiento R para dar ácido 4-(3-hidroxi-propilsulfonyl)benzoico. Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(3-hidroxi-propilsulfonyl)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxi-propilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 431,3 (M)⁺.
- 25

Ejemplo 233 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-metoxietilsulfonyl)benzamida



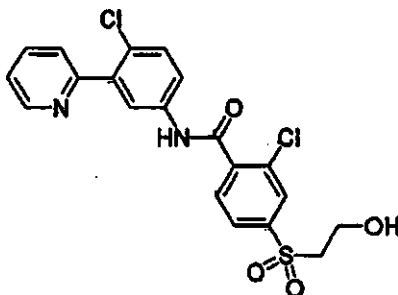
Una mezcla de 500 mg de 4-mercaptobenzoato de metilo, 1,6 g de carbonato de potasio, 1,2 g de 2-bromoetilmetiléter y 329 mg de yoduro de tetrabutilamonio en 10 ml de acetona se puso a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H₂O, y se concentró. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-50%/hexano) para producir 4-(2-metoxietiltio)benzoato. Se hicieron reaccionar 240 mg de 4-(2-metoxietiltio)benzoato vía el Procedimiento R para dar 4-(2-metoxietilsulfonilo)benzoato. Se hidrolizaron 120 mg de 4-(2-metoxietilsulfonilo)benzoato. vía el Procedimiento M para producir ácido 4-(2-metoxietilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-metoxietilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-metoxietilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 431,0 (M)⁺.

10 Ejemplo 234 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(propilsulfonil)benzamida



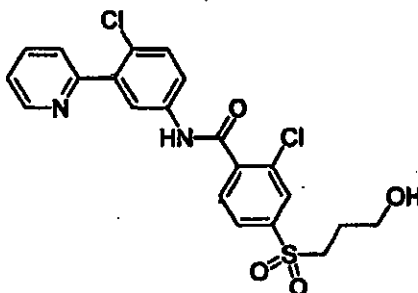
15 Se usó 1 g de 4-fluorobenzonitrilo en el Procedimiento Q con 1-propanotiol para proporcionar 4-(propiltio)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 860 mg de 4-(propiltio)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 4-(propiltio)benzoico. Se hicieron reaccionar 700 mg de ácido 4-(propiltio)benzoico vía el Procedimiento R para dar ácido 4-(propilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(propilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(propilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 415,0 (M)⁺.

Ejemplo 235 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxietilsulfonil)benzamida



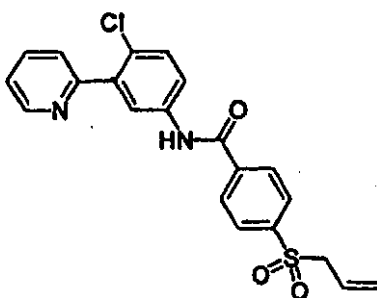
20 Se usaron 4 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo en el Procedimiento Q con 2-mercaptoetanol para proporcionar 2-cloro-4-(2-hidroxietiltio)benzonitrilo. Se hizo reaccionar 1 g de 2-cloro-4-(2-hidroxietiltio)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 2-cloro-4-(2-hidroxietiltio)benzoico. Se hizo reaccionar 1 g de ácido 2-cloro-4-(2-hidroxietiltio)benzoico vía el Procedimiento R para producir ácido 2-cloro-4-(2-hidroxietilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(2-hidroxietilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxietilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 451,0(M)⁺.

Ejemplo 236 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxiopropilsulfonil)benzamida



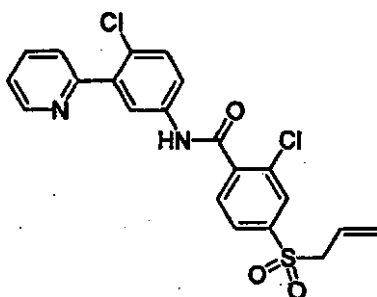
- Se usaron 4 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo en el Procedimiento Q con 3-mercapto-1-propanol para proporcionar 2-cloro-4-(3-hidroxi-propiltio)benzonitrilo. Se hizo reaccionar 1 g de 2-cloro-4-(3-hidroxi-propiltio)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 2-cloro-4-(3-hidroxi-propiltio)benzoico. Se hicieron reaccionar 1,2 g de ácido 2-cloro-4-(3-hidroxi-propiltio)benzoico vía el Procedimiento R para producir ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)benzoico.
- 5 Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxi-propilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 465,0 (M)⁺.

Ejemplo 237 4-(Alilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



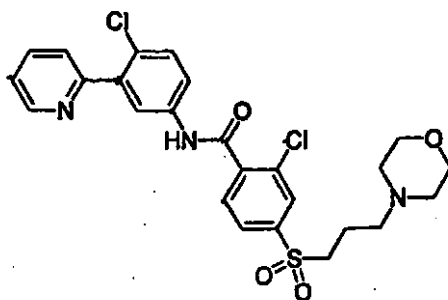
- 10 Se hicieron reaccionar 7,3 g de 4-(3-hidroxi-propiltio)benzonitrilo vía el Procedimiento R para producir 4-(3-hidroxi-propilsulfonil)benzonitrilo. Se añadieron 1,9 g de NBS a una disolución de 2 g de 4-(3-hidroxi-propilsulfonil)benzonitrilo y 2,8 g de trifetilfosfina en 10 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0 ~5 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), y se evaporó. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 10-70%/hexano) para proporcionar
- 15 4-(3-bromopropilsulfonil)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 300 mg de 4-(3-bromopropilsulfonil)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 4-(alilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 40 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(alilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 4-(alilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 413,2 (M)⁺.

Ejemplo 238 4-(alilsulfonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



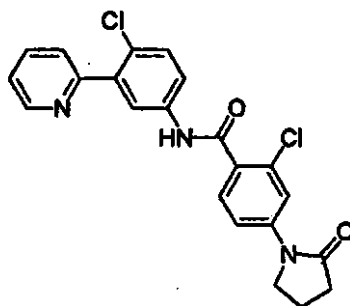
- 20 Se añadieron 115 mg de NBS a una disolución de 200 mg de 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxi-propilsulfonil)benzamida y 169 mg de trifetilfosfina en 3 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0 ~5°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), y se evaporó. Se purificó mediante placa de TLC prep. (acetato de etilo al 60% /hexano) para proporcionar 4-(3-bromopropilsulfonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. Se calentaron durante 20 min a 100°C en un reactor de microondas cerrado herméticamente 60 mg de 4-(3-bromopropilsulfonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida y 111 mg de carbonato de cesio en 0,5 ml de DMF. La mezcla de reacción se evaporó, y El producto se purificó en HPLC
- 25 de fase inversa para producir 4-(alilsulfonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 448,0 (M)⁺.

Ejemplo 239 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-morfolinopropilsulfonil)benzamida



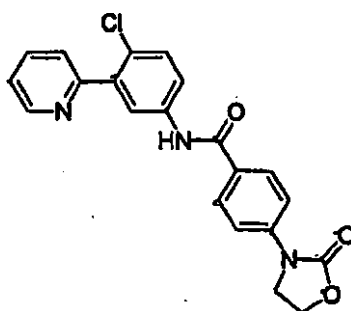
Se usaron 120 mg de 4-(3-bromopropilsulfonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida en el Procedimiento P con morfolina para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-morfolinopropilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 534,0 (M)⁺.

5 Ejemplo 240 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida



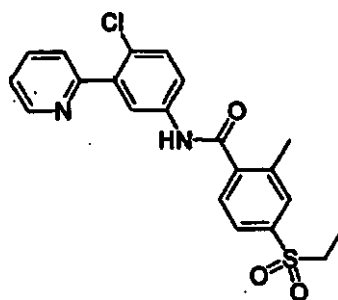
Una mezcla de 500 mg de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo, 821 mg de 2-pirrolidinona y 3 g de carbonato de cesio en 5 ml de DMF se calentó durante 15 min hasta 100°C en un reactor de microondas cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), y se evaporó. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 20-80% /hexano) para proporcionar 2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 890 mg de 2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoico. Se acoplaron 80 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida. MS (Q1) 426,2 (M)⁺.

15 Ejemplo 241 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzamida



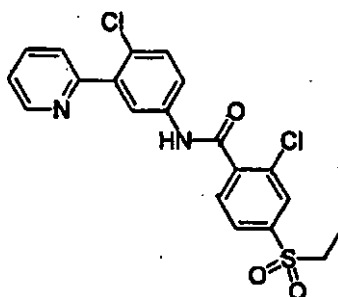
Una mezcla de 1 g de 4-yodobenzoato de metilo, 399 mg de 2-oxazolidona, 1,1 g de carbonato de potasio, 34 mg de *N,N'*-dimetiletildiamina y 73 mg de yoduro de cobre en 10 ml de tolueno se calentó durante 2 h hasta 150°C en un reactor de microondas cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), y se evaporó. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 20-70%/hexano) para proporcionar 4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo. Se hidrolizaron 530 mg de 4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para dar ácido 4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoico. Se acoplaron 70 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzamida. MS (Q1) 394,2 (M)⁺.

25 Ejemplo 242 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil)-2-metilbenzamida



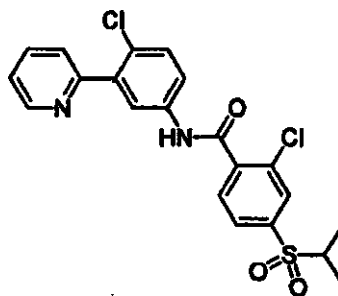
- Se usaron 4 g de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo en el Procedimiento Q con etanotiol para proporcionar 4-(etiltio)-2-metilbenzonitrilo. Se hicieron reaccionar 2 g de 4-(etiltio)-2-metilbenzonitrilo vía el Procedimiento R para dar 4-(etilsulfonil)-2-metilbenzonitrilo. Se hicieron reaccionar 2,5 g de 4-(etilsulfonil)-2-metilbenzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 4-(etilsulfonil)-2-metilbenzoico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(etilsulfonil)-2-metilbenzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil)-2-metilbenzamida. MS (Q1) 415,0 (M)⁺.

Ejemplo 243 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil)benzamida



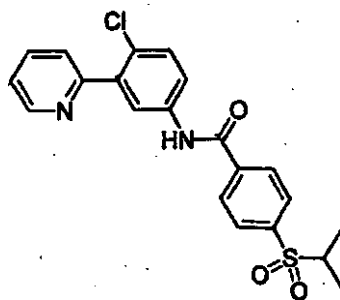
- Se usaron 4 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo en el Procedimiento Q con etanotiol para proporcionar 2-cloro-4-(etiltio)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 2 g de 2-cloro-4-(etiltio)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 2-cloro-4-(etiltio)benzoico. Se hicieron reaccionar 1,5 g de ácido 2-cloro-4-(etiltio)benzoico vía el Procedimiento R para producir ácido 2-cloro-4-(etilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(etilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 435,1 (M)⁺.

Ejemplo 244 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonil)benzamida.



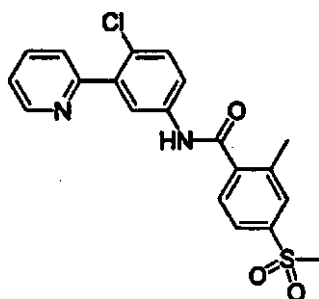
- Se usaron 2 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo en el Procedimiento Q con 2-propanotiol para proporcionar 2-cloro-4-(isopropiltio)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 1,6 g de 2-cloro-4-(isopropiltio)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 2-cloro-4-(isopropiltio)benzoico. Se hizo reaccionar 1 g de ácido 2-cloro-4-(isopropiltio)benzoico vía el Procedimiento R para dar ácido 2-cloro-4-(isopropil-sulfonil)benzoico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(isopropilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 449,1 (M)⁺.

Ejemplo 245 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonil)benzamida



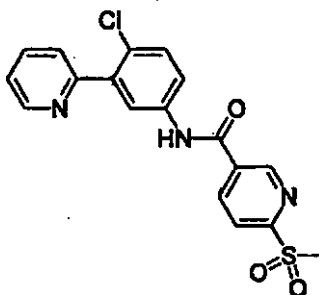
- 5 Se usaron 2 g de 4-fluorobenzonitrilo en el Procedimiento Q con 2-propanotiol para proporcionar 4-(isopropiltio)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 900 mg de 4-(isopropiltio)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 4-(isopropiltio)benzoico. Se hicieron reaccionar 730 mg de ácido 4-(isopropiltio)benzoico vía el Procedimiento R para dar ácido 4-(isopropilsulfonyl)benzoico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(isopropilsulfonyl)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 415,0 (M).

Ejemplo 246 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-(metilsulfonyl)benzamida

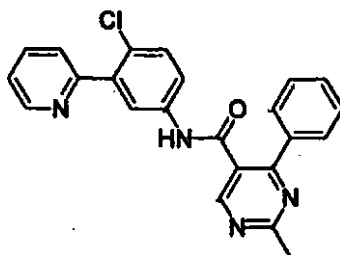


- 10 Una disolución de 500 mg de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo y 268 mg de tiometóxido de sodio en 3 ml de DMF se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), y se evaporó para proporcionar 2-metil-4-(metiltio)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 400 mg de 2-metil-4-(metiltio)benzonitrilo vía el Procedimiento T para dar ácido 2-metil-4-(metiltio)benzoico. Se hicieron reaccionar 430 mg de ácido 2-metil-4-(metiltio)benzoico vía el Procedimiento R para producir ácido 2-metil-4-(metilsulfonyl)benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-metil-4-(metilsulfonyl)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-(metilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 401,0 (M)⁺.

