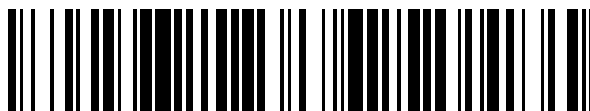


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 754**

51 Int. Cl.:  
**C07D 213/65** (2006.01)  
**C07D 213/68** (2006.01)  
**C07D 213/71** (2006.01)  
**C07D 213/81** (2006.01)  
**C07D 213/40** (2006.01)  
**C07D 277/64** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07C 15/04** (2006.01)  
**A61K 31/4406** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09763373 .9**  
96 Fecha de presentación: **08.06.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2297103**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2011**

54 Título: **Hidroxifenilsulfonamidas como inhibidores de Bcl antiapoptóticos**

30 Prioridad:  
**09.06.2008 US 59853 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.04.2012**

73 Titular/es:  
**Bristol-Myers Squibb Company**  
**Route 206 and Province Line Road P.O. Box 4000**  
**Princeton, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:  
**KIM, Kyoung, S.;**  
**BORZILLERI, Robert, M.;**  
**CAI, Zhen-wei y**  
**YEUNG, Kap-sun**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 378 754 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**

Hidroxifenilsulfonamidas como inhibidores de Bcl antiapoptóticos.

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a compuestos de hidroxifenilsulfonamida novedosos que son útiles como agentes anticáncerígenos. La presente invención también da a conocer un procedimiento de uso de los compuestos en el tratamiento de enfermedades proliferativas y otras y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

**Antecedentes**

10 La apoptosis, o muerte celular programada, desempeña un papel importante garantizando un equilibrio apropiado entre la proliferación celular y la pérdida celular en organismos multicelulares. La alteración de esta ruta está implicada en muchas enfermedades humanas, incluyendo cáncer (J. C. Reed, Cell Death and Differentiation 13 (2006) 1379–1386]. La selección como diana de reguladores de apoptosis críticos es un enfoque atractivo para el desarrollo de terapias y agentes terapéuticos anticáncerígenos para otras enfermedades humanas causadas por una apoptosis perjudicada de forma biológica.

15 Las proteínas que pertenecen a la familia Bcl-2 (células B linfocito/leucemia-2) desempeñan un papel central en la regulación de la apoptosis [Chan, S-L y V. C. Yu, Clin. y Exper. Pharmacol. and Physiol. 31 (2004) 119–128]. Esta familia contiene proteínas que promueven la supervivencia celular (Bcl-2, Bcl-b, Bcl-Xl, Bcl-w, Mcl-1, A1) y proteínas que promueven la muerte celular (es decir, Bak, Bax, Bim, Bid, etc). Los miembros de la familia comparten hasta cuatro dominios de homología de Bcl-2 (BH) y la formación de homo- o heterodímeros a través de estos dominios de BH modula la(s) función/funciones de cada uno de los otros como agonistas o antagonistas de muerte celular. Las relaciones celulares entre miembros proapoptóticos y prosupervivencia de la familia dictan el destino celular. Por ejemplo, los niveles de proteínas de la familia Bcl-2 prosupervivencia son elevados en muchos cánceres que permiten células tumorales más resistentes a la apoptosis. Por consiguiente, antagonizar la función de proteína de la familia Bcl-2 prosupervivencia en células tumorales es una estrategia prometedora para el desarrollo de agentes terapéuticos anticáncer. De forma conceptual, esta terapéutica estrategia puede aplicarse también frente a otras enfermedades ocasionadas por el equilibrio celular alterado de las proteínas de la familia Bcl-2 proapoptótica y prosupervivencia.

25 En los documentos WO2005/049593, WO 2007/040650 y US 2002/086887 se dan a conocer proteínas inhibidoras de Bcl.

30 La presente invención describe el descubrimiento de antagonistas de proteína prosupervivencia de la familia Bcl-2 de moléculas pequeñas para el tratamiento contra el cáncer y otras enfermedades causadas por una apoptosis perjudicada.

**Sumario de la invención**

35 La invención se refiere a compuestos de fórmula I que son útiles como inhibidores de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2, y son útiles para el tratamiento del cáncer, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptable, solvatos o profármacos de los mismos.

La presente invención también da a conocer procedimientos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o profármacos de los mismos.

40 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o profármacos de los mismos.

45 La presente invención también da a conocer un procedimiento para la inhibición de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 que comprende administrar a un huésped que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o profármacos de los mismos.

La presente invención también da a conocer un procedimiento para tratar cánceres, que comprende administrar a un huésped que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o profármacos de los mismos.

50 La presente invención también da a conocer los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o profármacos de los mismos, para su uso en terapia.

La presente invención también da a conocer el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o profármacos de los mismos, para la preparación de un

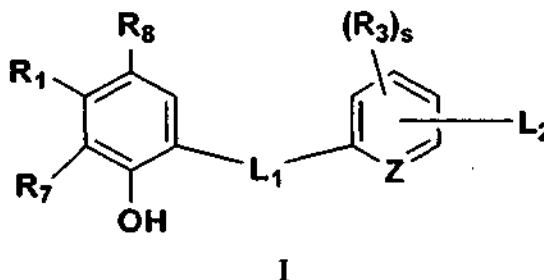
medicamento para el tratamiento de cánceres.

Estas y otras características de la invención se expondrán de forma ampliada a medida que avance la divulgación.

**Descripción detallada de las realizaciones de la invención**

5 La invención prevé compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos y procedimientos de uso de tales compuestos.

De acuerdo con la invención, se dan a conocer compuestos de fórmula I



o sal de los mismos, en los que

L<sub>1</sub> es -SO<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-;

10 L<sub>2</sub> es un residuo carbocíclico C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>6</sub>, arilo sustituido con 0-6 R<sub>6</sub>, y heterocíclo sustituido con 0-5 R<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> N(R<sub>4</sub>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> N(R<sub>4</sub>)-CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-N (R<sub>4</sub>)-R<sub>5</sub>, -CO-N(R<sub>4</sub>)-(CHR)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, -O-R<sub>5a</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>5a</sub>, -CO-R<sub>5b</sub>;

n es 0, 1, 2 ó 3;

15 1 es 0, 1, 2 ó 3;

Z es CH, N o N-óxido;

R, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo;

R<sub>1</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, NO<sub>2</sub>, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CHR)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-2 R<sub>1a</sub>, alcoxilo, ariloxilo sustituido con 0-2 R<sub>1a</sub>, heterocíclo sustituido con 0-2 R<sub>1a</sub>;

20 R<sub>1a</sub> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, CN, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CHR)<sub>r</sub>SH, (CHR)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

25 R<sub>2</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-9</sub>, alqueno C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo sustituido con 0-5 R<sub>2a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>2a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> heterocicloalquilo sustituido con 0-3 R<sub>2a</sub>,

R<sub>2a</sub>, en cada aparición, se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, CN, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CHR)<sub>r</sub>SH, (CHR)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

30 R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, alquilo C<sub>1-6</sub>, (CHR)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, (CHR)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-3 R<sub>3a</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-(CHR)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-3 R<sub>3a</sub>, y heterocíclo sustituido con 0-2 R<sub>3a</sub>;

35 R<sub>3a</sub>, en cada aparición, se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, CN, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CHR)<sub>r</sub>SH, (CHR)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, (CHR)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, (CHR)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-2 R<sub>4a</sub>, y (CHR)<sub>r</sub>-heterocíclo sustituido con 0-2 R<sub>4a</sub>;

- 5  $R_{4a}$ , en cada aparición, se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ,  $(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , Cl, Br, F,  $NO_2$ , CN,  $(CHR)_rOH$ ,  $(CHR)_rSH$ ,  $(CHR)_rOR_b$ ,  $(CHR)_rS(O)_pR_b$ ,  $(CHR)_rC(O)R_d$ ,  $(CHR)_rNR_aR_a$ ,  $(CHR)_rC(O)NR_aR_a$ ,  $(CHR)_rC(O)NR_aOR_b$ ,  $(CHR)_rNR_aC(O)R_d$ ,  $(CHR)_rNR_aC(O)OR_b$ ,  $(CHR)_rOC(O)NR_aR_a$ ,  $(CHR)_rC(O)OR_d$ ,  $(CHR)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $(CHR)_rNR_aS(O)_pR_b$  y un residuo  $(CHR)_r$ -carbocíclico  $C_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- $R_5$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R_6$ , residuo carbocíclico  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_6$ , arilo sustituido con 0-5  $R_6$ , y heterociclilo sustituido con 0-5  $R_6$ ;
- $R_{5a}$  es arilo sustituido con 0-5  $R_6$ ;
- $R_{5b}$  es arilo sustituido con 0-5  $R_6$  o heterociclilo sustituido con 0-5  $R_6$ ;
- 10  $R_6$  se selecciona de hidrógeno, H, F, Cl, Br,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ , =O,  $N_3$ ,  $(CHR)_rOH$ ,  $(CHR)_rSH$ ,  $(CHR)_rOR_b$ ,  $(CHR)_rS(O)_pR_b$ ,  $(CHR)_rC(O)R_d$ ,  $(CHR)_rNR_aR_a$ ,  $(CHR)_rC(O)NR_aR_a$ ,  $(CHR)_rC(O)NR_aOR_b$ ,  $(CHR)_rNR_aC(O)R_d$ ,  $(CHR)_rNR_aC(O)OR_b$ ,  $(CHR)_rOC(O)NR_aR_a$ ,  $(CHR)_rNR_aC(O)NR_aR_a$ ,  $(CHR)_rC(O)OR_d$ ,  $(CHR)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $(CHR)_rNR_aS(O)_pR_b$ ,  $SO_2F$ , o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-2  $R_e$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , un residuo  $(CHR)_r$ -carbocíclico  $C_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y un  $(CHR)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- 15  $R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-2  $R_e$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-2  $R_e$ , alquinilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-2  $R_e$ , un residuo  $(CH_2)_r$ -carbocíclico  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y un  $(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-2  $R_e$ ;
- 20  $R_b$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-2  $R_e$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-2  $R_e$ , alquinilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-2  $R_e$ , un residuo  $(CH_2)_r$ -carbocíclico  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y un  $(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-2  $R_e$ ;
- 25  $R_d$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-2  $R_e$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-2  $R_e$ , alquinilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-2  $R_e$ , un residuo  $(CH_2)_r$ -carbocíclico  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y un  $(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-2  $R_e$ ;
- $R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ,  $(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , Cl, F, Br, CN,  $NO_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-5}$ ,  $(CF_2)_rCF_3$ ,  $(CH_2)_rO$ -alquilo  $C_{1-5}$ , OH, SH,  $(CH_2)_rS$ -alquilo  $C_{1-5}$ ,  $(CH_2)_rNR_fR_f$ , y  $(CH_2)_r$ -fenilo;
- $R_f$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-5}$ , y cicloalquilo  $C_{3-6}$ , y fenilo;
- $R_7$  se selecciona de F, Cl,  $CF_3$ ,  $C(O)NR_aR_a$ , y  $C(O)OR_b$ ;
- $R_8$  se selecciona de hidrógeno, F, Cl,  $CF_3$ ,  $C(O)NR_aR_a$ , y  $C(O)OR_b$ ;
- 30 p, en cada aparición, se selecciona independientemente de 0, 1, y 2;
- r, en cada aparición, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, y 4;
- s se selecciona de 0, 1, y 2.
- En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en los que
- $R_1$  se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, alquilo  $C_{1-6}$ , y  $-(CHR)_r$ -fenilo sustituido con 0-2  $R_{1a}$ ;
- 35  $R_2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-9}$ , alquenilo  $C_{1-9}$ ,  $-(CH_2)_r$ -ciclohexilo sustituido con 0-5  $R_{2a}$ ,  $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-5  $R_{2a}$ , e indolinilo sustituido con 0-1  $R_{2a}$ ;
- $R_{2a}$ , en cada aparición, se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , Cl, Br, F,  $NO_2$ , CN,  $(CHR)_rOH$ ,  $(CHR)_rOR_b$ ,  $(CHR)_rS(O)_pR_b$  y un residuo  $(CHR)_r$ -carbocíclico  $C_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ .
- En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en los que
- 40  $R_3$  se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl,  $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R_{3a}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , y  $-O(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R_{3a}$ ;
- $R_{3a}$ , en cada aparición, se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ ,  $(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $CF_3$ , Cl, Br, F,  $NO_2$ , y CN;
- $R_4$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-1  $R_e$ , ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y  $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2  $R_{4a}$  y  $(CHR)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-2  $R_{4a}$ ;
- 45  $R_{4a}$ , en cada aparición, se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ ,  $(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , Cl, Br, F,  $NO_2$ , CN,  $(CH_2)_rS(O)_pR_b$ ,  $(CHR)_rC(O)R_d$  y un residuo  $(CHR)_r$ -carbocíclico  $C_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ .

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en los que

R<sub>1</sub> es hidrógeno;

R<sub>2</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ciclohexilo sustituido con 0-5 R<sub>2a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-2 R<sub>2a</sub>, e indolinilo;

- 5 R<sub>2a</sub>, en cada aparición, se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-2</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub>.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en los que

R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-1 R<sub>3a</sub>, y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-1 R<sub>3a</sub>;

- 10 R<sub>4</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, y (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-2 R<sub>4a</sub>;

R<sub>4a</sub>, en cada aparición, se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en los que

- 15 R<sub>5</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, ciclopropilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, arilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, en los que el arilo se selecciona de fenilo y naftilo, y heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, en los que el heterociclilo se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridinilo, piridinil-N-óxido, piperazinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzodiazepinonilo, indolilo, y quinoxalina-dionilo;

R<sub>5a</sub> es fenilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, o naftilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>;

- 20 R<sub>5b</sub> es fenilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub> o heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, en los que el heterociclilo se selecciona de piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en los que

- 25 R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, =O, N<sub>3</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, SO<sub>2</sub>F, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, en los que el residuo carbocíclico se selecciona de fenilo y ciclohexilo y un (CHR)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, en los que el heterociclilo se selecciona de piperidinilo, pirazinilo, y piridinilo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en los que

- 30 R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, =O, N<sub>3</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(O)OR<sub>d</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, SO<sub>2</sub>F, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub> en los que alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo y t-butilo y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, en los que el residuo carbocíclico se selecciona de fenilo y ciclohexilo y un (CHR)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, en los que el heterociclilo se selecciona de piperidinilo, pirazinilo, y piridinilo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que

- 35 R<sub>7</sub> se selecciona de Cl, CF<sub>3</sub>, C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, y C(O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>8</sub> se selecciona de hidrógeno y Cl, CF<sub>3</sub>, C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, y C(O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y un residuo (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> en los que el residuo carbocíclico se selecciona de fenilo y ciclohexilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-indolilo, y (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-pirazolilo;

- 40 R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub>, CF<sub>3</sub> y un residuo (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, en los que el residuo carbocíclico se selecciona de fenilo y ciclohexilo;

- 45 R<sub>d</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub>, CF<sub>3</sub> y un residuo (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, en los que el residuo carbocíclico se selecciona de fenilo y ciclohexilo; R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, Cl, F, Br, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-5</sub>, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O-alquilo C<sub>1-5</sub>, OH, SH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S-alquilo C<sub>1-5</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, y (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>2</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-

ciclohexilo sustituido con 0-5 R<sub>2a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-2 R<sub>2a</sub>, e indolinilo. En los compuestos de fórmula (I), L<sub>2</sub> es un residuo carbocíclico C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>6</sub>, arilo sustituido con 0-5 R<sub>6</sub>, y heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-N(R<sub>4</sub>)-R<sub>5</sub>, -CO-N(R<sub>4</sub>)-(CHR)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, -O-R<sub>5a</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>5a</sub>, -CO-R<sub>5b</sub>.

- 5 En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), L<sub>2</sub> es ciclopropilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, arilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, en los que el arilo se selecciona de fenilo y naftilo, y heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, en los que el heterociclilo se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridinilo, piridinil-N-óxido, piperazinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzodiazepinonilo, indolilo, y quinoxalina-dionilo; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-N(R<sub>4</sub>)-R<sub>5</sub>, -CO-N(R<sub>4</sub>)-(CHR)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, -O-R<sub>5a</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>5a</sub>, -CO-R<sub>5b</sub>.

- 10 En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), L<sub>2</sub> es ciclopropilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, arilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, en los que el arilo se selecciona de fenilo y naftilo, y heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, en los que el heterociclilo es piridinilo; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-N(R<sub>4</sub>)-R<sub>5</sub>, -CO-N(R<sub>4</sub>)-(CHR)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, -O-R<sub>5a</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>5a</sub>, -CO-R<sub>5b</sub>.

- 15 En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), L<sub>2</sub> es ciclopropilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, arilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, en los que el arilo se selecciona de fenilo y naftilo; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-N(R<sub>4</sub>)-R<sub>5</sub>, -CO-N(R<sub>4</sub>)-(CHR)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, -O-R<sub>5a</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>5a</sub>, -CO-R<sub>5b</sub>.

- 20 En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>5</sub> se selecciona de ciclopropilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, arilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, en los que el arilo se selecciona de fenilo y naftilo, y heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, en los que el heterociclilo se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridinilo, piridinil-N-óxido, piperazinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzodiazepinonilo, indolilo, y quinoxalina-dionilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a los ejemplos 1 a 275 o sales de los mismos.

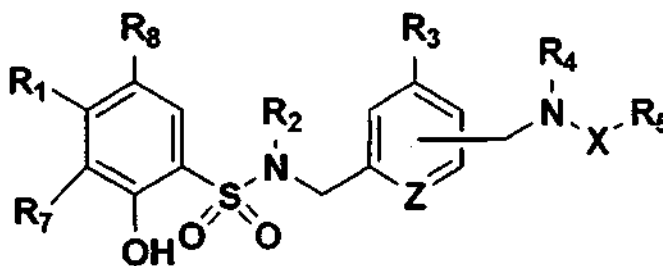
- 25 En otra realización,

R<sub>1</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, alquilo C<sub>1-6</sub>, y -(CHR)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-2 R<sub>1a</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>2a</sub>;

- 30 R<sub>2a</sub>, en cada aparición, se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, CN, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CHR)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>.

De acuerdo con la invención, se dan a conocer compuestos de fórmula Ia o sal de los mismos, en los que



Ia

en la que

- 35 R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, alquilo C<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-3 R<sub>3a</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-3 R<sub>3a</sub>;

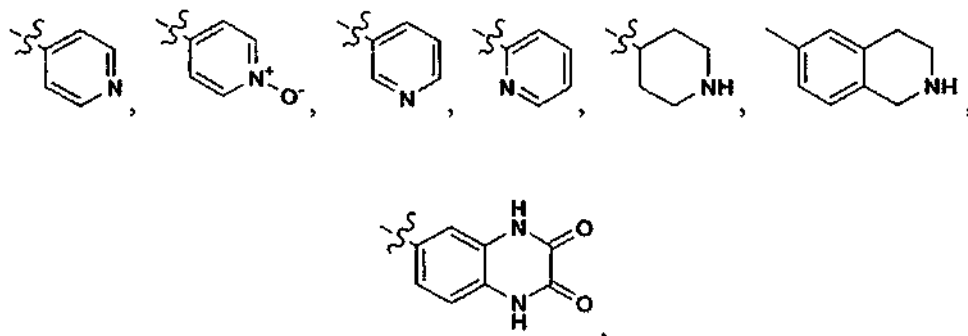
R<sub>3a</sub>, en cada aparición, se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, y CN;

R<sub>4</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, y (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-2 R<sub>4a</sub>;

- 40 R<sub>4a</sub>, en cada aparición, se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, CN, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CHR)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>.

En otra realización, X es  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-$  o  $-(\text{CO})\text{NH}-$ ;

$\text{R}_5$  se selecciona de arilo sustituido con 0-5  $\text{R}_6$ , y



cualquiera de los cuales está sustituido con 0-5  $\text{R}_6$ ;

- 5  $\text{R}_6$  se selecciona de hidrógeno, H, F, Cl, Br,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{SH}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{OR}_b$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}_d$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ , o alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-2  $\text{R}_e$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , un residuo  $(\text{CHR})_r$ -carbocíclico  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$  y un  $(\text{CHR})_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ .

- 10 En otra realización,  $\text{R}_1$  se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, y alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

$\text{R}_2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-5  $\text{R}_{2a}$ ;

$\text{R}_{2a}$ , en cada aparición, se selecciona de alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , Cl, Br, F,  $\text{NO}_2$ , CN,  $(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$  y un residuo  $(\text{CHR})_r$ -carbocíclico  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-2  $\text{R}_e$ .

En otra realización,

- 15  $\text{R}_3$  se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,  $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $\text{R}_{3a}$ , y  $-(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $\text{R}_{3a}$ ;

$\text{R}_4$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2  $\text{R}_{4a}$ ;

$\text{R}_{4a}$ , en cada aparición, se selecciona de alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , Cl, Br, F,  $\text{NO}_2$ , CN,  $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ ,  $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{R}_d$  y un residuo  $(\text{CHR})_r$ -carbocíclico  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ .

- 20 En otra realización,

$\text{R}_6$  se selecciona de hidrógeno, F, Cl, Br,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}_d$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ , o alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-2  $\text{R}_e$  y un residuo  $(\text{CHR})_r$ - $\text{C}_{3-6}$ -carbocíclico sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ .

- 25 En otra realización,

$\text{R}_7$  se selecciona de Cl;

$\text{R}_8$  se selecciona de hidrógeno y Cl.

En otra realización,

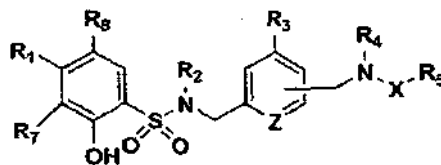
- 30  $\text{R}_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-2  $\text{R}_e$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$  y un residuo  $(\text{CH}_2)_r$ -carbocíclico  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_b$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-2  $\text{R}_e$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$  y un residuo  $(\text{CH}_2)_r$ -carbocíclico  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_d$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-2  $\text{R}_e$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$  y un residuo  $(\text{CH}_2)_r$ -carbocíclico  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

- 35  $\text{R}_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$ ,  $(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , Cl, F, Br, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-5}$ , OH, SH,  $(\text{CH}_2)_r\text{S}$ -alquilo  $\text{C}_{1-5}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ , y  $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo.