Ejemplo 247 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonyl)nicotinamida

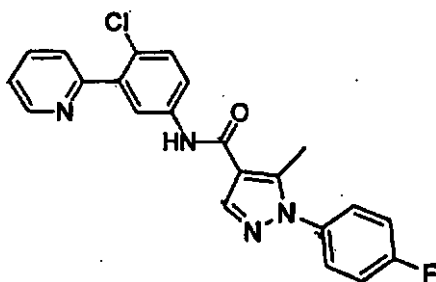


- 20 Se hizo reaccionar 1 g de 6-cloronicotinato de metilo vía el Procedimiento O para producir 6-(metilsulfonyl)nicotinato de metilo. Se hidrolizó 1 g de 6-(metilsulfonyl)nicotinato de metilo vía el Procedimiento M para dar ácido 6-(metilsulfonyl)nicotínico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 6-(metilsulfonyl)nicotínico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonyl)nicotinamida. MS(Q1) 388,1 (M)⁺.
- 25 Ejemplo 248 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-fenilpirimidin-5-carboxamida



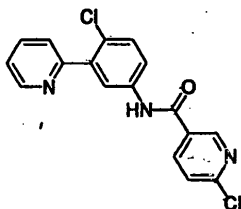
Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-metil-2-fenil-5-pirimidincarboxílico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-fenilpirimidin-5-carboxamida. MS (Q1) 401,1 (M)⁺.

5 Ejemplo 249 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida. MS (Q1) 407,0 (M)⁺.

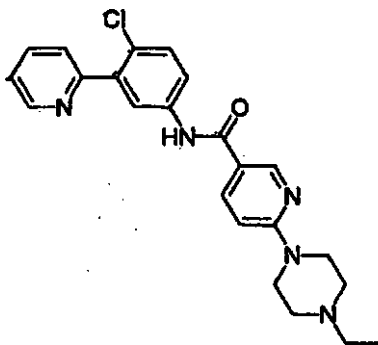
10 Ejemplo 250 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida



Una mezcla de 450 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina, 427 mg de cloruro de 6-cloronicotinilo y 1,9 g de PS-DIEA en 10 ml de diclorometano se agitó en un agitador durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró para producir 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 344,2 (M)⁺.

15

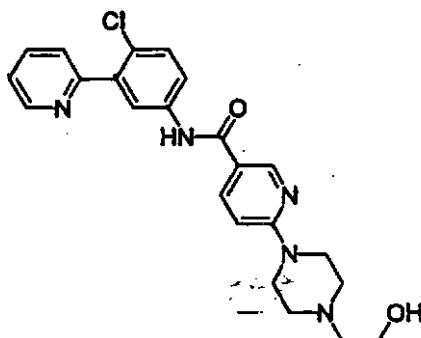
Ejemplo 251 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)nicotinamida



El Procedimiento F se llevó a cabo usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida y 93 μ l de 1-etilpiperazina en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422,0 (M)⁺.

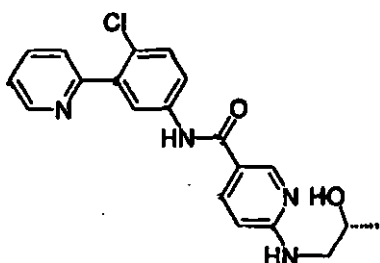
20

Ejemplo 252 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)nicotinamida



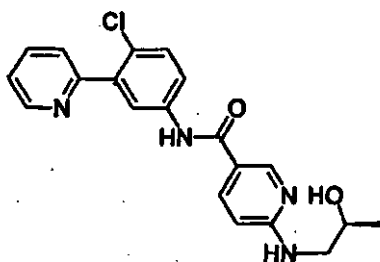
El Procedimiento F se llevó a cabo usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida y 90 μ l de 1-(2-hidroxietyl)piperazina en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 438,0 (M)⁺.

Ejemplo 253 (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxi-propilamino)nicotinamida.



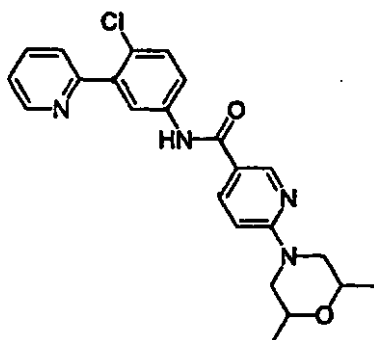
El Procedimiento F se llevó a cabo usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida y 57 μ l de *R*-1-amino-2-propanol en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxi-propilamino)nicotinamida. MS (Q1) 383,4 (M)⁺.

Ejemplo 254 (*S*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxi-propilamino)nicotinamida



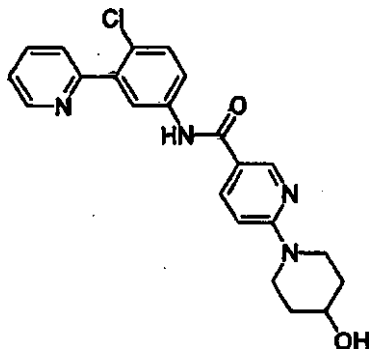
El Procedimiento F se llevó a cabo usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida y 57 μ l de *S*-1-amino-2-propanol en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir (*S*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxi-propilamino)nicotinamida. MS (Q1) 383,4 (M)⁺.

Ejemplo 255 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino)nicotinamida



El Procedimiento F se llevó a cabo usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida y 90 μ l de 2,6-dimetilmorfolina en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino)nicotinamida. MS (Q1) 423,4 (M)⁺.

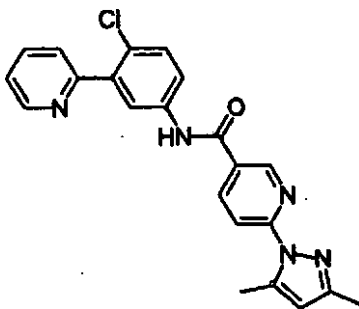
Ejemplo 256 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)nicotinamida



5

El Procedimiento F se llevó a cabo usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida y 74 mg de 4-hidroxipiperidina en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 409,3 (M)⁺.

Ejemplo 257 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida

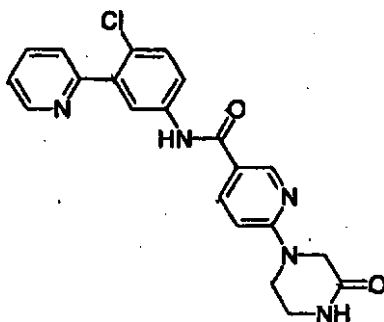


10

Se añadieron 21 mg de hidruro de sodio a una disolución de 84 mg de 3,5-dimetilpirazol en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min., y después se añadieron 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida. La reacción se calentó hasta 140°C durante 16 h. La mezcla se paralizó con MeOH, y se evaporó. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 404,3 (M)⁺.

15

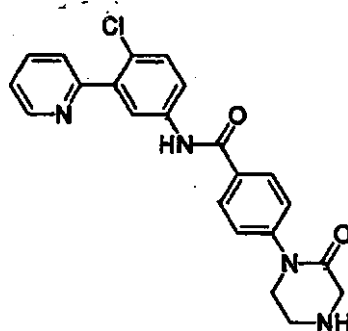
Ejemplo 258 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-oxopiperidin-1-il)nicotinamida



El Procedimiento F se llevó a cabo usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida y 29 mg de piperazin-2-ona en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-oxopiperidin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 408,3 (M)⁺.

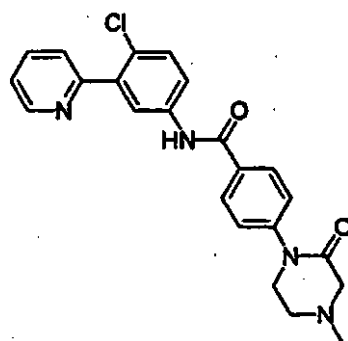
20

Ejemplo 259 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopiperazin-1-il)benzamida



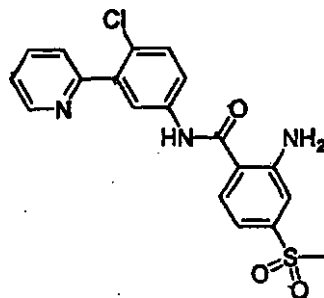
Una mezcla de 1 g de 4-yodobenzoato de metilo, 920 mg de 4-Boc-piperazinona, 1,1 g de carbonato de potasio, 32 mg de N,N'-dimetiletilendiamina y 70 mg de yoduro de cobre en 10 ml de tolueno se calentó durante 3 h hasta 150°C en un reactor de microondas cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), y se evaporó. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 20-80%/hexano) para proporcionar 4-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se hidrolizaron 500 mg de 4-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo vía el Procedimiento M para dar ácido 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il)benzoico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il)benzoico vía el Procedimiento G. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidróxido de sodio 0,1 N y con salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó para proporcionar 4-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se trataron 300 mg de 4-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo bruto con TFA (2 ml), que contiene cantidades en trazas de H₂O, durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó, y el producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopiperazin-1-il)benzamida. MS (Q1) 407,3 (M)⁺.

Ejemplo 260 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)benzamida



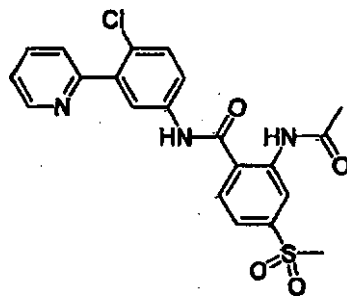
Se disolvieron 120 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopiperazin-1-il)benzamida en 2 ml de DMF, y después se trataron con 53 mg de paraformaldehído, 187 mg de triacetoxiborohidruro de sodio y 0,2 ml de AcOH. Después de agitar 16 h, la mezcla de reacción se evaporó, y el producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)benzamida. MS (Q1) 421,3 (M)⁺.

Ejemplo 261 2-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonyl)benzamida



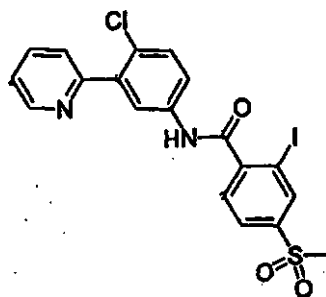
Se hicieron reaccionar 2,2 g de 4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzoato de metilo vía el Procedimiento C para proporcionar 2-amino-4-(metilsulfonyl)benzoato de metilo. Se hidrolizaron 500 mg de 2-amino-4-(metilsulfonyl)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para dar ácido 2-amino-4-(metilsulfonyl)benzoico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-amino-4-(metilsulfonyl)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 402,0 (M)⁺.

Ejemplo 262 2-acetamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida



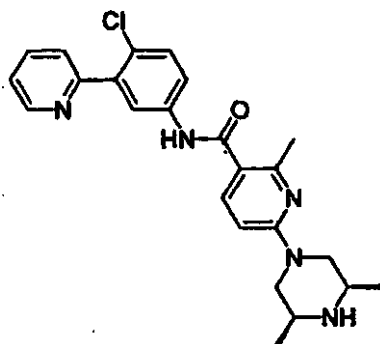
5 Se añadieron 20 μ l de cloruro de acetilo a una disolución de 90 mg de 2-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida en 2 ml de piridina a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se paralizó con MeOH, y se evaporó. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-acetamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 444,0 (M)⁺.

Ejemplo 263 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-yodo-4-(metilsulfonil)benzamida



10 Se añadieron 600 mg de 2-amino-4-(metilsulfonil)benzoato de metilo a una disolución de 4 ml de H₂O y 1 ml de ácido sulfúrico concentrado. La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió lentamente una disolución de 206 mg de nitrito de sodio en 1 ml de H₂O. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y después se añadió gota a gota a 0°C una disolución de 782 mg de yoduro de potasio en 2 ml de H₂O. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 5 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na₂S₂O₃ saturado, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5-50%/hexano) para proporcionar 2-yodo-4-(metilsulfonil)benzoato de metilo. Se hidrolizaron 160 mg de 2-yodo-4-(metilsulfonil)benzoato de metilo vía el Procedimiento M para dar ácido 2-yodo-4-(metilsulfonil)benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-yodo-4-(metilsulfonil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-yodo-4-(metilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 513,0 (M)⁺.

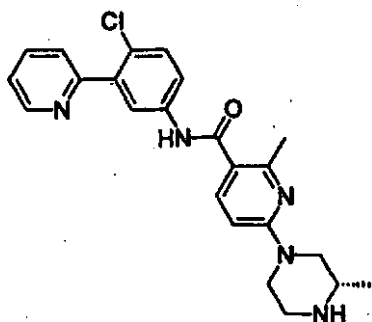
Ejemplo 264 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metilnicotinamida



25 Se calentaron cantidades estequiométricas (0,04 moles) de propiolato de metilo y 3-aminocrotonato de etilo hasta 140°C durante 1 h. Se calentó durante 40 min 1 g del (2*E*,4*Z*)-4-(1-aminoetiliden)-5-oxooct-2-enoato de metilo bruto en 4 ml de DMF hasta 230°C en un reactor de microondas cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), y se evaporó para proporcionar 6-hidroxi-2-metilnicotinato de etilo bruto. Una mezcla de 800 mg de 6-hidroxi-2-metilnicotinato de etilo bruto en 4 ml de oxiclورو de fósforo se calentó durante 15 min hasta 150°C en un reactor de microondas cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se

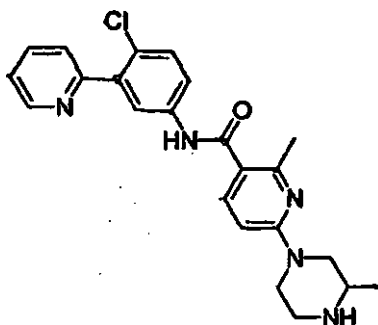
vertió en hielo/agua, y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. Se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-20%/hexano) para producir 6-cloro-2-metilnicotinato de etilo. Se hidrolizaron 400 mg de 6-cloro-2-metilnicotinato de etilo vía el Procedimiento M para dar ácido 6-cloro-2-metilnicotínico. Se acoplaron 300 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 6-cloro-2-metilnicotínico vía el Procedimiento G. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidróxido de sodio 0,1 N y con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se evaporó para proporcionar 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. El Procedimiento F se llevó a cabo usando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 128 mg de 2,6-dimetilpiperazina en 1 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 436,3 (M)⁺.

Ejemplo 265 (S)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida



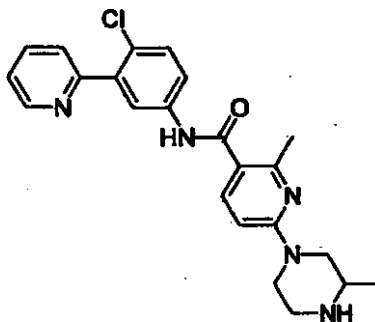
El Procedimiento F se llevó a cabo usando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 112 mg de S-(-)-2-metilpiperizina en 1 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir (S)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422,3 (M)⁺.

Ejemplo 266 (R)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida.



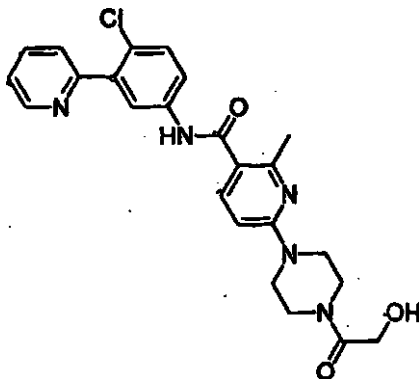
El Procedimiento F se llevó a cabo usando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 112 mg de R-(+)-2-metilpiperizina en 1 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir (R)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422,3 (M)⁺.

Ejemplo 267 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida



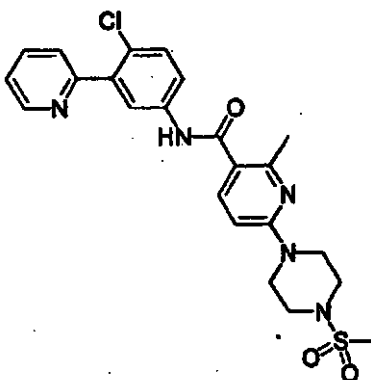
El Procedimiento F se llevó a cabo usando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 112 mg de 2-metilpiperizina en 1 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422,3 (M)⁺.

Ejemplo 268 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)-2-metilnicotinamida



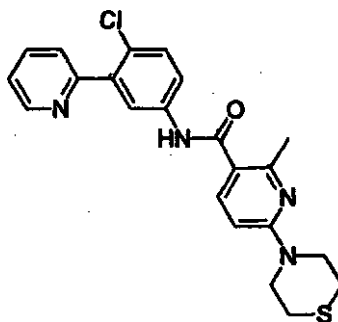
5 Se acoplaron 100 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(piperazin-1-il)nicotinamida a ácido glicólico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 466,3 (M)⁺.

Ejemplo 269 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)nicotinamida



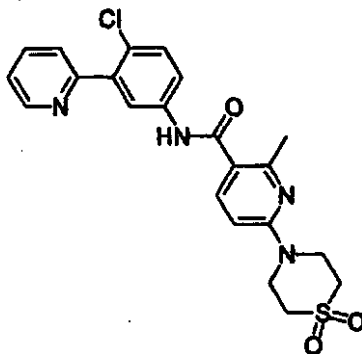
10 Se añadieron lentamente 1,3 ml de cloruro de metanosulfonilo a una disolución de 2 g de 1-Boc-piperazina y 1,3 ml de piridina en 6 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 2 h mientras se monitorizaba mediante TLC. Después de terminar, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), y se evaporó. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 20-100%/hexano) para proporcionar 4-(metilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se trataron 930 mg de 4-(metilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo con HCl 4N en dioxano durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó para dar la sal de HCl de 1-(metilsulfonil)piperazina. El Procedimiento F se llevó a cabo usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida, 69 mg de 1-(metilsulfonil)piperazina y DDEPA (1 eq.) en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 486,3 (M)⁺.

Ejemplo 270 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-tiomorfolinonicotinamida



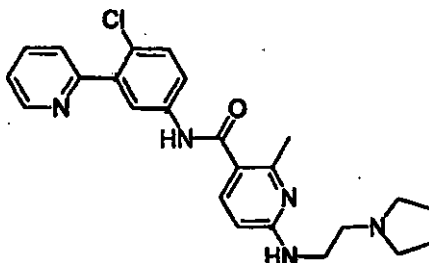
20 El Procedimiento F se llevó a cabo usando 90 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 78 µl de tiomorfolina en 1 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-tiomorfolinonicotinamida. MS (Q1) 425,3 (M)⁺.

Ejemplo 271 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-sulfonilmorfolinonicotinamida



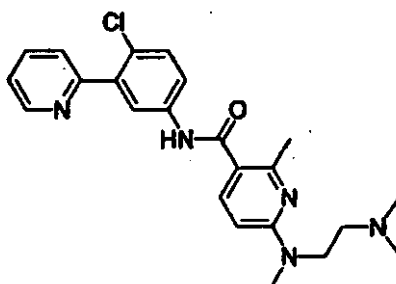
Se hicieron reaccionar 100 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-tiomorfolinonicotinamida vía el Procedimiento R. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-sulfonilmorfolinonicotinamida. MS (Q1) 457,3 (M)⁺.

Ejemplo 272 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)-nicotinamida



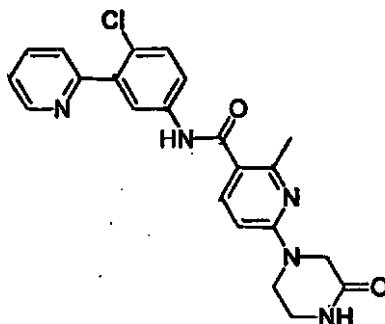
El Procedimiento F se llevó a cabo usando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 70 μ l de 1-(2-aminoetil)pirrolidina en 1 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)nicotinamida. MS (Q1) 436,0 (M)⁺.

Ejemplo 273 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilnicotinamida



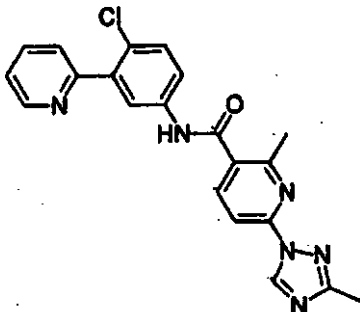
El Procedimiento F se llevó a cabo usando 60 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 66 μ l de *N,N,N'*-trimetiletilendiamina en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 424,0 (M)⁺.

Ejemplo 274 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-oxopiperazin-1-il)nicotinamida



El Procedimiento F se llevó a cabo usando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 84 mg de piperazin-2-ona en 1 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-oxopiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422,3 (M)⁺.

Ejemplo 275 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)nicotinamida

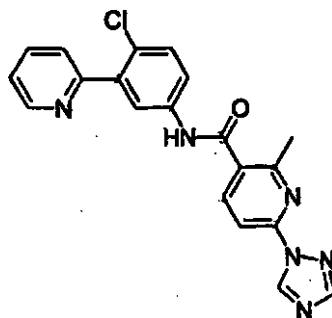


5

Una mezcla de 57 mg de 3-metil-1,2,4-triazol y 16 mg de hidruro de sodio en 2 ml de DMF se agitó durante 10 min. Se añadieron 80 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. La reacción se calentó hasta 140°C durante 16 h. La mezcla de reacción se paralizó con MeOH y se evaporó. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 405,3 (M)⁺.

10

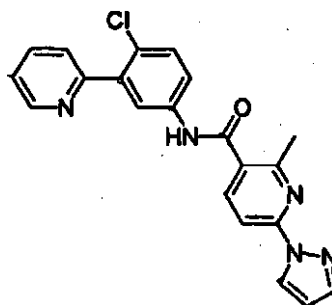
Ejemplo 276 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)nicotinamida



15

Una mezcla de 41 mg de 1,2,4-triazol y 14 mg de hidruro de sodio en 2 ml de DMF se agitó durante 10 min. Se añadieron 70 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. La reacción se calentó hasta 140°C durante 6 h. La mezcla de reacción se paralizó con MeOH y se evaporó. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 391,4 (M)⁺.

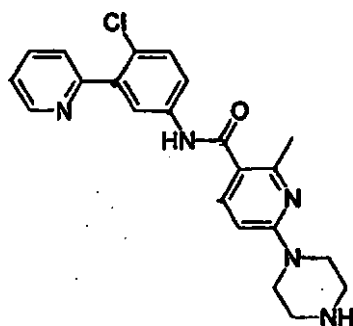
Ejemplo 277 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida



20

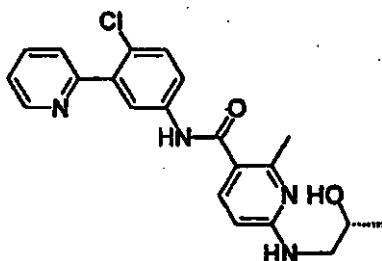
Una mezcla de 52 mg de pirazol y 18 mg de hidruro de sodio en 2 ml de DMF se agitó durante 10 min. Se añadieron 90 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. La reacción se calentó hasta 140°C durante 5 h. La mezcla de reacción se paralizó con MeOH y se evaporó. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 390,0 (M)⁺.

Ejemplo 278 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(piperazin-1-il)nicotinamida



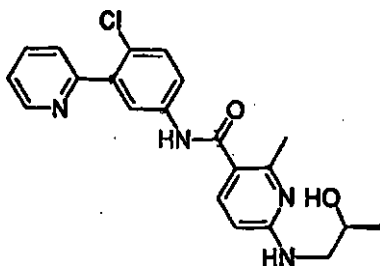
5 El Procedimiento F se llevó a cabo usando 80 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 209 mg de 1-Boc-piperizina en 1 ml de BuOH. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar 4-(5-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)-6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se trataron 150 mg de 4-(5-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)-6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo con TFA (1 ml), que contiene cantidades en trazas de H₂O, durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidróxido de sodio 0,1 N y con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(piperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 408,3 (M)⁺.

Ejemplo 279 (R)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxiopropilamino)-2-metilnicotinamida



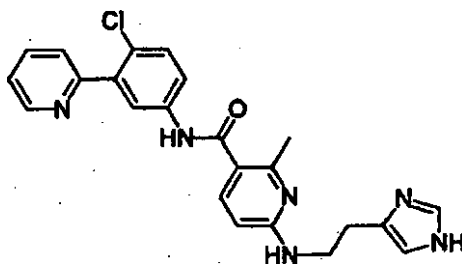
10 El Procedimiento F se llevó a cabo usando 60 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 116 μ l de R-(-)-1-amino-2-propanol en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir (R)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxiopropilamino)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 397,4 (M)⁺.

Ejemplo 280 (S)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxiopropilamino)-2-metilnicotinamida



15 El Procedimiento F se llevó a cabo usando 60 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 116 μ l de S-(+)-1-amino-2-propanol en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir (S)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxiopropilamino)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 397,4 (M)⁺.

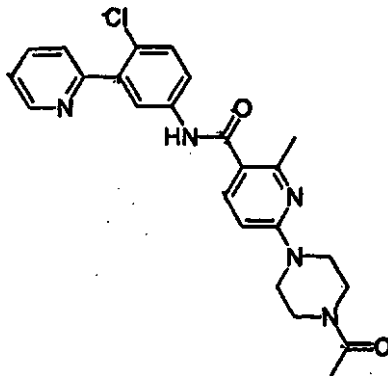
Ejemplo 281 6-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida



20

El Procedimiento F se llevó a cabo usando 60 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 93 mg de histamina en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 6-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 433,0 (M)

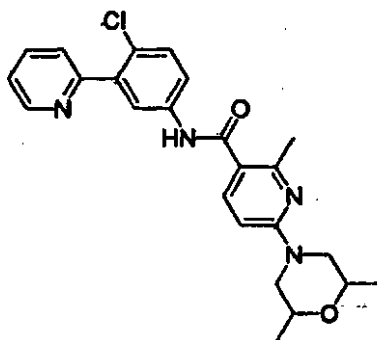
Ejemplo 282 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida



5

El Procedimiento F se llevó a cabo usando 55 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 99 mg de 1-acetilpiperazina en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 450,4 (M)⁺.