En otra realización, el compuesto de fórmula Ia o sal del mismo,



Ia

R<sub>1</sub> es hidrógeno;

R<sub>2</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sub>2a</sub>;

- 5 R<sub>2a</sub>, en cada aparición, se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, CN, OH, SH, OR<sub>d</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub> y un (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-1 R<sub>e</sub>;

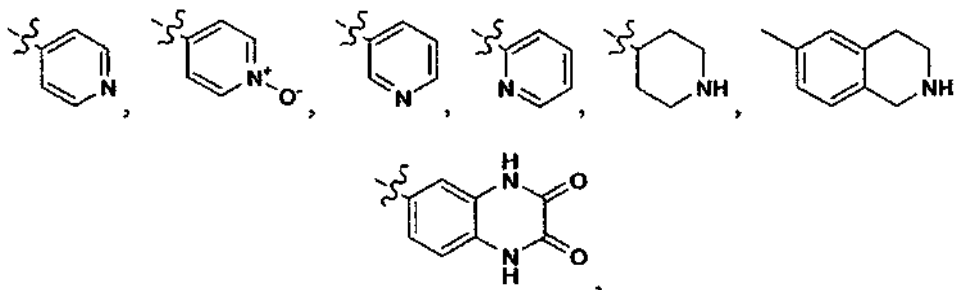
R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciclopropilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-1 R<sub>3a</sub>, y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-1 R<sub>3a</sub>;

R<sub>3a</sub>, en cada aparición, se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, Cl, Br, y F;

- 10 R<sub>4</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-1 R<sub>4a</sub>;

R<sub>4a</sub>, en cada aparición, se selecciona de Cl, Br, F, S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona de fenilo o naftilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, y



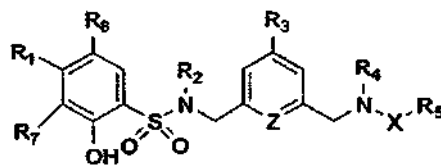
- 15 cualquiera de los cuales está sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, =O, OH, OR<sub>d</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, C(O)R<sub>d</sub>, NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(O)OR<sub>d</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub>, y fenilo sustituido con 0-1 R<sub>e</sub>;

R<sub>7</sub> es Cl; y

R<sub>8</sub> es Cl.

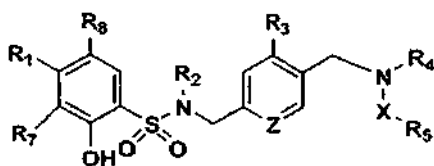
- 20 En otra realización, el compuesto es de fórmula Ib



Ib

En otra realización, el compuesto es de fórmula Ic





Ic.

En otra realización, X es  $-\text{SO}_2-$   $-\text{CO}-$ . En otra realización, Y es  $-\text{SO}-$ .

En otra realización, Z es CH. En otra realización, Z es N o N-óxido.

En otra realización,  $R_1$  se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $-(\text{CHR})_r$ -fenilo sustituido con 0-2  $R_{1a}$ . En una realización alternativa,  $R_1$  se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, y alquilo  $\text{C}_{1-6}$ . En una realización alternativa,  $R_1$  es hidrógeno.

En otra realización,  $R_{1a}$  se selecciona de H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , Cl, Br, F,  $\text{NO}_2$ , CN,  $(\text{CHR})_r\text{OH}$ ,  $(\text{CHR})_r\text{SH}$ ,  $(\text{CHR})_r\text{OR}_b$ ,  $(\text{CHR})_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ ,  $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ ,  $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{OR}_b$ ,  $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ ,  $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ,  $(\text{CHR})_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ ,  $(\text{CHR})_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$  y un residuo  $(\text{CHR})_r$ -carbocíclico  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ .

En otra realización,  $R_2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R_{2a}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5  $R_{2a}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterocicloalquilo sustituido con 0-3  $R_{2a}$ . En otra realización,  $R_2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5  $R_{2a}$ . En otra realización,  $R_2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-5  $R_{2a}$ . En otra realización,  $R_2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R_{2a}$ .

En otra realización,  $R_{2a}$ , en cada aparición, se selecciona de alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenoilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinoilo  $\text{C}_{2-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , Cl, Br, F,  $\text{NO}_2$ , CN,  $(\text{CHR})_r\text{OH}$ ,  $(\text{CHR})_r\text{SH}$ ,  $(\text{CHR})_r\text{OR}_b$ ,  $(\text{CHR})_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ ,  $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ ,  $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{OR}_b$ ,  $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ ,  $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ,  $(\text{CHR})_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{OR}_d$ ,  $(\text{CHR})_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$  y un residuo  $(\text{CHR})_r$ -carbocíclico  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ .

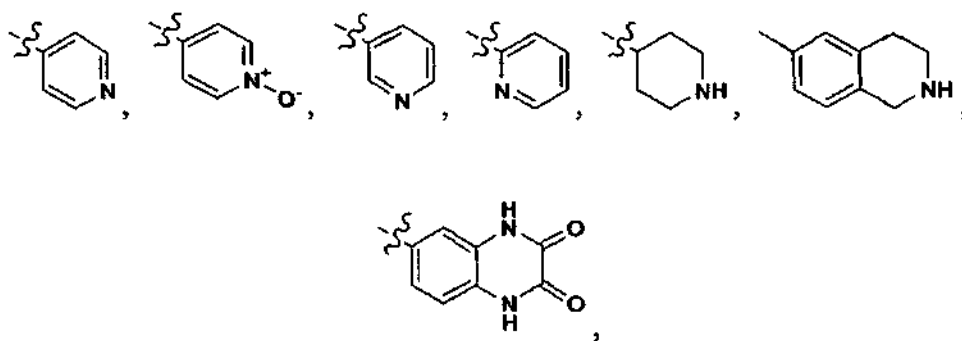
En otra realización,  $R_{2a}$ , en cada aparición, se selecciona de  $\text{C}_{1-6}$  alquilo, haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , Cl, Br, F,  $\text{NO}_2$ , CN,  $(\text{CH}_2)_r\text{OR}_d$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$  y un residuo  $(\text{CHR})_r$ -carbocíclico  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-2  $R_e$ . En otra realización,  $R_{27}$ , en cada aparición, se selecciona de alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-4}$ , Cl, Br, F,  $\text{NO}_2$ , CN, OH, SH,  $\text{OR}_d$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$  y un  $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-1  $R_e$ .

En otra realización,  $R_3$  se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $(\text{CHR})_r$ -cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,  $(\text{CHR})_r$ -arilo sustituido con 0-3  $R_{3a}$ ,  $-\text{O}-$ alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{O}-$  $(\text{CHR})_r$ -arilo sustituido con 0-3  $R_{3a}$ , y heterociclo sustituido con 0-2  $R_{3a}$ . En otra realización,  $R_3$  se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,  $(\text{CH}_2)_r$ -arilo sustituido con 0-3  $R_{3a}$ ,  $-\text{O}-$ alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $-\text{O}(\text{CH}_2)_r$ -arilo sustituido con 0-3  $R_{3a}$ . En otra realización,  $R_3$  se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,  $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R_{3a}$ , y  $-\text{O}(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R_{3a}$ . En otra realización,  $R_3$  se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , ciclopropilo,  $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-1  $R_{3a}$ , y  $-\text{O}(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-1  $R_{3a}$ .

En otra realización,  $R_4$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $(\text{CHR})_r$ -arilo sustituido con 0-2  $R_{4a}$ , y  $(\text{CHR})_r$ -heterociclo sustituido con 0-2  $R_{4a}$ . En otra realización,  $R_4$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $(\text{CH}_2)_r$ -arilo sustituido con 0-2  $R_{4a}$ . En otra realización,  $R_4$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2  $R_{4a}$ . En otra realización,  $R_4$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , y  $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-1  $R_{4a}$ .

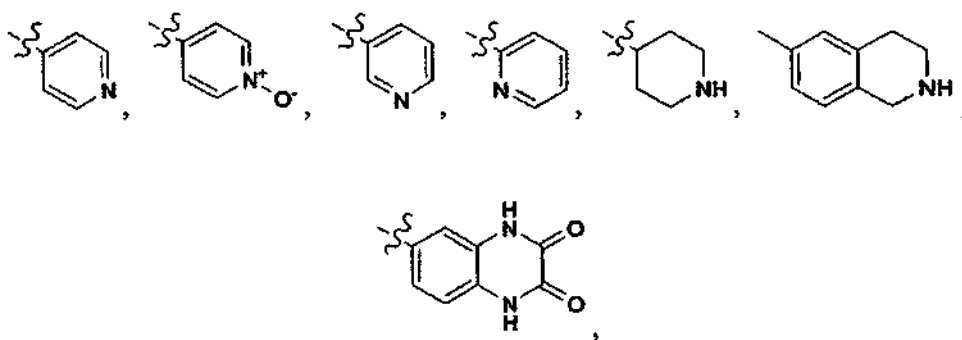
En otra realización,  $R_5$  se selecciona de arilo sustituido con 0-5  $R_6$ , y heterocicilo sustituido con 0-5  $R_6$ .

En otra realización,  $R_5$  se selecciona de arilo sustituido con 0-5  $R_6$ , y



cualquiera de los cuales está sustituido con 0-5 R<sub>6</sub>.

En otra realización, R<sub>5</sub> se selecciona de fenilo o naftilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, y

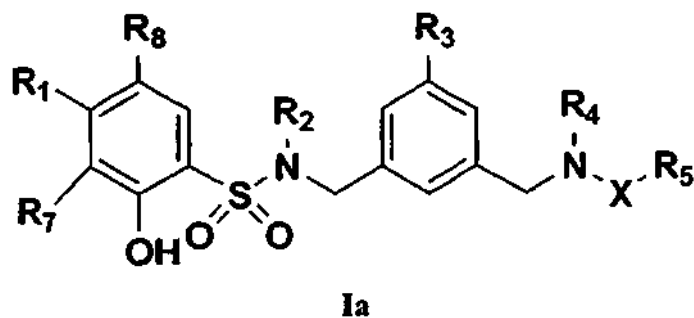


5 cualquiera de los cuales está sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>.

En otra realización, R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, H, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, =O, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CHR)<sub>r</sub>SH, (CHR)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y un (CHR)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>. En otra realización, R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, H, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, =O, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y un (CHR)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>. En otra realización, R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, =O, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub>, un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>. En otra realización, R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, =O, OH, OR<sub>b</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, C(O)R<sub>d</sub>, NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(O)OR<sub>d</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub>, y fenilo sustituido con 0-1 R<sub>e</sub>.

En otra realización, R<sub>7</sub> es Cl; y R<sub>8</sub> es Cl.

En otra realización, el compuesto es de fórmula (Ia)



En otra realización, r es 0. Como alternativa, r es 1. Como alternativa, r es 2.

En otra realización,  $R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0–2  $R_e$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y un residuo  $(CH_2)_r$ -carbocíclico  $C_{3-6}$  sustituido con 0–5  $R_e$ ;

$R_b$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0–2 R, C residuo carbocíclico sustituido con 0–5  $R_e$ ; haloalquilo  $C_{1-6}$ , un  $(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$ ;

- 5  $R_d$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0–2 R, haloalquilo  $C_{1-6}$  y un residuo  $(CH_2)_r$ -carbocíclico  $C_{3-6}$  sustituido con 0–5  $R_e$ ;

$R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , Cl, F, Br, CN,  $NO_2$ ,  $CO_2H$ ,  $(CF_2)_r$ ,  $CF_3$ ,  $(CH_2)_r$ -O-alquilo  $C_{1-5}$ , OH, SH,  $(CH_2)_r$ -S-alquilo  $C_{1-5}$ ,  $(CH_2)_r$ - $NR_fR_f$ , y  $(CH_2)_r$ -fenilo.