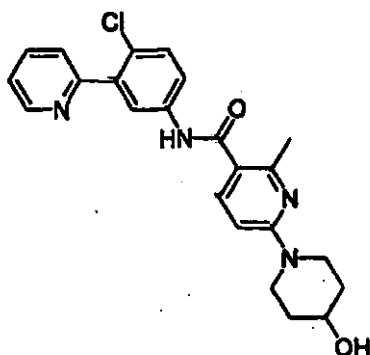
Ejemplo 283 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metilnicotinamida



10

El Procedimiento F se llevó a cabo usando 55 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 95 mg de 2,6-dimetilmorfolina en 0,5 ml de BUOK. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 436,2 (M)⁺.

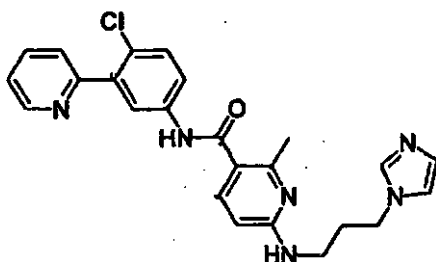
Ejemplo 284 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-yl)-2-metilnicotinamida



15

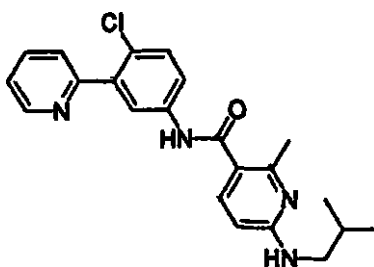
El Procedimiento F se llevó a cabo usando 55 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 78 mg de 4-hidropiperidina en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 422,1 (M)⁺.

Ejemplo 285 6-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida



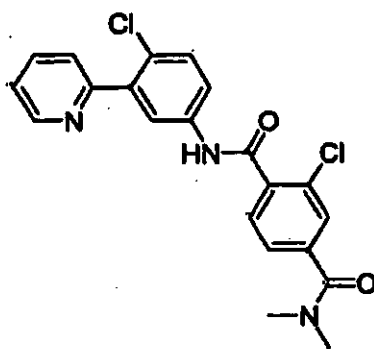
El Procedimiento F se llevó a cabo usando 55 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 92 μ l de 1-(3-aminopropil)-imidazol en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 6-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 446,1 (M)⁺.

5 Ejemplo 286 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(isobutilamino)-2-metilnicotinamida



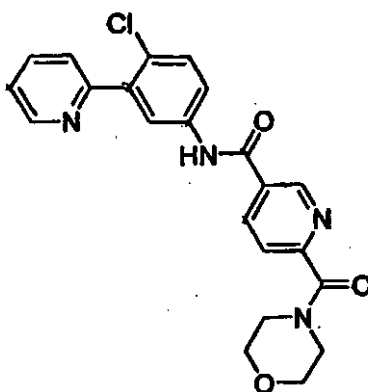
El Procedimiento F se llevó a cabo usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida y 70 μ l de isobutilamina en 0,5 ml de BuOH. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(isobutilamino)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 395,4 (M)⁺.

10 Ejemplo 287 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetiltireftalamida



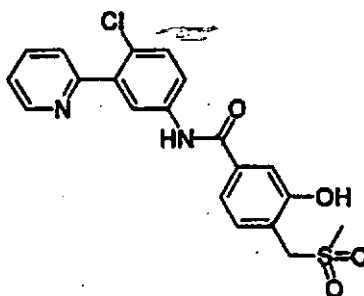
Se acoplaron 290 mg de hidrocloreuro de dimetilamina a 1 g de ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-3-clorobenzoico vía el Procedimiento G. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,1 N, NaOH 0,1 N y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)benzoato de terc-butilo. Se trataron 1,1 g de 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)benzoato de terc-butilo con TFA (4 ml), que contiene cantidades en trazas de H₂O, durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó, y después se añadió HCl 0,1 N. El sólido resultante se filtró y se lavó con H₂O para producir ácido 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)benzoico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)benzoico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetiltireftalamida. MS (Q1) 414,1 (M)⁺.

Ejemplo 288 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(morfolin-4-carbonil)nicotinamida



5 Se acoplaron 63 mg de morfolina a 120 mg de ácido 5-(metoxicarbonil)piridin-2-carboxílico vía el Procedimiento G. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó para proporcionar 6-(morfolin-4-carbonil)nicotinato de metilo. Se hidrolizaron 180 mg de 6-(morfolin-4-carbonil)nicotinato de metilo vía el Procedimiento M para dar ácido 6-(morfolin-4-carbonil)nicotínico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 6-(morfolin-4-carbonil)nicotínico vía el Procedimiento G. El producto se purificó en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(morfolin-4-carbonil)nicotinamida. MS (Q1) 423,4 (M)⁺.

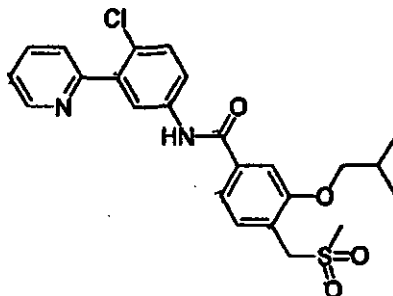
Ejemplo 289 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



10 Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-metilbenzoico (6,86 g, 45,1 mmoles) en metanol (200 ml). Se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (34 ml, 0,135 mmoles de HCl), y la disolución se calentó hasta 55°C durante 18 horas. El disolvente se concentró en un evaporador giratorio, y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez, y los extractos de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con agua una vez, con salmuera una vez, se secaron con MgSO₄, y se evaporaron hasta 3-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo como un sólido bronceado bruto (6,66 g), que se usó sin purificación. Se disolvió 3-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (6,66 g, 40,1 mmoles) en diclorometano (200 ml), se trató con piridina (4,3 ml, 60,2 mmoles), y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (3,6 ml, 50,1 mmoles). La disolución se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, con agitación, durante 18 horas. La disolución se lavó con HCl acuoso 1 N dos veces, con agua una vez, con salmuera una vez, se secó con MgSO₄, y se evaporó hasta 3-acetoxi-4-metilbenzoato de metilo como un aceite bronceado bruto (6,93 g), que se usó sin purificación. Se disolvió 3-acetoxi-4-metilbenzoato de metilo (6,38 g, 30,6 mmoles) en tetracloruro de carbono (130 ml), y se trató con peroxianhídrido benzoico (200 mg, 0,83 mmoles) y NBS (5,45 g, 30,6 mmoles), y después se calentó hasta 85°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la disolución se filtró a través de Celite 545 y se evaporó hasta un sólido amarillo bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano al 5%/hexanos, aumentando a diclorometano al 35%/hexanos) para producir 3-acetoxi-4-(bromometil)benzoato de metilo como un sólido blanquecino (4,18 g). Se usó 3-acetoxi-4-(bromometil)benzoato de metilo (2,00 g, 6,97 mmoles) en el Procedimiento O para proporcionar 3-acetoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzoato de metilo como un sólido blanco (1,67 g), que se usó sin purificación. Se saponificó 3-acetoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzoato de metilo (1,67 g, 5,83 mmoles) vía el Procedimiento M para proporcionar ácido 3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzoico como un sólido blanco (1,05 g), que se usó sin purificación. Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzoico (860 mg, 3,74 mmoles) en 1,4-dioxano (25 ml) y se trató con cloruro de tionilo (8 ml) y DMF (5 gotas), y después se calentó hasta 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se evaporó hasta un aceite. El residuo oleoso se disolvió en diclorometano (40 ml), se enfrió en un baño de agua con hielo, y se trató gota a gota con una disolución de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (767 mg, 3,74 mmoles) en diclorometano (30 ml). La reacción se agitó 18 horas, dejando calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (40 ml), y se agitó vigorosamente con agua (50 ml) mientras se acidificaba hasta pH 6 con ácido cítrico 1 M. La porción diclorometánica se separó, y se añadió suficiente metanol para disolver los sólidos que precipitan. La disolución se lavó con agua una vez, con salmuera una vez, se secó con MgSO₄, y se evaporó hasta un sólido que se trituró con diclorometano, se filtró, y se secó al aire para producir 909 mg de producto bruto. Se purificó una porción (20 mg) mediante HPLC de fase inversa para producir 16 mg de *N*-(4-

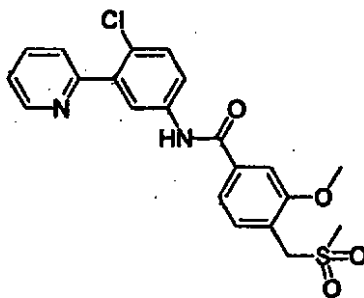
cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida purificada como un sólido blanco. MS (Q1) 417 (M)⁺.

Ejemplo 290 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-isobutoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



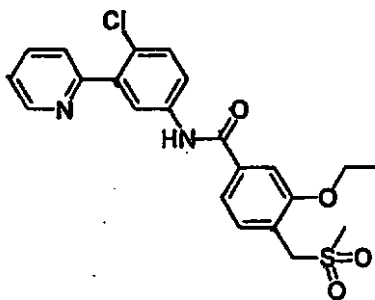
- 5 Se trató *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,12 mmoles) con 1-bromo-2-metilpropano (26 μ l, 0,24 mmoles) vía el Procedimiento U para producir 19 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-isobutoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 473 (M)⁺.

Ejemplo 291 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-metoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



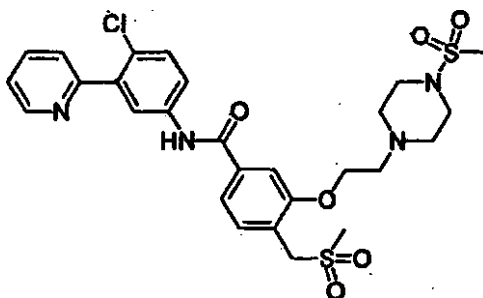
- 10 Se trató *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,12 mmoles) con yodometano (7,5 μ l, 0,12 mmoles) vía el Procedimiento U para producir 12 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-metoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 431 (M)⁺.

Ejemplo 292 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-etoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



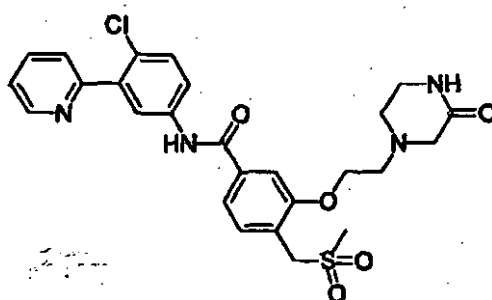
- 15 Se trató *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,12 mmoles) con yodoetano (10 μ l, 0,12 mmoles) vía el Procedimiento U para producir 22 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-etoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS(Q1) 445 (M)⁺.

Ejemplo 293 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



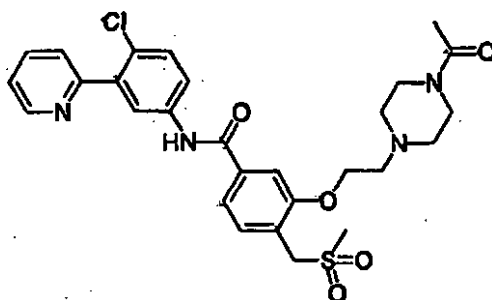
Se disolvió N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (1,00 g, 2,40 mmoles) en DMF (20 ml). Se añadieron carbonato de cesio (1,56 g, 4,8 mmoles) y 1,2-dibromoetano (0,83 ml, 9,6 mmoles), y la reacción se agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se paralizó con agua, se basificó con NaOH acuoso al 10%, y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos etílicos se lavaron con agua una vez, con salmuera una vez, se secaron con MgSO₄, y se evaporaron hasta un aceite bruto que se purificó mediante cromatografía (25% de hexanos en acetato de etilo) para producir 490 mg de 3-(2-bromoetoxi)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida como un sólido amarillo. Se disolvió 3-(2-bromoetoxi)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (100 mg, 0,19 mmoles) en DMF (2,0 ml), y se añadieron carbonato de potasio (32 mg, 0,23 mmoles) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (38 mg, 0,21 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se paralizó en agua, y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con agua una vez, con salmuera una vez, se secó con MgSO₄, y se evaporó hasta un aceite bruto. El aceite se disolvió en diclorometano (1 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) durante 1 hora. La reacción se evaporó hasta sequedad, y el sólido bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 63 mg de N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzamida como un sólido blanco. Se disolvió N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzamida (30 mg, 0,047 mmoles) en diclorometano (1,5 ml) y THF (1,0 ml). Se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (18 μl, 0,10 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (4 μl, 0,051 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (9 μl, 0,051 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (4 μl, 0,051 mmoles) adicionales, y la reacción se agitó durante 2 horas. Después de una adición adicional de cloruro de metanosulfonilo (4 μl, 0,051 mmoles), la reacción se agitó durante 2 horas y se evaporó hasta un sólido bruto que se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 8 mg de N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 607 (M)⁺.

Ejemplo 294 N-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi)benzamida



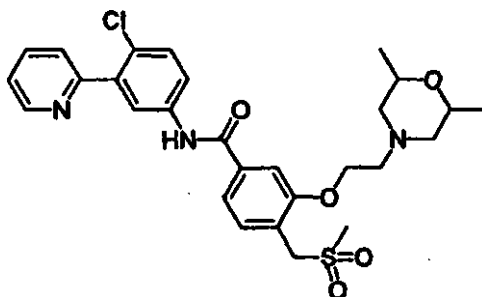
Se disolvió 3-(2-bromoetoxi)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,095 mmoles) en DMF (1,0 ml) y se trató con carbonato de potasio (18 mg, 0,13 mmoles) y piperazin-2-ona (11 mg, 0,11 mmoles) durante 18 horas. La reacción se calentó durante 2,0 horas a 50°C, después se añadieron carbonato de potasio (18 mg, 0,13 mmoles) y piperazin-2-ona (11 mg, 0,11 mmoles) adicionales. Después de 2 horas, la reacción se paralizó en NaOH al 5% y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con agua una vez, con salmuera una vez, se secaron con MgSO₄, y se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir 16 mg de N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi)benzamida. MS (Q1) 558 (M)⁺.

Ejemplo 295 3-(2-(4-Acetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



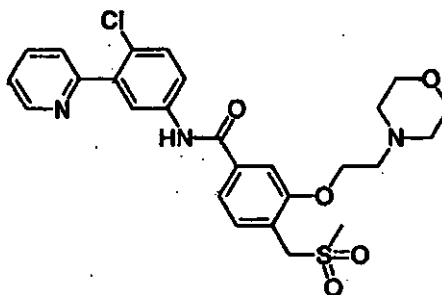
5 Se disolvió 3-(2-bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,095 mmoles) en DMF (1,0 ml) y se trató con carbonato de potasio (18 mg, 0,13 mmoles) y 1-(piperazin-1-il)etanona (15 mg, 0,11 mmoles) durante 18 horas. La reacción se calentó durante 2,0 horas a 50°C, y después se añadieron carbonato de potasio (18 mg, 0,13 mmoles) y 1-(piperazin-1-il)etanona (15 mg, 0,11 mmoles) adicionales. Después de 2 horas, la reacción se paralizó en NaOH al 5% y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con agua una vez, con salmuera una vez, se secaron con MgSO₄, y se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir 18 mg de 3-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 543 (M)⁺.

10 Ejemplo 296 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etoxi)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



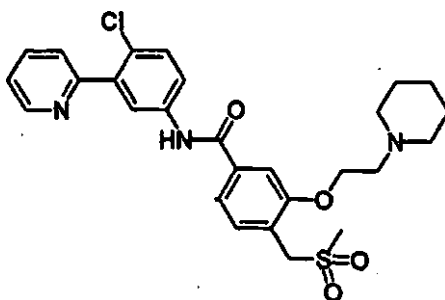
15 Se disolvió 3-(2-bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,095 mmoles) en DMF (1,0 ml) y se trató con carbonato de potasio (18 mg, 0,13 mmoles) y 2,6-dimetilmorfolina (14 μl, 0,11 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se paralizó en NaOH al 5% y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con agua una vez, con salmuera una vez, se secaron con MgSO₄, y se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir 20 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etoxi)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 571 (M)⁺.

Ejemplo 297 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-morfolinoetoxi)benzamida



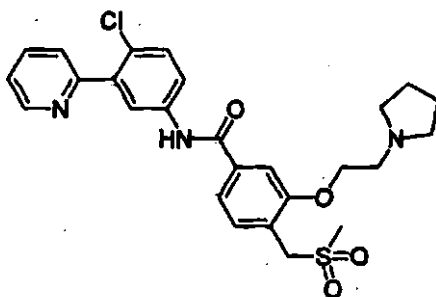
20 Se disolvió 3-(2-bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,095 mmoles) en acetonitrilo (1,0 ml) y DMF (1,0 ml), se trató con carbonato de potasio (16 mg, 0,12 mmoles) y morfolina (10 μl, 0,11 mmoles), y se agitó 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 50°C durante 8 horas, y después se dejó agitar 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se paralizó en agua, y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con agua una vez, con salmuera una vez, se secaron con MgSO₄, y se evaporaron hasta un aceite que se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 30 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-morfolinoetoxi)benzamida. MS (Q1) 530 (M)⁺.

Ejemplo 298 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzamida



5 Se disolvió 3-(2-bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,095 mmoles) en diclorometano (1,0 ml), se trató con trietilamina (20 μ l, 0,15 mmoles) y piperidina (11 μ l, 0,11 mmoles), y se agitó 2,0 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetonitrilo (0,25 ml) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (25 μ l, 0,19 mmoles), y la reacción se agitó durante otras 45 horas. La reacción se paralizó en agua y se extrajo con diclorometano dos veces. Los extractos de diclorometano se lavaron con agua una vez, con salmuera una vez, se secaron con $MgSO_4$, y se evaporaron hasta un sólido que se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 17 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzamida. MS (Q1) 528 (M)⁺.

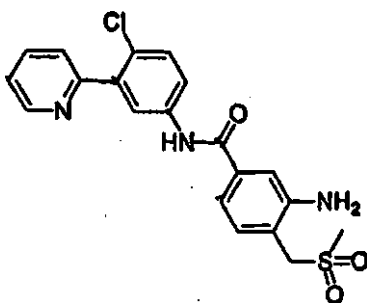
Ejemplo 299 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzamida



10 Se disolvió 3-(2-bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (40 mg, 0,076 mmoles) en acetonitrilo (1,0 ml) y DMF (1,0 ml), se trató con carbonato de potasio (16 mg, 0,12 mmoles) y pirrolidina (7 μ l, 0,084 mmoles), y se agitó 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se paralizó en agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con agua una vez, con salmuera una vez, se secaron con $MgSO_4$, y se evaporaron hasta un aceite que se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 30 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzamida. MS (Q1) 514 (M)⁺.

15 con $MgSO_4$, y se evaporaron hasta un aceite que se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 30 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzamida. MS (Q1) 514 (M)⁺.

Ejemplo 300 3-Amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida

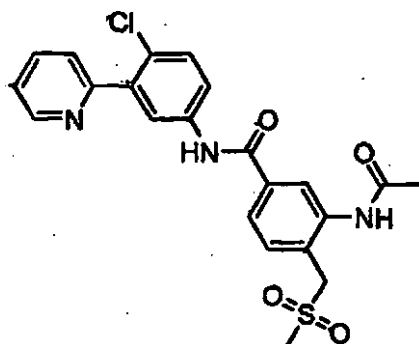


20 Se disolvió ácido 4-(bromometil)-3-nitrobenzoico (2,00 g, 7,69 mmoles) en metanol (20 ml) y se trató con 1 gota de ácido sulfúrico concentrado, y después se agitó 72 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 3 gotas adicionales de ácido sulfúrico concentrado, y la reacción se agitó a 50°C durante 24 horas. El disolvente se concentró en un evaporador giratorio, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua dos veces, con $NaHCO_3$ saturado una vez, con agua una vez, con salmuera una vez, se secó con $MgSO_4$, y se evaporó hasta 1,82 g de un aceite amarillo, 4-(bromometil)-3-nitrobenzoato de metilo y se usó sin purificación. El 4-(bromometil)-3-nitrobenzoato de metilo (1,82 g, 6,64 mmoles) se usó en el Procedimiento O para proporcionar 1,66 g de 4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzoato de metilo como un sólido que se usó sin purificación. El 4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzoato de metilo (1,66 g, 6,07 mmoles) se saponificó vía el Procedimiento M para proporcionar 1,21 g de ácido 4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzoico como un sólido naranja, que se usó sin purificación. Se disolvió ácido 4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzoico (639 mg, 2,46 mmoles) en 1,4-dioxano (15 ml), se trató con cloruro de tionilo (1,0 ml) y DMF (1 gota), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después a 50°C durante 8 horas, y después a temperatura

30 se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después a 50°C durante 8 horas, y después a temperatura

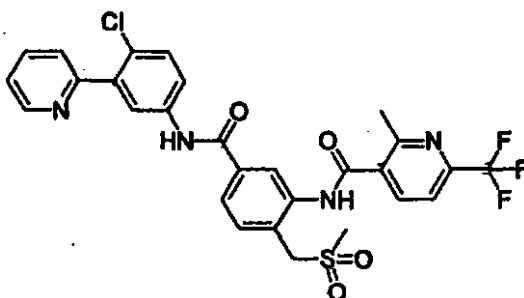
ambiente durante 18 horas. Después de 4,0 horas adicionales a 50°C, los disolventes y el cloruro de tionilo en exceso se eliminaron vía un evaporador giratorio, y el residuo se disolvió en diclorometano (25,0 ml) y se trató con *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,7 ml, 9,8 mmoles) y 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (503 mg, 2,46 mmoles) y se agitó durante 20 min. a temperatura ambiente, durante cuyo tiempo precipitó un sólido. Se añadió agua, y la mezcla se filtró y se secó al aire, para proporcionar 797 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzamida como un sólido amarillo-bronceado. Se disolvió *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzamida (786 mg, 1,76 mmoles) en etanol (74 ml) y HCl concentrado (12 ml). Se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (1,31 g, 5,82 mmoles), y la reacción se calentó a 55°C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió trietilamina (10 ml) para basificar la disolución. La reacción se evaporó hasta un sólido amarillo que se suspendió en acetato de etilo. La suspensión se filtró a través de Celite 545, y los licores madre se lavaron con agua dos veces, con salmuera una vez, se secaron con MgSO₄, y se evaporaron hasta 552 mg como un sólido amarillo bruto, 20 mg de los cuales se purificaron mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 13 mg de 3-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metil-sulfonilmetil)benzamida purificada. MS (Q1) 416(M)⁺.

Ejemplo 301 3-Acetamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



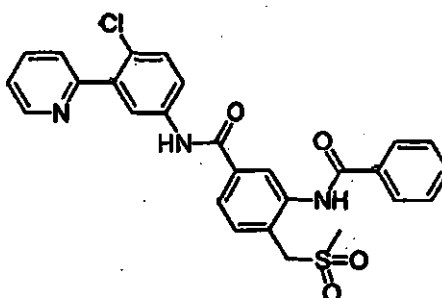
Se hizo reaccionar 3-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (30 mg, 0,072 mmoles) con cloruro de acetilo (5,6 µl, 0,079 mol) vía el Procedimiento V para proporcionar 19 mg de 3-acetamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida como un sólido blanco. MS (Q1) 458 (M)⁺.

Ejemplo 302 *N*-(5-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)carbamoil)-2-(metilsulfonilmetil)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



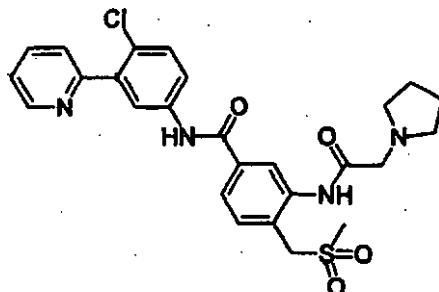
Se hizo reaccionar 3-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (30 mg, 0,072 mmoles) con cloruro de 2-metil-6-(trifluorometil)nicotinoilo (19 mg, 0,079 mmoles) vía el Procedimiento V para proporcionar 16 mg de *N*-(5-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)carbamoil)-2-(metilsulfonilmetil)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido blanco. MS (Q1) 603 (M)⁺.

Ejemplo 303 3-Benzamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



Se hizo reaccionar 3-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (30 mg, 0,072 mmoles) con cloruro de benzoilo (9 μ l, 0,079 mmoles) vía el Procedimiento V para proporcionar 17 mg de 3-benzamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida como un sólido blanco. MS (Q1) 520 (M)⁺.

Ejemplo 304 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)acetamido)benzamida



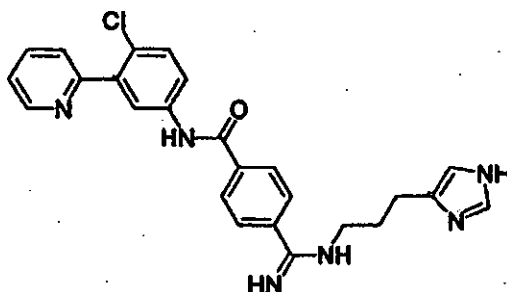
5

Se disolvió 3-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (100 mg, 0,24 mmoles) en 1,4-dioxano (5,0 ml), se trató con trietilamina (274 μ l, 1,97 mmoles) y bromuro de 2-bromoacetilo (121 μ l, 1,39 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 10 minutos, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se paralizó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se filtraron, se lavaron con agua una vez, con salmuera una vez, se secaron con MgSO₄, y se evaporaron hasta 158 mg de un aceite bruto marrón, 3-(2-bromoacetamido)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida, que se usó sin purificación adicional. La 3-(2-bromoacetamido)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida bruta (158 mg) se disolvió en DMF, se trató con *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (61 μ l, 0,35 mmoles) y pirrolidina (27 μ l, 0,32 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se paralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con agua una vez, con salmuera una vez, se secaron con MgSO₄, y se evaporaron hasta un sólido bronceado que se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 27 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)acetamido)benzamida como un polvo blanco. MS (Q1) 527 (M)⁺.