- 10 En otra realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, o Ic o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos.

- 15 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, o Ic o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos.

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, o Ic o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos para su uso en el tratamiento de cánceres.

- 25 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, o Ic o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos para su uso en el tratamiento del cáncer, en la que el cáncer se selecciona de mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer óseo, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal, y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer esofágico, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y del conducto biliar), tumor de sistema nervioso central primario o secundario, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen de células T o células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer del riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central, linfoma de sistema nervioso central primario, linfoma no de Hodgkin, tumores de eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma de pituitaria, cáncer corticosuprarrenal, cáncer de vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de los mismos.

- 40 En otra realización, la presente invención proporciona un artículo de fabricación novedoso, que comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica que se encuentra dentro del primer recipiente, en la que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, o Ic; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un cáncer.

- 45 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un artículo de fabricación novedoso, que además comprende: (d) un segundo recipiente; en la que los componentes (a) y (b) se encuentran dentro del segundo recipiente y el componente (c) se encuentra dentro o fuera del segundo recipiente.

- 50 En otra realización, la presente invención proporciona un artículo de fabricación novedoso, que comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica que se encuentra dentro del primer recipiente, en la que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, o Ic; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse junto con un segundo agente terapéutico para tratar un cáncer.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un artículo de fabricación novedoso, que además comprende: (d) un segundo recipiente; en la que los componentes (a) y (b) se encuentran dentro del segundo recipiente y el componente (c) se encuentra dentro o fuera del segundo recipiente.

- 55 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia para tratar un cáncer.

En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer.

- 5 La presente invención puede realizarse en otras formas específicas sin alejarse del espíritu o los atributos esenciales de la misma. La presente invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferentes de la invención que se indican en el presente documento. Se entiende que cualquiera de y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse de forma conjunta con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones más preferentes adicionales. Ha de entenderse también que cada elemento individual de las realizaciones preferentes es su propia realización preferente independiente. Adicionalmente, se pretende que cualquier elemento de una realización se combine con cualquiera de y todos los otros elementos a partir de cualquier realización para describir una realización adicional.

### Definiciones

- 15 Lo que sigue son definiciones de términos que pueden usarse en la memoria descriptiva. La definición inicial que se proporciona para un grupo o término en el presente documento se aplica a ese grupo o término a través de la totalidad de la memoria descriptiva individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

- 20 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención se incluyen en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N, y similares pueden también estar presentes en los compuestos, y todos los isómeros estables de este tipo se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas.

- 25 Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se prevén todas las formas racémicas y quirales (enantiomérica y diastereomérica) y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica específica o forma de isómero se indique de forma específica. Cuando no se hace una mención específica de la configuración (*cis*, *trans* o R o S) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces se prevé uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procesos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros, o diastereómeros como materiales de partida. Se considera que todos los procedimientos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los productos intermedios fabricados en los mismos son parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, éstos pueden separarse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención, y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se trasponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas, por consiguiente, se redisponen. Ha de entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en la que éstas puedan existir, se incluyen dentro de la invención. Los compuestos de la invención pueden estar en la forma libre o de hidrato.

- 40 Tal como se usa en el presente documento, la expresión “alquilo” o “alquileo” pretende incluir grupos de hidrocarburo alifático saturado de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo C<sub>1-10</sub>” (o alquileo), pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, y C<sub>10</sub>. Además, por ejemplo, “alquilo C<sub>1-6</sub>” representa un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar no sustituidos o sustituidos de tal modo que uno o más de sus hidrógenos se sustituyen por otro grupo químico. Los grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, *n*-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo), pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares.

- 50 “Haloalquilo” pretende incluir grupos de hidrocarburo alifático saturado de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo, y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen “fluoroalquilo” que se pretende que incluya grupos de hidrocarburo alifático saturado de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de flúor.

La expresión “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

- 55 “Haloalcoxilo” o “haloalquiloxi” representa un grupo haloalquilo tal como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, “haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>”, pretende incluir grupos haloalcoxilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalcoxilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, pentafluorotoxilo, y similares. De forma análoga, “haloalquiltio” o

“tiohaloalcoxilo” representa un grupo haloalquilo tal como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S-, y similares.

5 Tal como se usa en el presente documento, “carbociclo” o “residuo carbocíclico” pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 miembros estable, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3,3,0]bicyclooctano, [4,3,0]bicyclononano, [4,4,0]bicyclodecano, [2,2,2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno, y tetrahidronaftilo (tetralina). Tal como se muestra anteriormente, los anillos con puente se incluyen también en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2,2,2]bicyclooctano). Los carbociclos preferentes, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, fenilo, e indanilo. Cuando se usa la expresión “carbociclo”, éste pretende incluir “arilo”. Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferentes son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puente, los sustituyentes que se enumeran para el anillo pueden estar también presentes en el puente.

La expresión “arilo” se refiere a grupos de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la parte de anillo, tal como grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

Los términos “ariloxilo”, “arilamino”, “arilalquilamino”, “ariltio”, “arilalcanoilamino”, “arilsulfonilo”, “arilalcoxilo”, “arilsulfonilo”, “arilheteroarilo”, “arilalquiltio”, “arilcarbonilo”, “arilalquenilo”, o “arilalquilsulfonilo” se refieren a un arilo o arilo sustituido unido a un oxígeno; un amino; un alquilamino; un tio; un alcanoilamino; un sulfonilo; un alcoxilo; un sulfonilo; un heteroarilo o heteroarilo sustituido; un alquiltio; un carbonilo; un alquenilo; o un alquilsulfonilo, respectivamente.

La expresión “ariloxilo” se refiere a un arilo o un grupo arilo sustituido unido directamente a través de un grupo alcoxilo, tal como metoxilo o etoxilo (metoxilo y etoxilo cofusionando – ArO–R).

La expresión “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo y un anillo que contiene al menos un átomo de carbono, por ejemplo, piridina, tetrazol, indazol.

La expresión “alquenilo” se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 15 átomos de carbono, y lo más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen de uno a cuatro enlaces dobles.

La expresión “alquino” se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 15 átomos de carbono, y lo más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen de uno a cuatro enlaces triples.

Un grupo “alquideno” se refiere a un grupo alqueno que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono—carbono. Los sustituyentes en este grupo incluyen las de la definición de “alquilo sustituido”.

La expresión “cicloalquilo” se refiere a sistemas de anillo de hidrocarburo cíclico saturado opcionalmente sustituido, que preferiblemente contienen de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo que pueden estar fusionados además con un anillo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> insaturado. Los grupos a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más grupos alquilo tal como se ha descrito anteriormente, o uno o más grupos que se describen anteriormente como sustituyentes de alquilo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “heterociclo” o “grupo heterocíclico” pretende indicar un anillo monocíclico o bicíclico de 5, 6, o 7- miembros o bicíclico heterocíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 miembros estable que está saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en los que R es H u otro sustituyente, si así se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que da como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos que se describen en el presente documento pueden estar sustituidos en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supera 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere

que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando se usa la expresión “heterociclo”, éste pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzoxazolínulo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolínulo, carbazolilo, 4*H*-carbazolilo, carbolínulo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínulo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolínulo, fenazínulo, fenotiazínulo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purínulo, piranilo, pirazinilo, pirazolínulo, pirazolínulo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pyrrolínulo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínulo, quinoxalinilo, quinuclidínulo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazínulo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tieuotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos condensados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los heterociclos preferentes de 5- a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranoilo, tiadiazínulo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-en-dazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, y pirazolopiridinilo.

Los heterociclos preferentes de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranoilo, tiadiazínulo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, y triazolilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos condensados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “grupo heterocíclico aromático” o “heteroarilo” pretende indicar hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purínulo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano, y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en el que R es H u otro sustituyente, si así se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>). Ha de indicarse que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1. Los anillos con puente se incluyen también en la definición de heterociclo. Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferentes incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, y un grupo carbono-nitrógeno. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puente, los sustituyentes que se enumeran para el anillo pueden estar también presentes en el puente.

La expresión “anillo carbocíclico” o “carbociclico” se refiere a anillos de hidrocarburo mono o bicíclicos saturados, parcialmente saturados o insaturados estables, que contienen de 3 a 12 átomos. En particular, esto incluye un anillo monocíclico que contiene 5 o 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 o 10 átomos. Los valores adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, dihidroindenilo y tetrahidronaftilo. La expresión “opcionalmente sustituido” cuando ésta se refiere a “anillo carbocíclico” o “carbociclico” en el presente documento indica que el anillo carbocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones de anillo sustituibles por uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (preferiblemente alquilo inferior), alcoxilo (preferiblemente alcoxilo inferior), nitro, monoalquilamino (preferiblemente un alquilamino inferior), dialquilamino (preferiblemente un di-alquilamino[inferior]), ciano, halo, haloalquilo (preferiblemente trifluorometilo), alcanóilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (preferiblemente alquilamido inferior), alcoxialquilo (preferiblemente un alcoxi[inferior]-alquilo[inferior]), alcoxicarbonilo (preferiblemente un alcoxicarbonilo inferior), alquilcarboniloxilo (preferiblemente un alquilcarboniloxilo inferior) y arilo (preferiblemente fenilo), estando opcionalmente dicho arilo sustituido con grupos alcoxilo inferior, halo, alquilo inferior.

La expresión “heteroátomos” incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

Tal como se hace referencia a la misma en el presente documento, la expresión “sustituido” significa que uno o más

átomos de hidrógeno se sustituyen con un grupo no de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantienen y que la sustitución da como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O) entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se prevé que el grupo carbonilo o doble enlace sea parte (es decir, esté dentro) del anillo. Los enlaces dobles de anillo, tal como se usan en el presente documento, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición, en cada aparición, es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0–3 R<sub>3a</sub>, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres R<sub>3a</sub> grupos y R<sub>3a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de la definición de R<sub>3a</sub>. Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado unos compuestos estables.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en o bien una forma libre no ionizada, o bien pueden formar sales que se encuentran también dentro del alcance de la presente invención. Las sales a modo de ejemplo son farmacéuticamente aceptables (es decir no tóxicas, fisiológicamente aceptables), a pesar de que otras sales son también útiles, por ejemplo, al aislar o purificar los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales con metales alcalinos tal como sodio, potasio y litio, con metales alcalinotérreos tal como calcio y magnesio, con bases orgánicas tal como diciclohexilamina, tributilamina, piridina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Tales sales pueden formarse tal como conocen los expertos en la técnica.

Los compuestos para la fórmula I pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen las que se forman con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y varios otros (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares). Tales sales pueden formarse tal como conocen los expertos en la técnica.

Además, pueden formarse zwitteriones (“sales internas”).

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, o bien en mezcla o en una forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos de acuerdo con la invención abarca la totalidad de los estereoisómeros posibles y sus mezclas. Ésta abarca muy particularmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse por procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía de columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos a partir de los procedimientos convencionales, tal como, por ejemplo, formación de sales con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas que se encuentran, dentro del alcance de un juicio clínico sensato, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin respuesta alérgica, irritación, toxicidad excesiva, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a derivados de los compuestos que se dan a conocer, en los que el compuesto precursor se modifica fabricando sales de ácidos o de bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tal como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tal como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano–disulfónico, oxálico, e isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo que reaccione las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, la divulgación de la cual se incorpora por la presente por referencia.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener también formas de profármaco. Debido a que se conoce que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.) los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de profármaco. Por lo tanto, la presente solicitud también describe profármacos de los compuestos que se reivindican en la presente invención, procedimientos de administrar los mismos y composiciones que contienen los mismos. Se pretende que “profármacos” incluya cualesquiera vehículos con enlace covalente que liberen un fármaco precursor activo de la presente invención *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de una forma tal que las modificaciones se escinden, o bien en una manipulación de rutina o bien *in vivo*, con respecto al compuesto precursor. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco de la presente invención se administra a un sujeto mamífero, éste se escinde para formar un hidroxilo libre, amino libre, o grupo sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos de la presente invención.