10

15

Ejemplo 305 4-(*N*-(3-(1*H*-imidazol-4-il)propil)carbamimidoil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



20

Se disolvió 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (687 mg, 3,36 mmoles) en diclorometano (8,0 ml) y THE (8,0 ml), se trató con piridina (0,33 ml, 4,0 mmoles), y se enfrió a 0°C. Se añadió 4-cloruro de cianobenzoilo (612 mg, 3,7 mmoles), y la reacción se agitó durante 1,0 horas. La reacción se diluyó con diclorometano, y se añadió metanol para disolver todos los sólidos. La disolución se lavó con agua una vez, con salmuera una vez, se secó con MgSO₄, y se evaporó hasta un sólido naranja que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo al 50% -hexanos al 50%) para proporcionar 908 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-cianobenzamida como un sólido amarillo. Se suspendió *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-cianobenzamida (500 mg, 1,5 mmoles) en etanol (75 ml) y se calentó justo hasta su disolución. La disolución se enfrió en un baño de hielo, y se saturó con HCl gaseoso. La disolución se calentó brevemente a 70°C para disolver los sólidos precipitados, se enfrió en un baño de hielo, y se volvió a saturar con HCl gaseoso. La disolución se almacenó entonces a 0°C durante 18 horas. La disolución se saturó nuevamente con HCl gaseoso, se calentó a 70°C hasta que todos los sólidos se disolvieron, se enfrió a 0°C, se volvió a saturar con HCl gaseoso, y se almacenó a 0°C durante 18 horas. Finalmente, se burbujeó gas nitrógeno a través de la disolución durante 1,0 horas, y la disolución se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol, se trató con carbonato de MP (2,57 g) y se agitó durante 30 min. La disolución se filtró para proporcionar una disolución metanólica neutra de 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo, que se diluyó con metanol suficiente para proporcionar una disolución 0,075 M.

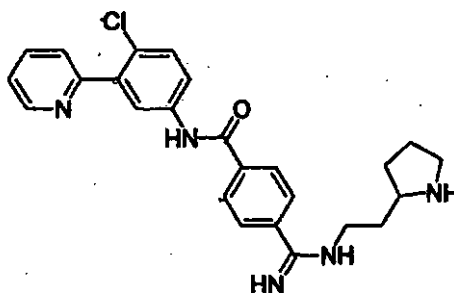
25

30

35

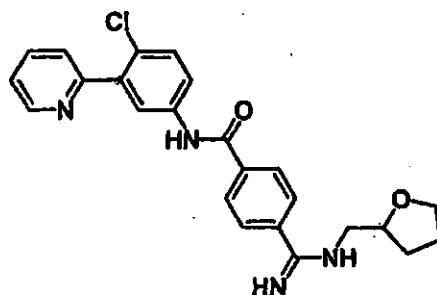
Se trató 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 ml de una disolución metanólica 0,075 M, 0,15 mmoles) con 3-(1*H*-imidazol-4-il)propan-1-amina (27 μ l, 0,23 mmoles) vía el Procedimiento W para proporcionar 83 mg de 4-(*N*-(3-(1*H*-imidazol-4-il)propil)carbamimidoil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

Ejemplo 306 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-(pirrolidin-2-il)etil)carbamimidoil)benzamida



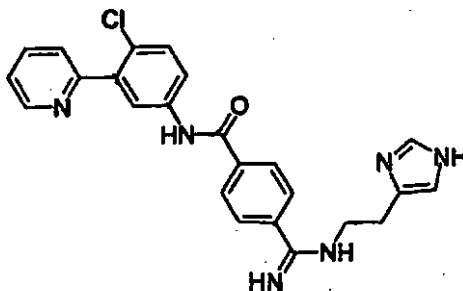
5 Se trató 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoi)l)benzimidato de etilo (2,0 ml de de una disolución metanólica 0,075 M, 0,15 mmoles) con 2-(pirrolidin-2-il)etanamina (28 μ l, 0,23 mmoles) vía el Procedimiento W para proporcionar 90 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-(pirrolidin-2-il)etil)carbamimidoil)benzamida. MS (Q1) 448 (M)⁺.

Ejemplo 307 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)carbamimidoil)benzamida



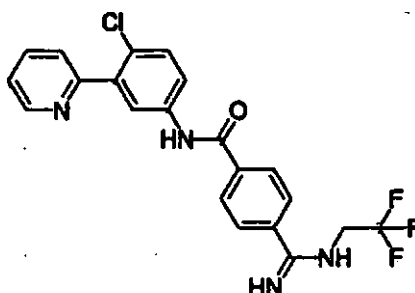
10 Se trató 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoi)l)benzimidato de etilo (2,0 ml de una disolución metanólica 0,075 M, 0,15 mmoles) con (tetrahidrofuran-2-il)metanamina (23 μ l, 0,23 mmoles) vía el Procedimiento W para proporcionar 76 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)carbamimidoil)benzamida. MS (Q1) 435 (M)⁺.

Ejemplo 308 4-(*N*-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)carbamimidoil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



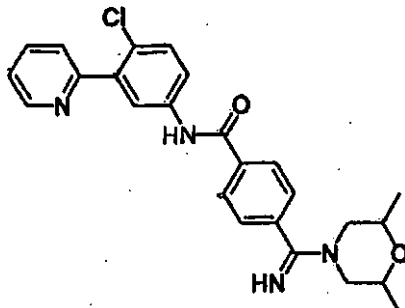
15 Se trató 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoi)l)benzimidato de etilo (2,0 ml de una disolución metanólica 0,075 M, 0,15 mmoles) con 2-(1*H*-imidazol-4-il)etanamina (25 mg, 0,23 mmoles) vía el Procedimiento W para proporcionar 90 mg de 4-(*N*-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)carbamimidoil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 445 (M)⁺.

Ejemplo 309 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)carbamimidoil)benzamida



Se trató 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 ml de una disolución metanólica 0,075 M, 0,15 mmoles) con 2,2,2-trifluoroetamina (18 μ l, 0,23 mmoles) vía el Procedimiento W para proporcionar 56 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)carbamimidoil)benzamida. MS (Q1) 433 (M)⁺.

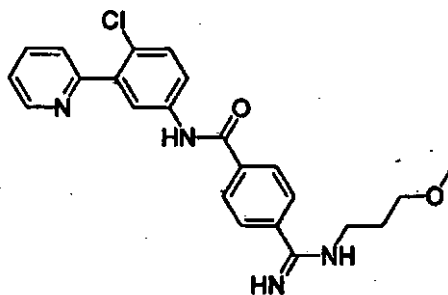
Ejemplo 310 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2,6-dimetilmorfolino)(imino)metil)-benzamida



5

Se trató 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 ml de una disolución metanólica 0,075 M, 0,15 mmoles) con 2,6-dimetilmorfolina (28 μ l, 0,23 mmoles) vía el Procedimiento W para proporcionar 74 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2,6-dimetilmorfolino)(imino)metil)-benzamida. MS (Q1) 449 (M)⁺.

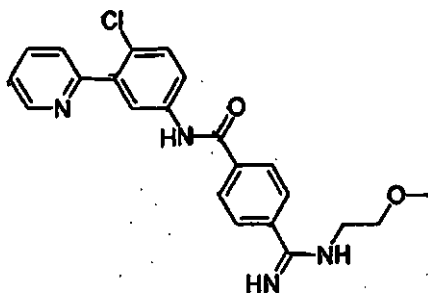
Ejemplo 311 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(3-metoxipropil)carbamimidoil)-benzamida



10

Se trató 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 ml de una disolución metanólica 0,075 M, 0,15 mmoles) con 3-metoxipropan-1-amina (23 μ l, 0,23 mmoles) vía el Procedimiento W para proporcionar 68 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(3-metoxipropil)carbamimidoil)-benzamida. MS (Q1) 423 (M)⁺.

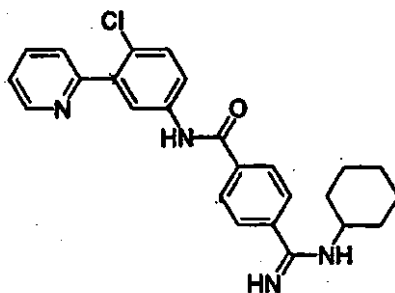
Ejemplo 312 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-metoxietil)carbamimidoil)benzamida



15

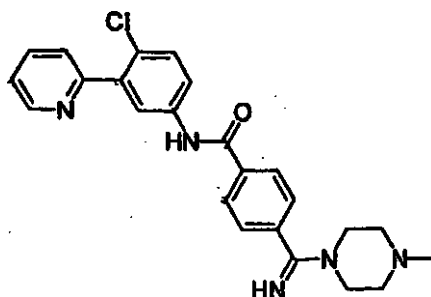
Se trató 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 ml de una disolución metanólica 0,075 M, 0,15 mmoles) con 2-metoxietanamina (19 μ l, 0,23 mmoles) vía el Procedimiento W para proporcionar 50 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-metoxietil)carbamimidoil)benzamida. MS (Q1) 409 (M)⁺.

Ejemplo 313 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-cyclohexilcarbamimidoil)benzamida



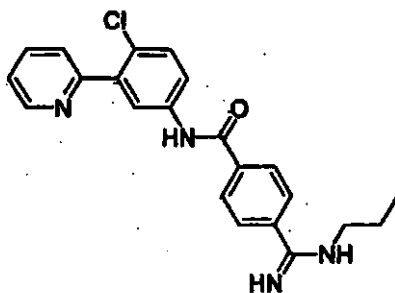
Se trató 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 ml de una disolución metanólica 0,075 M, 0,15 mmoles) con ciclohexanamina (26 μ l, 0,23 mmoles) vía el Procedimiento W para proporcionar 30 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-ciclohexilcarbamimidoil)benzamida. MS (Q1) 433 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 314 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida



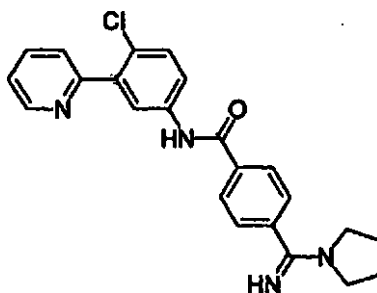
Se trató 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 ml de una disolución metanólica 0,075 M, 0,15 mmoles) con 1-metilpiperazina (23 mg, 0,23 mmoles) vía el Procedimiento W para proporcionar 35 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida. MS (Q1) 434 (M)⁺.

- 10 Ejemplo 315 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-propilcarbamimidoil)benzamida



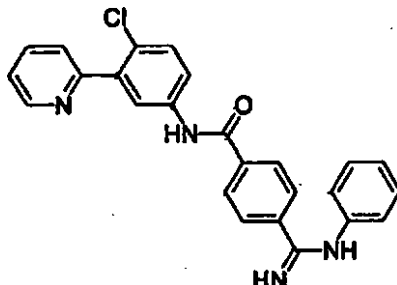
Se trató 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 ml de una disolución metanólica 0,075 M, 0,15 mmoles) con propan-1-amina (18 μ l, 0,23 mmoles) vía el Procedimiento W para proporcionar 39 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-propilcarbamimidoil)benzamida. MS (Q1) 393 (M)⁺.

- 15 Ejemplo 316 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(pirrolidin-1-il)metil)benzamida



Se trató 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 ml de una disolución metanólica 0,075 M, 0,15 mmoles) con pirrolidina (19 μ l, 0,23 mmoles) vía el Procedimiento W para proporcionar 25 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(pirrolidin-1-il)metil)benzamida. MS (Q1) 405 (M)⁺.

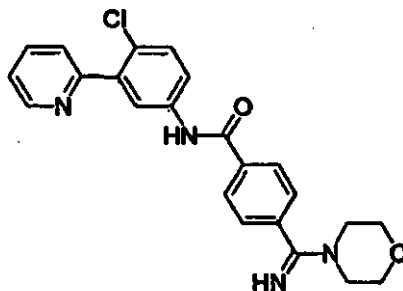
Ejemplo 317 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-fenilcarbamididoil)benzamida



5

Se trató 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 ml de una disolución metanólica 0,075 M, 0,15 mmoles) con anilina (21 μ l, 0,23 mmoles) vía el Procedimiento W para proporcionar 7 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-fenilcarbamididoil)benzamida. MS (Q1) 427 (M)⁺.

Ejemplo 318 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(morfolino)metil)benzamida



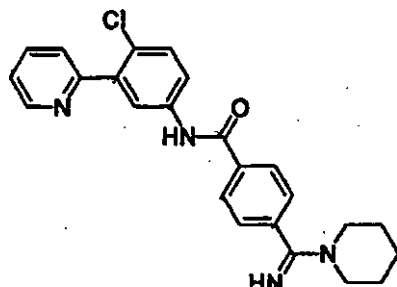
10

Se suspendió *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-cianobenzamida (300 mg, 0,899 mmoles) en 45 ml de etanol y se trató con 10 ml de etanol saturado con HCl. La reacción se almacenó a 0°C durante 3 días, después se calentó a 75°C durante 3,0 horas, y se enfrió hasta la temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo, y se saturó con HCl gaseoso. Después de almacenar a 0°C durante 3 días adicionales, se burbujeó N₂ gaseoso a través de la disolución durante 1,0 horas, y la disolución se diluyó con etanol suficiente para proporcionar una disolución 0,0155 M de 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo. El 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (17,5 ml de una disolución etanólica 0,0155 M, 0,27 mmoles) se trató con morfolina (1,0 ml, 11,4 mmoles) durante 3 días. El etanol se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 30 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(morfolino)metil)benzamida. MS (Q1) 421 (M)⁺.

15

20

Ejemplo 319 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(piperidin-1-il)metil)benzamida



Se trató de 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato etilo (17,5 ml de una disolución 0,0155 M, 0,27 mmoles) con piperidina (1,0 ml, 10,0 mmoles) durante 3 días. El etanol se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 26 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(piperidin-1-il)metil)benzamida. MS (Q1) 419 (M)⁺.