Varias formas de profármacos se conocen bien en la técnica. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:

a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, vol. 112, págs. 309–396, editado por K. Widder y col (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, “Design and Application of Prodrugs”, por H. Bundgaard, págs. 113–191 (1991); y

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, págs. 1–38 (1992).

Ha de entenderse adicionalmente que LOS solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula I se encuentran también dentro del alcance de la invención. Los procedimientos de solvatación se conocen en general en la técnica.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva cuando se administra sola o en combinación para inhibir proteínas de la familia antiapoptóticas de la familia Bcl-2, tal como Bcl-b, Mcl-1, Bcl-2, o BCl-X1, o para tratar los trastornos que se enumeran en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto terapéutica, ya se administre en combinación, en serie o de forma simultánea.

Tal como se usa en el presente documento, “tratar” o “tratamiento” cubren el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado patológico, es decir, dar lugar a la regresión del estado patológico.

Además se describe en el presente documento un procedimiento para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define anteriormente en el presente documento.

El tratamiento antiproliferativo que se define anteriormente en el presente documento puede aplicarse como una única terapia o puede implicar, además de un compuesto de la invención, uno o más de otras sustancias y/o tratamientos. Tal tratamiento puede lograrse por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles junto con tratamientos y agentes anticáncerígenos y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación. Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación que se describe posteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Los compuestos de fórmula I pueden usarse secuencialmente con un tratamiento y agentes anticáncerígenos o citotóxicos conocidos, incluyendo radiación cuando una formulación de combinación es poco adecuada.

La expresión agente “anticáncerígeno” incluye cualquier agente conocido que sea útil para el tratamiento del cáncer, incluyendo lo siguiente: 17 $\alpha$ -etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, megesterolacetato, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, Zoladex; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; inhibidores de VEGF, tal como anticuerpos anti-VEGF (Avastin<sup>®</sup>) y moléculas pequeñas tales como ZD6474 y SU6668; Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632, y CEP-7055; inhibidores de HER 1 y HER 2 incluyendo anticuerpos anti-HER2 (Herceptin); inhibidores de EGFR incluyendo gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8, y cetuximab; inhibidores de Eg5, tales como SB-715992, SB-743921, y MKI-833; inhibidores de pan Her, tales como canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4, y GW-572016; inhibidores de Src, tales como imatinib; agentes antiangiogénicos y antivascuales que, interrumpiendo el flujo sanguíneo a los tumores sólidos, vuelven las células cancerosas



quiescentes privando a éstas de nutrición; castración, que vuelve los carcinomas dependientes de andrógeno no proliferativos; inhibidores de tirosina quinasas no receptoras y receptoras; inhibidores de la señalización de integrina; agentes de acción de tubulina tales como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, 7-O-metilmetilpaclitaxel, 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-terc-butil-3'-N-terc-butiloxicarbonil-4-deacetil-3'-defenil-3'-N-debenzoil-4-O-metoxicarbo-nil-paclitaxel, C-4-metil-carbonato-paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,1GS\*]]-7-11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (ixabepilona), [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabicyclo[14,1,0]-heptadecano-5,9-diona, y derivados de los mismos; inhibidores de CDK, inhibidores del ciclo celular antiproliferativo, epidofilotoxina, etopósido, VM-26; enzimas antineoplásicas, por ejemplo, inhibidores de topoisomerasa I, camptotecina, topotecán, SN-38; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; modificadores de respuesta biológica; inhibidores de crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; antimetabolitos tales como antagonistas de purina (por ejemplo, 6-tioguanina y 6-mercaptopurina; antagonistas de glutamina, por ejemplo DON (AT-125; d-oxo-norleucina); inhibidores de ribonucleotido reductasa; inhibidores de mTOR; y factores de crecimiento hemotopoyético.

Los agentes citotóxicos adicionales incluyen, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, mitoxantrona, melfalán, hexametil-melamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, bicalutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferones, e interleucinas.

En el campo de la oncología médica, es una práctica normal usar una combinación de formas de tratamiento diferentes para tratar a cada paciente con cáncer. En la oncología médica, el/los otro(s) componente(s) de tal tratamiento además del tratamiento antiproliferativo que se define anteriormente en el presente documento puede ser cirugía, radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede cubrir tres categorías principales de agente terapéutico:

(i) agentes antiangiogénicos que funcionan por mecanismos diferentes con respecto a los que se definen anteriormente en el presente documento (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina  $\alpha\beta 3$ , angiostatina, razoxano);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano), antihormonas, antiprogestágenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de testosterona 5 $\alpha$ -dihidrorreductasa (por ejemplo, finasterida), inhibidores de farnesiltransferasa, agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastat e inhibidores de la función de receptor de activador del plasminógeno uroquinasa) e inhibidores de la función de factor de crecimiento, (tales factores de crecimiento incluyen por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento tales como Avastin<sup>®</sup> (bevacizumab) y Erbitux<sup>®</sup> (cetuximab); inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/ treonina quinasa); y

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se usan en la oncología médica, tal como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como metotrexato, fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, análogos de purina y adenosina, citosina arabinósido); antibióticos antitumorales de intercalación (por ejemplo, antraciclina tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida nitrosoureas, tiotepa; agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinorelbina, vinblastina y vinflunina) y taxoides tales como Taxol<sup>®</sup> (paclitaxel), Taxotere<sup>®</sup> (docetaxel) y agentes de microtúbulos más recientes tales como análogos de asepotilona (ixabepilona), análogos de discodermolida, y análogos de eleuterobina; inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles); modificadores de respuesta biológica e inhibidores de proteasoma tal como Velcade<sup>®</sup> (bortezomib).

Tal como se indica anteriormente, los compuestos de fórmula I de la invención son de interés por sus efectos antiproliferativos. Se espera que tales compuestos de la invención sean útiles en una amplia variedad de estados patológicos incluyendo cáncer, psoriasis, y artritis reumatoide.

Por lo tanto, tales compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de una variedad de cánceres, incluyendo, pero sin limitación, lo siguiente:

carcinoma, incluyendo el de la vejiga (incluyendo cáncer de vejiga acelerado y metastático), mama, colon

(incluyendo cáncer colorrectal), riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas no pequeñas y adenocarcinoma de pulmón), ovario, próstata, testículos, tracto genitourinario, sistema linfático, recto, laringe, páncreas (incluyendo carcinoma pancreático exocrino), esófago, estómago, vesícula biliar, cuello uterino, tiroides, y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas);

5 tumores hematopoyéticos de linaje linfoide incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas, linfoma histiocítico, y linfoma de Burkitt;

tumores hematopoyéticos de linaje mieloide incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide, y leucemia promielocítica;

10 tumores del sistema nervioso central y periférico incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma, y schwannomas;

tumores de origen mesenquimal incluyendo fibrosarcoma, rhabdomiocarcinoma, y osteosarcoma; y

otros tumores incluyendo melanoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, seminoma, cáncer folicular de tiroides, y teratocarcinoma.

15 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades proliferativas no cancerosas. La invención es útil para tratar el GIST, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de colon, NSCLC, CML, y ALL, sarcoma, y varios cánceres pediátricos.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades proliferativas, incluyendo mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer óseo, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal, y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer esofágico, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y del conducto biliar), tumor de sistema nervioso central primario o secundario, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfocítico linfomas, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen de células T o células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer del riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central, linfoma de sistema nervioso central primario, linfoma no de Hodgkin, tumores de eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma de pituitaria, cáncer corticosuprarrenal, cáncer de vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de los mismos.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen el ingrediente activo puede estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para su uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar unas preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o éstos pueden recubrirse por técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de enmascaramiento de sabor soluble en agua tal como hidroxipropil-metilcelulosa o hidroxipropil-celulosa, o un material de retardo de tiempo tal como etil-celulosa, acetato-butirato de celulosa.

Las formulaciones para su uso oral pueden también presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con un vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de

suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; los agentes de dispersión o humectantes pueden ser un fosfátido que se produce en la naturaleza, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilen-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales que se obtienen a partir de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilen-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales que se obtienen a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilen-sorbitano. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tal como los que se exponen anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua dotan al ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los que ya se mencionan anteriormente. Pueden estar también presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Agentes emulsificantes adecuados pueden ser fosfátidos que se producen en la naturaleza, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales que se obtienen a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilen-sorbitano. Las emulsiones pueden también contener agentes edulcorantes, saborizantes, conservantes y antioxidantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden también contener un demulcente, un conservante, agentes saborizantes y colorantes y antioxidante.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de disoluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que puede emplearse están el agua, disolución de Ringer y disolución de isotónico cloruro de sodio.

La preparación inyectable estéril puede ser también una microemulsión de aceite-en-agua inyectable estéril en la que el ingrediente activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el ingrediente activo puede disolverse en primer lugar en una mezcla de lecitina y aceite de soja. La disolución de aceite se introdujo a continuación en una mezcla de agua y glicerol y se procesó para formar una microemulsión.

Las disoluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en el flujo sanguíneo de un paciente mediante una inyección en bolo local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de una forma tal como para mantener una concentración de circulación constante del presente compuesto. Con el fin de mantener una concentración constante de este tipo, puede utilizarse un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de un dispositivo de este tipo es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ Modelo 5400.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para una administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butano-diol. Además, se emplean de forma convencional aceites fijos estériles como un medio de suspensión o disolvente. Para el presente fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tal como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de fórmula I pueden también administrarse en forma de supositorios para una administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a unas temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen mantequilla de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales

hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de varios pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

5 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, jaleas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de fórmula I. (Para los fines de la presente solicitud, la aplicación tópica incluirá enjuagues bucales y gárgaras).

10 Los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal a través de uso tópico de dispositivos de administración y vehículos intranasales adecuados, o a través de rutas transdérmicas, usando aquellas formas de parches de piel transdérmica bien conocidas por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a través de la totalidad del régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse como un supositorio que emplea bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de varios pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

15 Cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra en un sujeto humano, la dosificación diaria estará determinada normalmente por el médico que realiza la prescripción, variando la dosificación en general de acuerdo con la edad, peso, sexo y respuesta del paciente individual, así como la gravedad de los síntomas del paciente.

20 Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación que se describe anteriormente y el otro tratamiento o agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Los compuestos de fórmula I pueden también administrarse secuencialmente con agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es poco adecuada. La invención no se limita en la secuencia de administración; pueden administrarse compuestos de fórmula I o bien antes o después de la administración de los agente(s) anticancerígeno(s) o citotóxico(s) conocidos.

25 Los compuestos pueden administrarse en una dosificación aprobada de aproximadamente 0,05 a 200 mg/kg/día, preferiblemente de menos de 100 mg/kg/día, en una única dosis o en de 2 a 4 dosis divididas.

### Ensayos biológicos

#### Utilidad

En general, los compuestos de la presente invención inhiben al menos uno de los siguientes ensayos: BclB, Bcl2, Mcl1, BclX.

30 Los compuestos se describieron por su capacidad para interrumpir las interacciones de unión *in vitro* en ensayos por polarización de fluorescencia (FPA) usando péptidos de homología de Bcl 3 (BH3) marcados con fluorocromo sintético que se obtienen a partir de secuencias de aminoácidos de BIM [(FAM)-Ahx-DNRPEIWIAQELRRIGDEFNAYAR-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 1) (n.º de registro de GenBank 043521)] o BAK [Ac-GQVGRQLAI-IGE-LYS(FAM)-INR-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 2) (n.º de registro de GenBank Q16611)] y cuatro proteínas recombinantes bacterianas [Bcl-b (n.º de registro de GenBank Q9HD36), Bcl-2 (n.º de registro de GenBank P10415), Bcl-X1 (N.º de registro de GenBank Q07817), Mcl-1 (n.º de registro de GenBank Q07820)] sin su dominio transmembrana C-terminal. Las proteínas se purificaron a partir de lisatos bacterianos usando su etiqueta de glutatión S-transferasa (GST) (Bcl-b, Bcl-2, Mcl-1) o etiqueta de His<sub>6</sub> (Bcl-X1) y siguiendo procedimientos de cromatografía de afinidad de una etapa. Las constantes de disociación (Kd) para proteína de unión péptido se determinaron mediante polarización de fluorescencia en los FPA midiendo la proteína Bcl-b, Mcl-1 o Bcl-2 de unión a péptido de BH3 BIM o la proteína Bcl-X1 de unión a péptido de BH3 BAK. Los valores de Kd se generaron ajustando los datos experimentales usando un modelo de regresión no lineal de dosis-respuesta sigmoide.

45 Los valores de concentración inhibitoria de compuesto, CI<sub>50</sub> (50 % de reducción en polarización de fluorescencia), se determinaron usando proteínas Bcl recombinantes y péptidos de BH3 marcados con fluorocromo en ensayos por polarización de fluorescencia (FPA). Los compuestos diluidos en DMSO (0,5 ul) se transfirieron (por duplicado) a pocillos individuales de una placa de 384 pocillos. El péptido marcado con fluorocromo se le añadió seguido de la adición de proteínas recombinantes. Cada reacción de FPA de unión (50 ul) contenía péptido de BH3 BIM (5 nM) o péptido de BH3 BAK (1,5 nM) y proteína Bcl-b (40 nM), Mcl-1 (28 nM), Bcl-2 (11 nM) o Bcl-X1 (5 nM) suspendida en tampón de ensayo [fosfato de sodio 20 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, NaCl 50 mM, Pluronic F68 al 0,05 %]. Las mezclas de reacción se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos antes de medir la polarización (mP) usando un Analyst (LJL, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) programado para detectar una longitud de onda de emisión de 530 nm después de la excitación (longitud de onda de excitación = 485 nm).

55 Se calcularon unas constantes de inhibición de compuesto (Ki) competitivas usando datos experimentales de FPA y una ecuación matemática,  $K_i = [I]_{50}/([L]_{50}/K_d + [P]_0/K_d + 1)$ , en la que  $[I]_{50}$  representa la concentración de inhibidor libre a un 50 % de inhibición,  $[L]_{50}$  es la concentración de ligando marcada libre a un 50 % de inhibición,  $[P]_0$  es la concentración de proteína libre a un 0 % de inhibición, y  $K_d$  es la constante de disociación del complejo proteína-ligando.

## ES 2 378 754 T3

Los ejemplos 1 a 275 tienen una  $K_i$  de  $\leq 10 \mu\text{M}$  tal como se mide en el ensayo de Bclb / Bim que se describe anteriormente.

Se determinó que los siguientes compuestos tenían la  $K_i$  que se describe en la tabla 1 cuando se mide en los ensayos que se describen anteriormente.

Ejemplo n.º	$K_i$ de Bclb/Bim ( $\mu\text{M}$ )	$K_i$ de Mcl-1 /Bim ( $\mu\text{M}$ )	$K_i$ de Bcl2/Bim ( $\mu\text{M}$ )
2	0,05	0,02	0,02
4	0,28	0,06	0,06
8	0,10	0,04	0,01
13	0,09	0,03	0,02
15	0,08	0,01	0,01
39	0,289	0,207	0,153
49	0,138	0,204	0,347
56	0,103	0,187	0,148
61	0,133	1,023	0,500
64	0,074	0,169	0,096
71	0,247	0,970	0,469
72	0,182	1,151	0,349
73	0,144	0,384	0,319
77	0,077	0,194	0,133
91	0,033	0,052	0,042
92	0,012	0,060	0,046
94	0,04	0,06	0,06
95	0,06	0,07	0,12
96	0,06	0,01	0,11
97	0,07	0,10	0,11
98	0,16	0,28	0,23
106	0,04	0,04	0,04
107	0,21	0,52	0,48
130	0,44	2,06	0,84
135	0,28	0,49	0,61
137	0,22	0,48	0,25
138	0,45	1,76	0,82
140	0,50	1,73	0,66
143	0,17	0,45	0,37
147	0,45	1,73	0,96
150	0,20	0,46	0,44

Ejemplo n.º	K <sub>i</sub> de Bclb/Bim (µM)	K <sub>i</sub> de Mcl-1 /Bim (µM)	K <sub>i</sub> de Bcl2/Bim (µM)
175	0,06	0,03	0,04
176	0,18	0,48	0,44
190	0,15	0,55	0,18
191	0,18	0,53	0,11
211	0,16	0,53	0,48
213	0,47	2,70	1,22
214	0,61	1,64	1,80
219	0,12	0,04	0,17
222	0,03	0,03	0,17
226	0,50	2,28	3,73
232	0,09	0,05	0,09
235	0,06	0,04	0,08
240	0,11	0,47	0,12
256	0,14	2,12	0,13
266	0,30	1,68	0,72
274	0,45	1,57	0,52

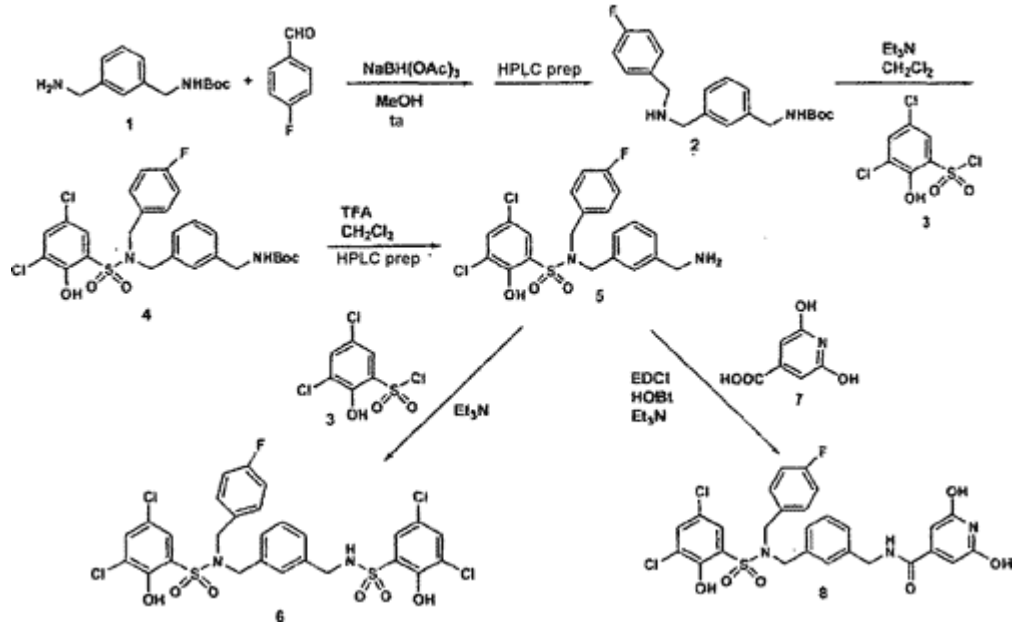
### **Síntesis**

5 En general, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el esquema I y el conocimiento general de un experto en la técnica. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden obtenerse mediante unos procedimientos que se ejemplifican en los siguientes esquemas.

Se prepararon análogos de sulfonamida-carboxamidas o bis-sulfonamidas con los sustituyentes en el grupo 3-metilamino tal como **6** y **8** tal como se muestra en el esquema 1.

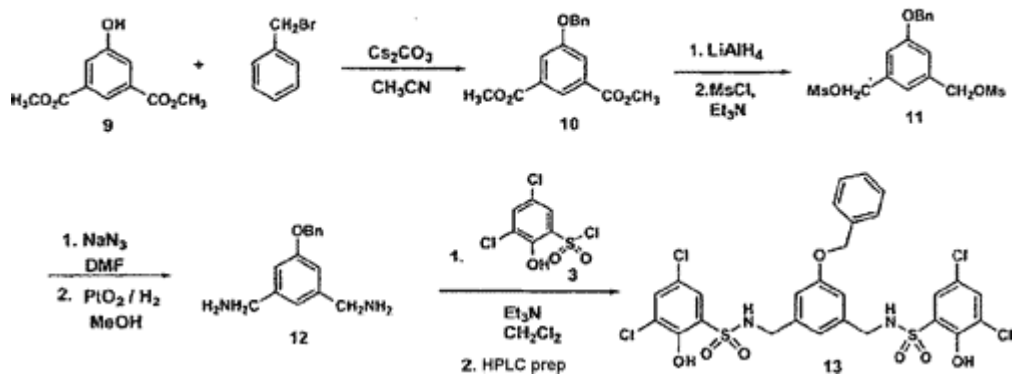
10 La alquilación reductora de 3-(aminometil)bencilcarbamato de terc-butilo **1** con varios aldehídos tal como 4-fluorobenzaldehído o bifenilbenzaldehído en presencia de agente reductor de hidruro proporciona 3-(aminometil)bencilcarbamatos de terc-butilo sustituidos con N-alquilo tal como **2** (esquema 1). La sulfonilación de la amina usando varios cloruros de sulfonilo tal como cloruro de diclorohidroxifenilsulfonilo **3** proporciona la sulfonamida **4**. Tras la desprotección del grupo t-Boc con ácido seguido de acoplamiento con otros cloruros de sulfonilo tales como **3** o varios ácidos carboxílicos proporcionan la bis-sulfonamida **6** y la sulfonamida-carboxamida **8**, respectivamente.