25

Ejemplo 320. Ensayos de inhibición de la señalización de hedgehog

Líneas de células informadoras de ratón – células 10T1/2-GliLuc [S12] (derivadas de la estirpe celular C3H10T1/2 ATCC #CCL-226); fibroblastos embrionarios de ratón); medio de crecimiento: medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS), 10 unidades/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomycinina, 2 mM de glutamina, y 10 mM de HEPES.

- 5 Líneas de células informadoras de ser humano – células HEPM-GliLuc [MZ24] - (derivadas de HEPM, Mesénquima Palatal Embrionario Humano ATCC #CRL-1486); medio de crecimiento: medio esencial mínimo (MEM; con sales de Earle) suplementado con 10-20% de suero fetal bovino (FBS), 10 unidades/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomycinina, 2 mM de glutamina, y 10 mM de HEPES pH 7,2.

Sonic hedgehog – conjugado octilado N-terminal de SHh humana recombinante

- 10 Placas de microtitulación (MTPs) – para el ensayo de luciferasa, las células se cultivan en placas en MTPs de 96 pocillos (blancas, de fondo redondo, transparentes).

Medio de ensayo de luciferasa – DMEM suplementado con 0,5% de FBS, 10 unidades/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomycinina, 2 mM de glutamina, y 10 mM de HEPES pH 7,2.

- 15 Mezcla PBS/Ca/Mg – Disolución salina tamponada con fosfato (PBS) suplementada con 0,5 mM de CaCl₂ y 1 mM de MgCl₂.

Procedimiento de ensayo

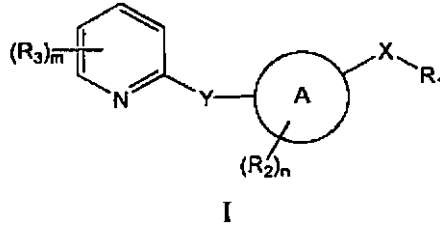
- 20 Células S12 y MZ24, genéticamente modificadas para contener un gen informador de luciferasa conducido por el promotor Gli sensible a hedgehog, se mantuvieron en cápsulas de tejido tisular en Medio de Crecimiento a 37°C y 5% de CO₂. Los cultivos celulares se hicieron pasar a subconfluencia cada 3-4 días (1:20 a 1:40 para S12; 1:3 a 1:10 para MZ24). Las células se cosecharon y se diluyeron en Medio de Crecimiento, de forma que se pudieran cultivar en una placa de microtitulación a 10.000-20.000 células (S12), o 20.000-30.000 células (MZ24), por 100 ul por pocillo. Las células se incubaron adicionalmente durante ~24-48 horas a 37°C y 5% de CO₂.

- 25 Después de la incubación durante ~24-48 horas, el Medio de Crecimiento en las placas de microtitulación se sustituyó por Medio de Ensayo de Luciferasa (100 ul por pocillo), con y sin conjugado octílico de Sonic hedgehog, a 0,1-0,3 ug/ml (S12) o 0,5-1,0 ug/ml (MZ24), y compuestos de ensayo. Las células se incubaron entonces adicionalmente durante 24 horas adicionales.

- 30 Las placas de microtitulación se sometieron entonces al kit de ensayo de gen informador de luciferasa (LueLite™), con modificaciones al procedimiento del fabricante, en las que el medio se eliminó y el sustrato se reconstituyó con 1:1 de PBS/Ca/Mg:tampón de lisis, en lugar del tampón de lisis tradicional. De forma breve, la PBS/Ca/Mg se mezcló 1:1 con tampón de lisis, y se añadieron 10 ml a cada vial de sustrato (del kit de ensayo 1000). Después, el medio de ensayo de la placa de microtitulación se desechó, y se añadieron a cada pocillo 100 ul de esta mezcla de sustrato. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 20-30 minutos, y después se determinaron las Unidades de Luz Relativas (RLUs), que representan el nivel de expresión relativo del gen informador de luciferasa, con un lector Topcount (Packard) o un lector Analyst (Molecular Devices). Los compuestos de la invención ensayados en
- 35 los ensayos demostraron expresión reducida de Gli en las líneas de células informadoras, indicando inhibición de la señalización de la ruta de hedgehog.

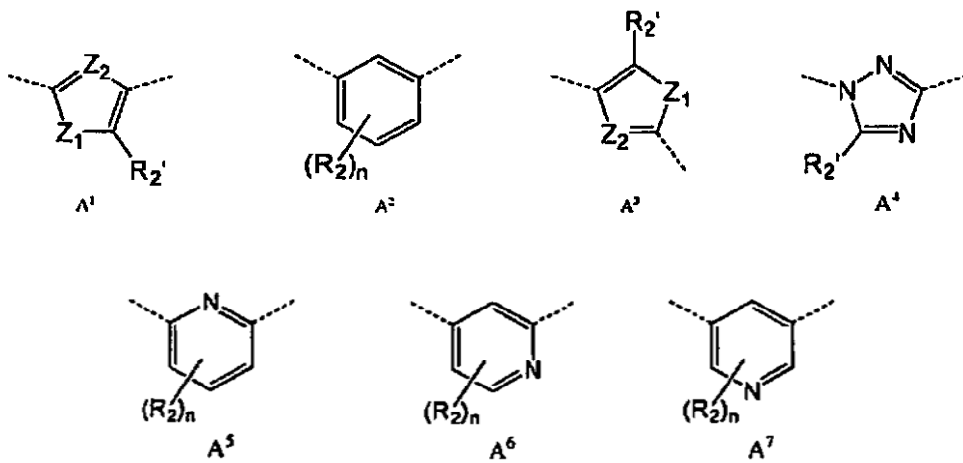
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

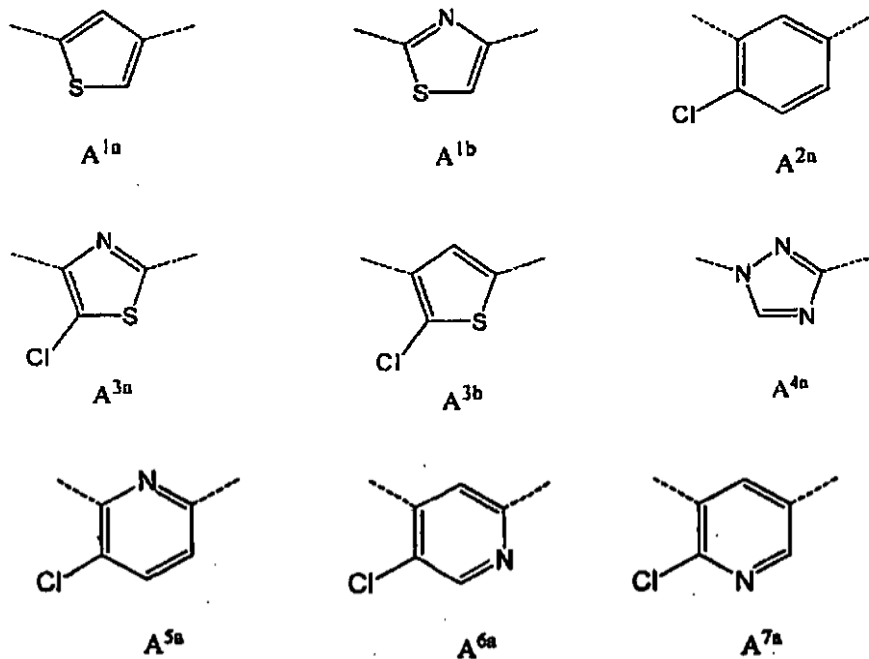


en la que

5 A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶ y A⁷:



en las que Z₁ es O, S o NR₅, en el que R₅ es H o alquilo; Z₂ es CH, CR₂' o N; R₂ y R₂' es Cl; y n es 1, o A es un anillo A^{1a}, A^{1b}, A^{2a}, A^{3a}, A^{3b}, A^{4a}, A^{5a}, A^{6a}, A^{7a}.



10

X es alquileo, NR₄C(O), NR₄C(S), N(C(O)R₁)C(O), NR₄SO, NR₄SO₂, NR₄C(O)NH, NR₄C(S)NH, C(O)NR₄, C(S)NR₄, NR₄PO o NR₄PO(OH);

Y está ausente, CHR₄, O, S, SO, SO₂ o NR₄,

5 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, un carbociclo o un heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, carboxilo, amidino, guanidino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, aquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, un carbociclo o un heterociclo; en el que dicho sustituyente amino, amidino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, carbonilo, o un amino, alquilo, alcoxi, acilo, sulfonilo, sulfinilo, fosfinato, carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, carbonilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, acilo, un carbociclo o un heterociclo;

15 R₃ es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, sulfinilo, sulfonilo, un carbociclo o un heterociclo, en el que cada alquilo, acilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, sulfonilo o alcoxi;

R₄ es H o alquilo;

m es 0-3;

y sus sales y solvatos.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es el anillo A¹ en el que Z₁ es S y Z₂ es CH o N y sus sales y solvatos.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es el anillo A² y sus sales y solvatos

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es NR₄C(O) y sus sales y solvatos.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es NR₄SO₂ y sus sales y solvatos.

6. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R₄ es H o Me y sus sales y solvatos.

25 7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R₄ es H y sus sales y solvatos.

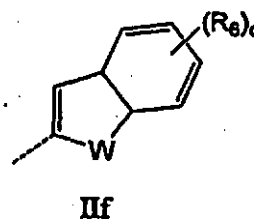
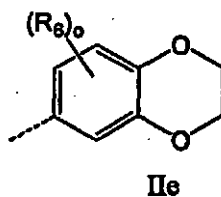
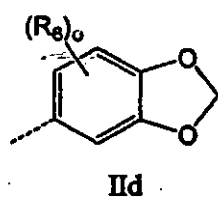
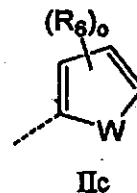
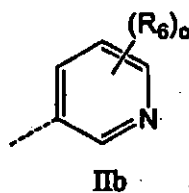
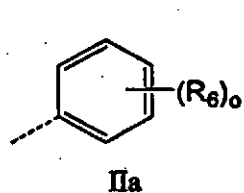
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃ es Me o F y sus sales y solvatos.

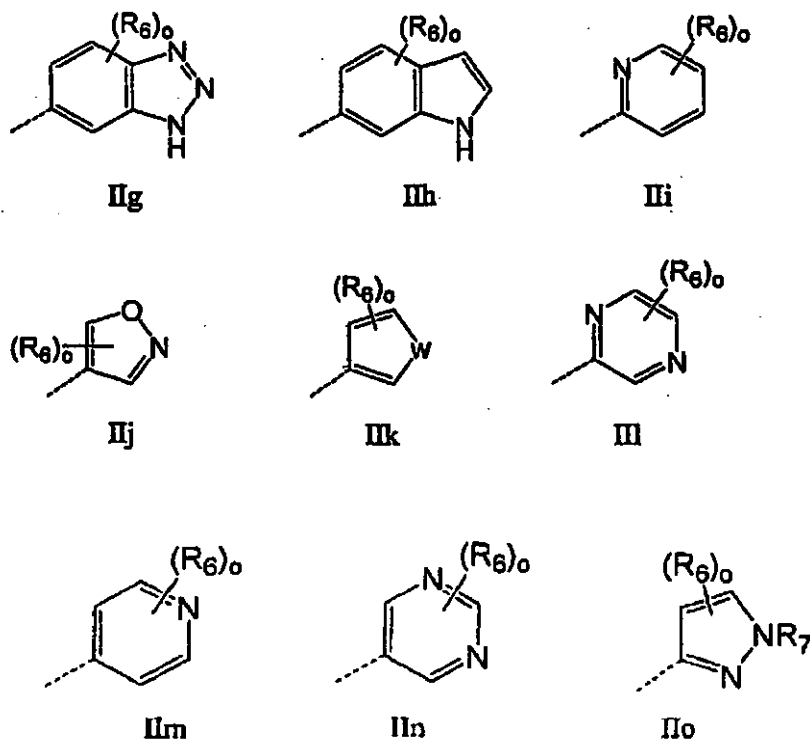
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃ es Me y m es 1 ó 2 y sus sales y solvatos.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃ es F y m es 1 ó 2 y sus sales y solvatos.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 0 y sus sales y solvatos.