## Esquema 1



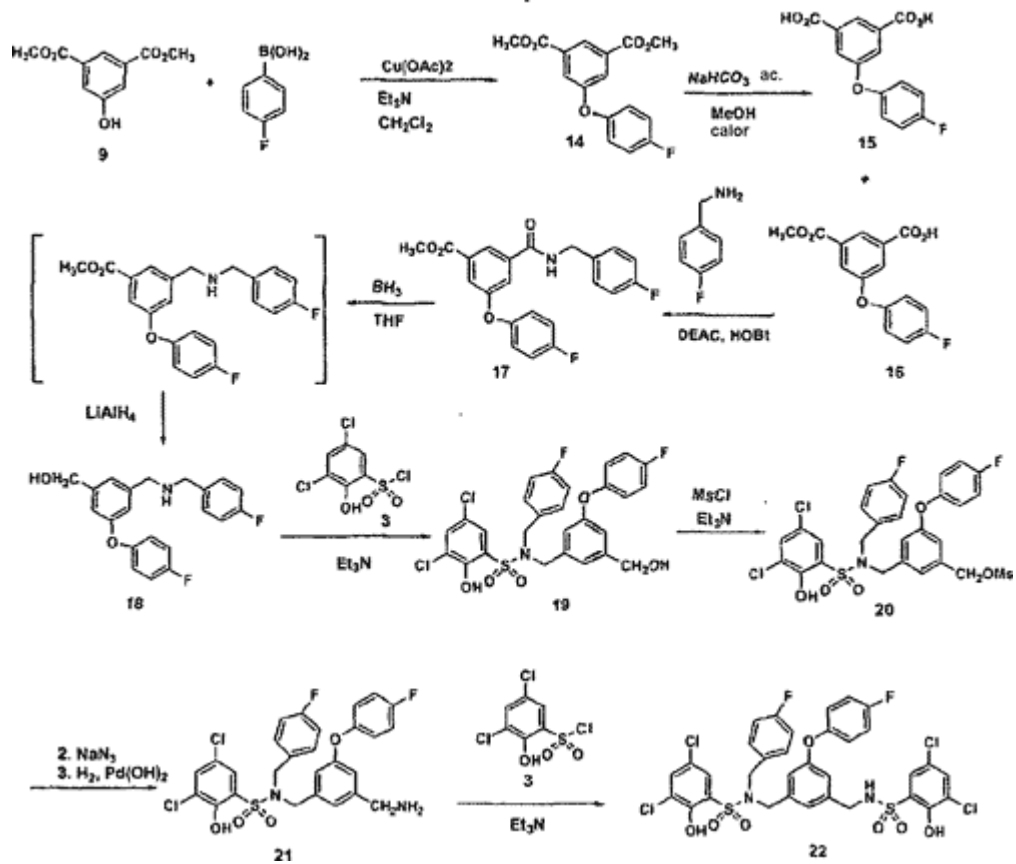
Se prepararon análogos a sustituyentes de 5-alcoxilo en el anillo de fenilo central tal como **13** partiendo de 5-hidroxiisofталato de dimetilo **9** (esquema 2). La alquilación de 5-hidroxiisofталato de dimetilo con varios haluros de alquilo tal como el bromuro de bencilo en presencia de una base adecuada proporcionó 5-(benciloxi)isofталato de dimetilo **10**. La reducción del éster usando hidruro de litio y aluminio seguido de metilación proporcionó el compuesto bis-mesilado **11**. La reacción del compuesto bis-mesilado con azida de sodio seguido de la reducción de los grupos azido resultantes proporcionó la di-amina **12**. La bis-sulfonilación de la amina **12** proporcionó la bis-sulfonamida **13**.

## Esquema 2



Se prepararon análogos a 3-fenoxilo sustituyentes tal como **22** partiendo de 5-hidroxiisofталato de dimetilo (esquema 3). El acoplamiento de 5-hidroxiisofталato de dimetilo **9** con varios ácidos fenilborónicos en presencia de Cu (I) y aire produjo varios 4-fenoxiisofталatos **14**. La hidrólisis del diéster **14** usando bicarbonato de sodio acuoso produjo una mezcla de diácido **15** y ácido de semiéster **16**. El ácido de semiéster **16** se acopló con varias aminas para obtener la amida **17** que se redujo usando borano e hidruro de litio y aluminio para proporcionar el amino-alcohol **18**. Las sulfonilaciones de los grupos amina e hidroxilo en **18** con dos cloruro de sulfonilo **3** y cloruro de metanosulfonilo diferentes produjo el compuesto de mesil de sulfonamida **20** que se hizo que reaccionara posteriormente con azida de sodio y la reducción del grupo azido produjo la sulfonamida-amina **21**. El acoplamiento de la amina resultante con cloruro de sulfonilo **3** proporcionó la bis-sulfonamida **22**.

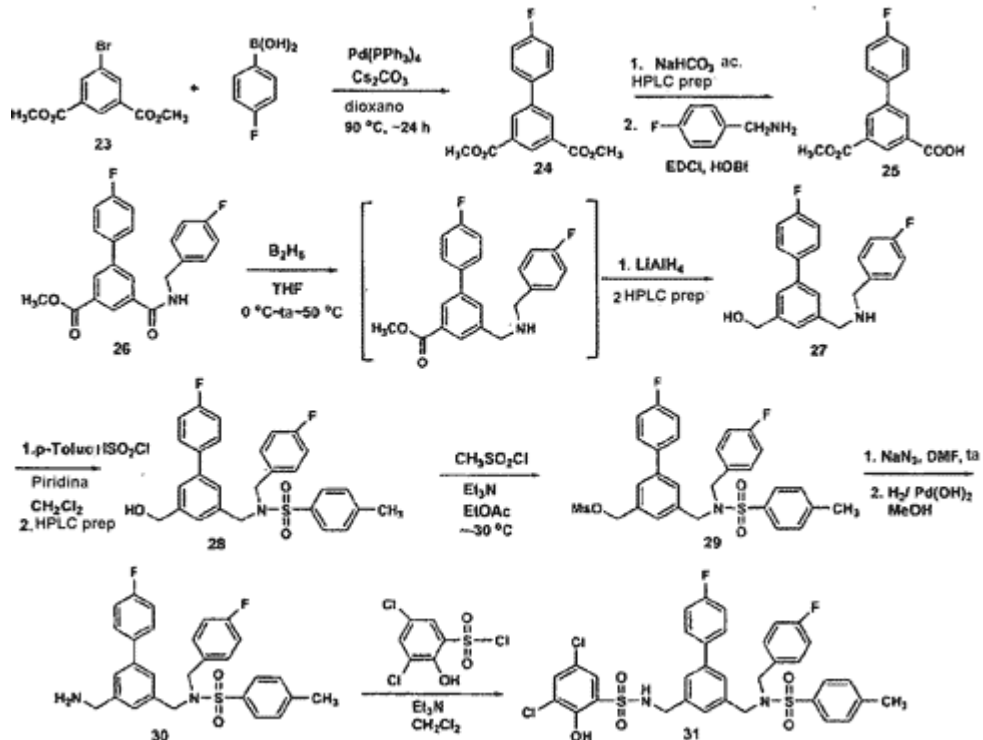
## Esquema 3



5 Se preparó un análogo de bifeníl-bis-sulfonamida partiendo de 4'-fluorobifenil-3,5-dicarboxilato de dimetilo **23** que se preparó a través de reacción de acoplamiento de Suzuki de 5-bromoisoftalato de dimetilo con ácido 4-fluorofenilborónico (esquema 4). Siguiendo los procedimientos similares tal como se describe en el esquema 3 produjo bifeníl-bis-sulfonamidas tales como la 3,5-dicloro-N-((4'-fluoro-5-((N-(4'-fluorobencil)-4-metilfenilsulfonamido)metil)bifenil-3-il)metil)-2-hidroxibencenosulfonamida **31**.

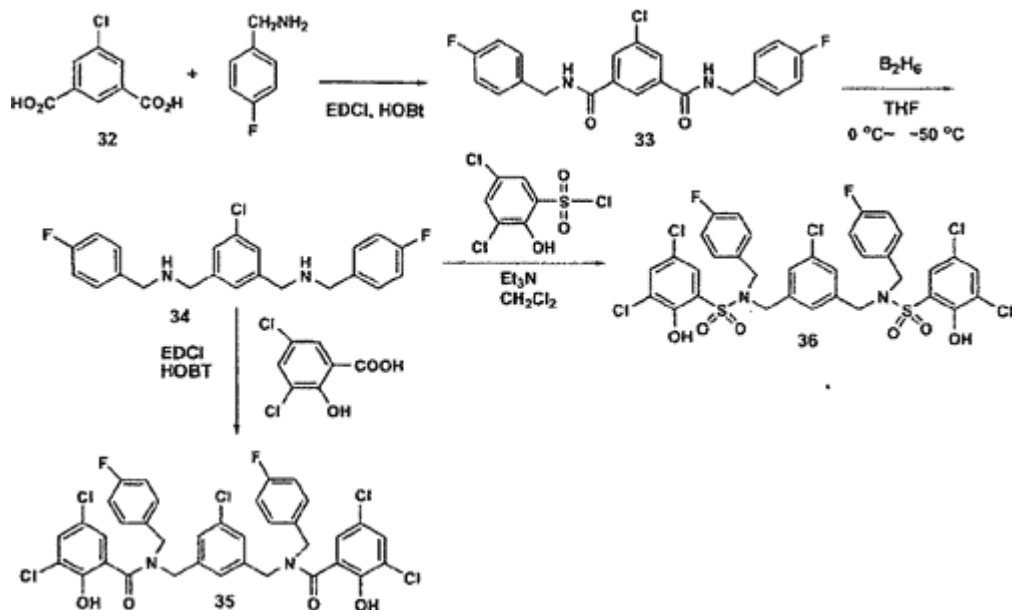


## Esquema 4

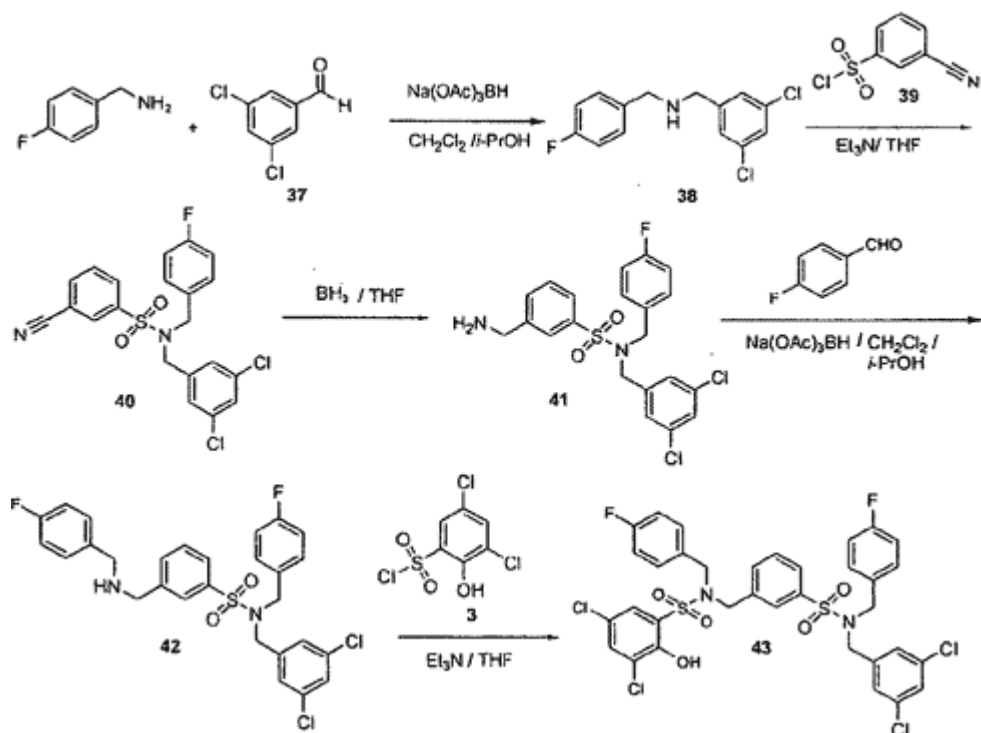


Se prepararon análogos sustituidos con halógeno en el anillo de fenilo intermedio tal como 35 y 36 partiendo de ácido 5-cloroisoftálico 32 siguiendo los procedimientos similares tal como se describe en los esquemas 3 y 4 (esquema 5). Se preparó el compuesto fenilsulfamoilo 43 a partir de la amina 38 y cloruro de 3-ciano-bencenosulfonilo 39 (esquema 6). El acoplamiento de 38 con 39 en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  proporcionó la sulfonamida 40, que se redujo a 41 usando borano. Siguiendo el procedimiento similar tal como anteriormente proporcionó el compuesto fenilsulfamoilo 43.