30 12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ se selecciona del grupo que consiste en la IIa - IIo:





en la que

- 5 W es O, S o NR₇, en el que R₇ es H, alquilo, acilo, un carbociclo o un heterociclo, en el que dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 amino, halógeno, hidroxilo y haloalquilo;

- 10 R₆, en cada caso, es independientemente hidroxilo, halógeno, amino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo, alcanoilamina, alquilsulfamoilo, alquilsulfonamida, un carbociclo o un heterociclo; en el que dicho sustituyente amino, alquilo, carbonilo, acilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo, alcanoilamina, alquilsulfamoilo, alquilsulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, carbonilo, o un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi o acilo; y

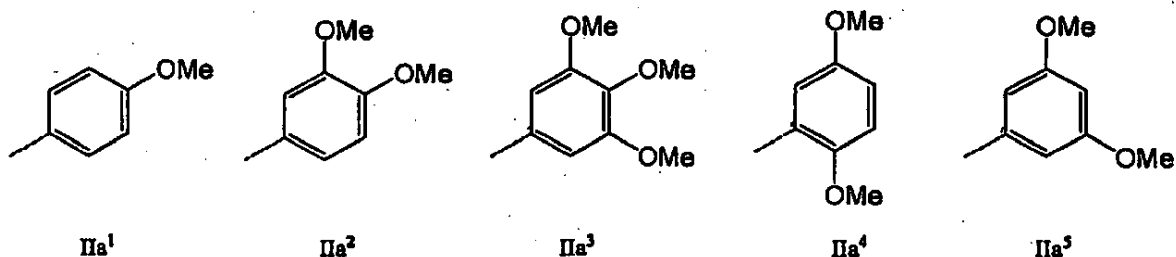
o es 0-3

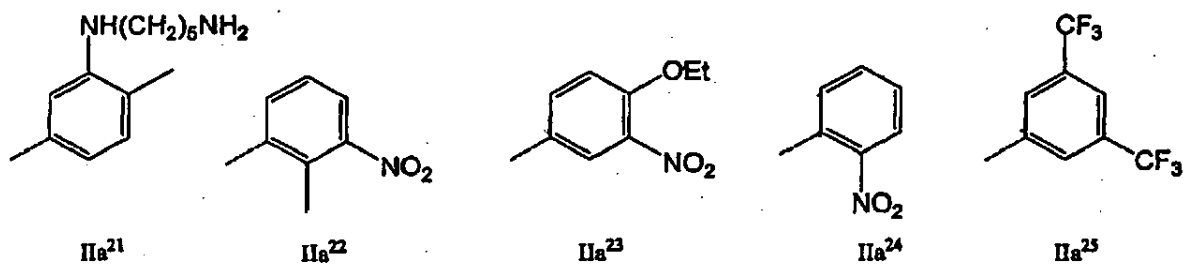
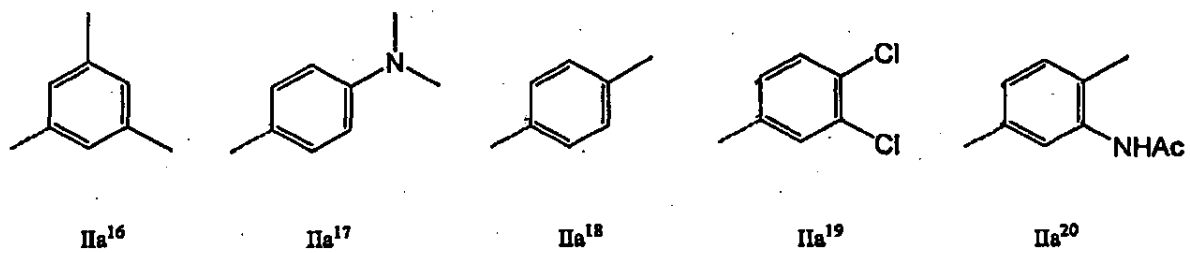
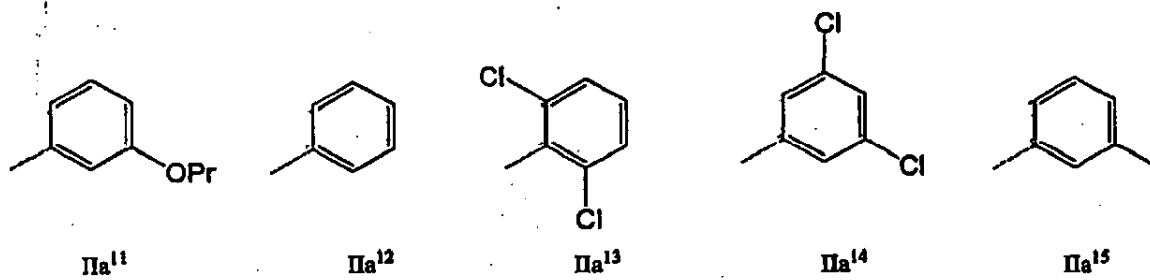
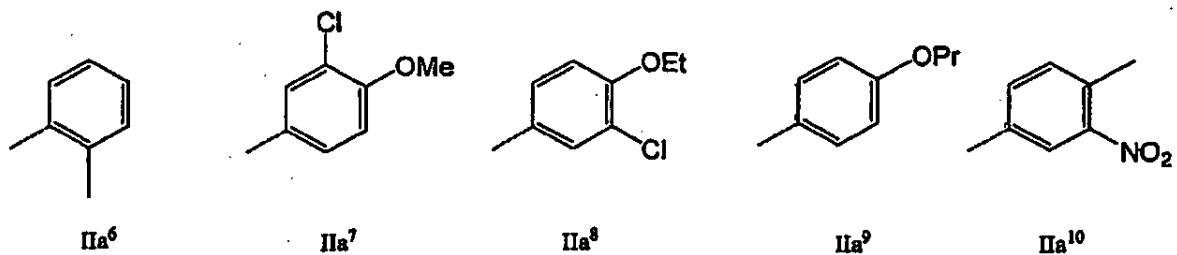
y sus sales y solvatos.

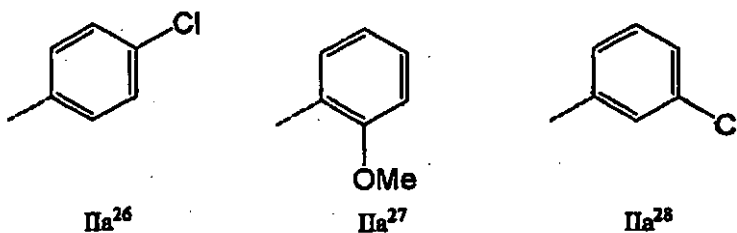
- 15 13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R₁ es el grupo de fórmula IIa y sus sales y solvatos.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R₆ es alcoxi y o es 1 ó 2 y sus sales y solvatos.

15. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R₁ se selecciona del grupo de fórmula IIa¹ – IIa²⁸.

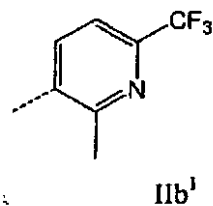






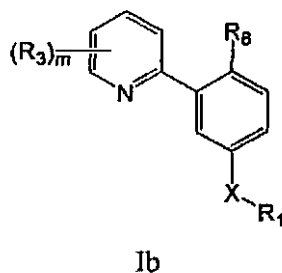
y sus sales y solvatos.

16. El compuesto de la reivindicación 13, en el que A es el anillo A¹ o A² y sus sales y solvatos.
17. El compuesto de la reivindicación 13, en el que A es el anillo A^{2a} y sus sales y solvatos.
- 5 18. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R₃ es Me o F y sus sales y solvatos.
19. El compuesto de la reivindicación 2, en el que m es 0 y sus sales y solvatos.
20. El compuesto de la reivindicación 2, en el que X es NR₄C(O) y sus sales y solvatos.
21. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R₁ es el grupo de fórmula IIb y sus sales y solvatos.
22. El compuesto de la reivindicación 21, en el que R₆ es alquilo o haloalquilo y sus sales y solvatos.
- 10 23. El compuesto de la reivindicación 21, en el que R₁ es el grupo de fórmula IIb¹



y sus sales y solvatos.

24. El compuesto de la reivindicación 21, en el que A es el anillo A¹ o A² y sus sales y solvatos.
25. El compuesto de la reivindicación 21, en el que A es el anillo A² y sus sales y solvatos.
- 15 26. El compuesto de la reivindicación 21, en el que R₃ es H, Me o F y sus sales y solvatos.
27. El compuesto de la reivindicación 21, en el que R₃ es H y sus sales y solvatos.
28. El compuesto de la reivindicación 21, en el que X es NR₄C(O) y sus sales y solvatos.
29. Un compuesto de fórmula Ib



- 20 en la que

X es alquileno, NR₄C(O), NR₄C(S), N(C(O)R₁)C(O), NR₄SO, NR₄SO₂, NR₄C(O)NH, NR₄C(S)NH, C(O)NR₄, C(S)NR₄, NR₄PO o NR₄PO(OH);

5 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, un carbociclo o un heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, carboxilo, amidino, guanidino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, un carbociclo o un heterociclo; en el que dicho sustituyente amino, amidino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, carbonilo, o un amino, alquilo, alcoxi, acilo, sulfonilo, sulfinilo, fosfinato, carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, carbonilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, acilo, un carbociclo o un heterociclo;

R₃ es H o metilo;

10 R₄ es H o alquilo;

m es 0-3;

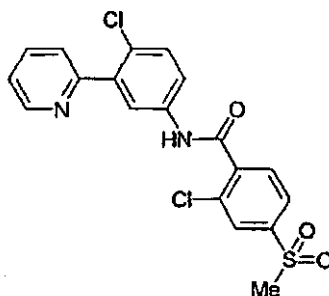
R₈ es halógeno

y sus sales y solvatos.

30. El compuesto de la reivindicación 29 ó 2, en el que X es NR₄C(O) y sus sales y solvatos.

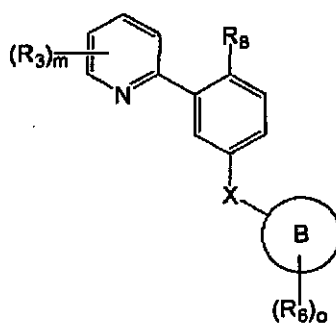
15 31. El compuesto de la reivindicación 30, en el que R₄ es H, y sus sales y solvatos.

32. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



y sus sales y solvatos.

33. Un compuesto de fórmula Ib'



Ib'

20

en la que

X es alquileno, NR₄C(O), NR₄C(S), N(C(O)R₁)C(O), NR₄SO, NR₄SO₂, NR₄C(O)NH, NR₄C(S)NH, C(O)NR₄, C(S)NR₄, NR₄PO o NR₄PO(OH);

25 R₃ es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, sulfinilo, sulfonilo, un carbociclo o un heterociclo, en el que cada alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, sulfonilo o alcoxi;

R₄ es H o alquilo;

m es 0-3;

y en la que

el anillo B es un carbociclo o un heterociclo, y cada

5 R_6 es independientemente hidroxilo, halógeno, amino, carboxilo, amidino, guanidino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, un carbociclo o un heterociclo; en el que dicho sustituyente amino, amidino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, carbonilo, o un amino, alquilo, alcoxi, acilo, sulfonilo, sulfinilo, fosfinato, carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, carbonilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, acilo, un carbociclo o un heterociclo;

10 o es 0-3;

R_8 es halógeno

y sus sales y solvatos.

15 34. Una composición que comprende un compuesto o una sal o solvato del mismo de la reivindicación 1, 29 y 33, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

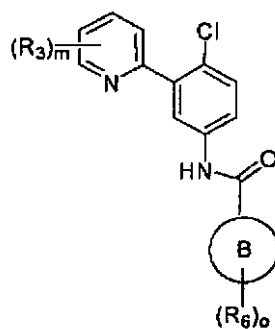
35. Uso de un compuesto o una sal o solvato del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un mamífero.

20 36. Uso de la reivindicación 35, en el que dicho cáncer es carcinoma basocelular, meduloblastoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma de mama, rabdomiosarcoma, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer de las vías biliares.

37. Uso de un compuesto o una sal o solvato del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, para la fabricación de un medicamento para inhibir angiogénesis en un mamífero.

38. Uso de un compuesto o una sal o solvato del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, para la fabricación de un medicamento para inhibir la señalización de la ruta hedgehog en una célula.

25 39. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula Ib''



Ib''

en la que

el anillo B es un carbociclo o heterociclo;

30 R_3 es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, un carbociclo o un heterociclo, en el que cada alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, alquilsulfonilo o alcoxi;

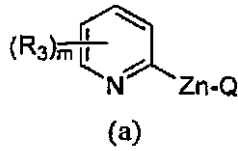
35 R_6 , en cada caso, es independientemente hidroxilo, halógeno, amino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo, alcanoilamina, alquilsulfamoilo, alquilsulfonamida, un carbociclo o un heterociclo; en el que dicho sustituyente amino, alquilo, carbonilo, acilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo, alcanoilamina, alquilsulfamoilo, alquilsulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, carbonilo, o un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi o acilo;

o es 0-3; y

m es 0-3;

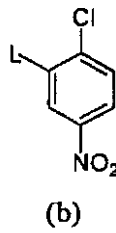
comprendiendo dicho procedimiento

- hacer reaccionar un compuesto de fórmula (a)

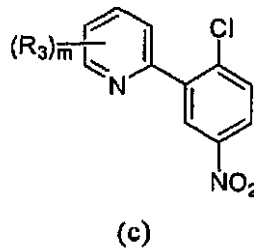


5

en la que Q es Cl, Br o I; con un compuesto de fórmula (b)

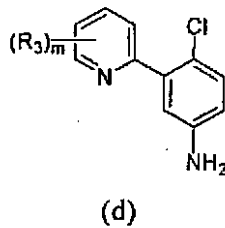


en la que L es Br, I u OTf; para producir un compuesto de fórmula (c)

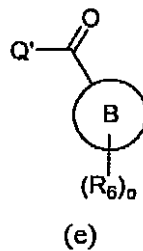


10

- reducir dicho compuesto de fórmula (c) para dar un compuesto de fórmula (d)



- y hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (d) con un compuesto de fórmula (e)



15

en la que Q' es halógeno, OH, OR, en el que R es un grupo activante; para producir dicho compuestos de fórmula Ib".