## Esquema 5

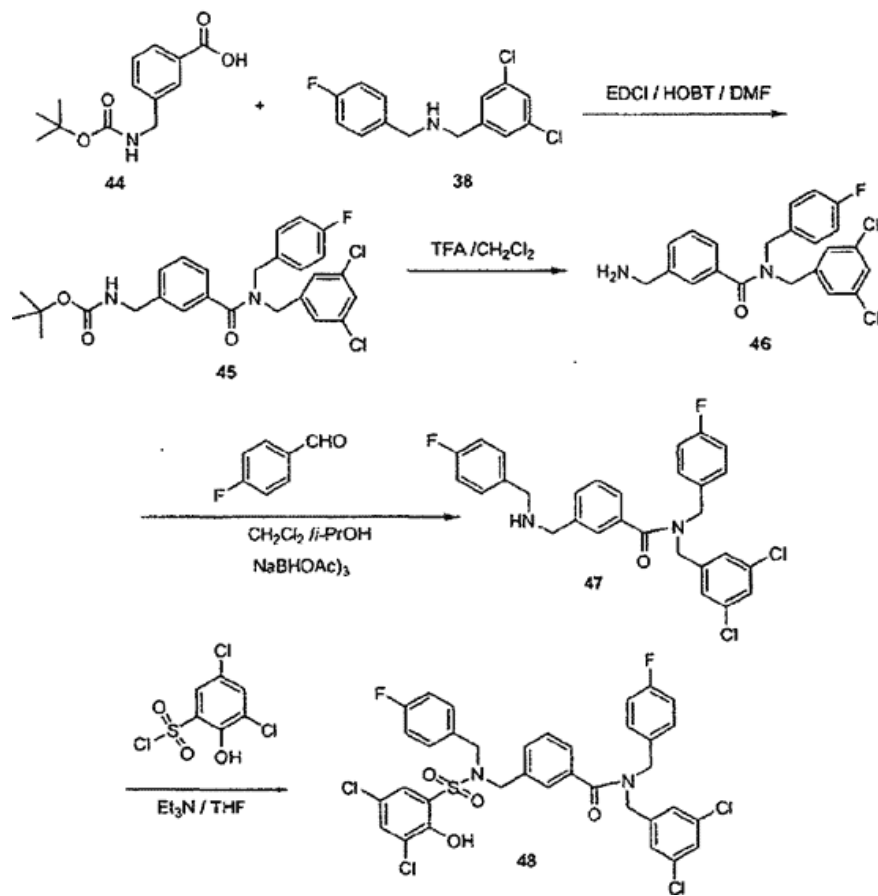


## Esquema 6



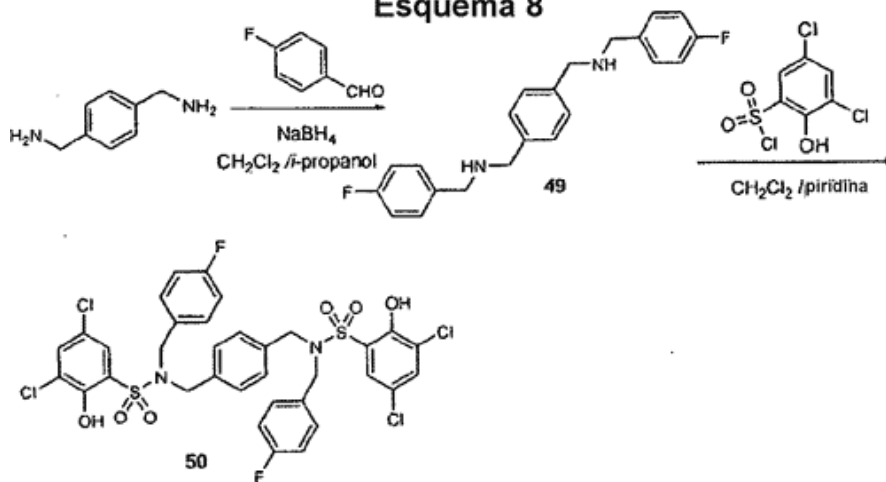
El compuesto de benzamida **48** se preparó siguiendo el procedimiento similar tal como se muestra anteriormente usando el material de partida de derivado de ácido benzoico **44** (esquema 7).

Esquema 7

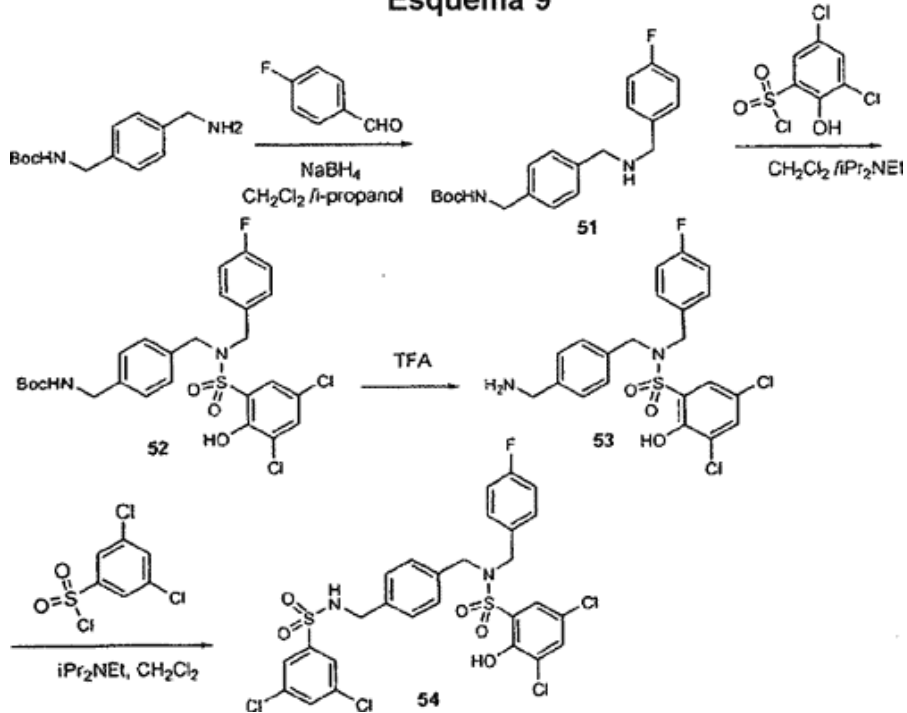


Se prepararon bis-sulfonamidas **50** y **54** siguiendo los procedimientos similares mediante el uso del material de partida, 1,4-fenilenodimetanamina y 4-(aminometil)bencilcarbamato de terc-butilo, respectivamente (esquemas 8 y 9).

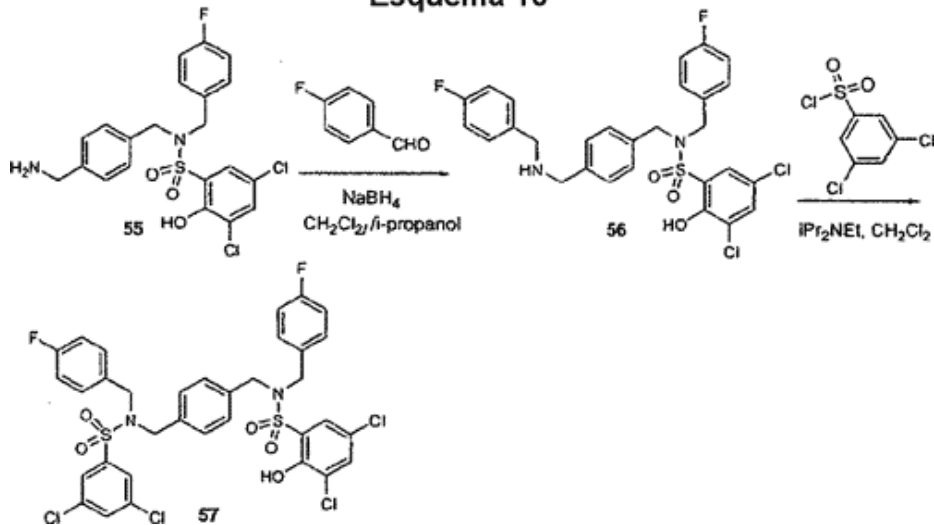
Esquema 8



## Esquema 9

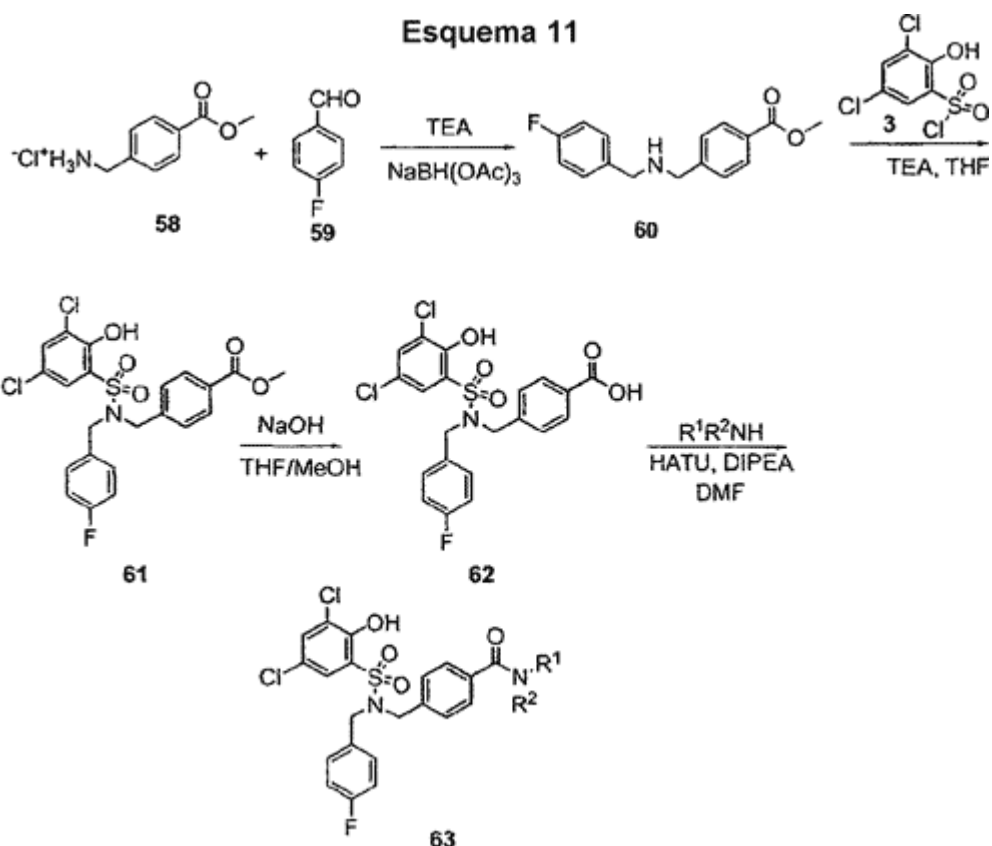


## Esquema 10



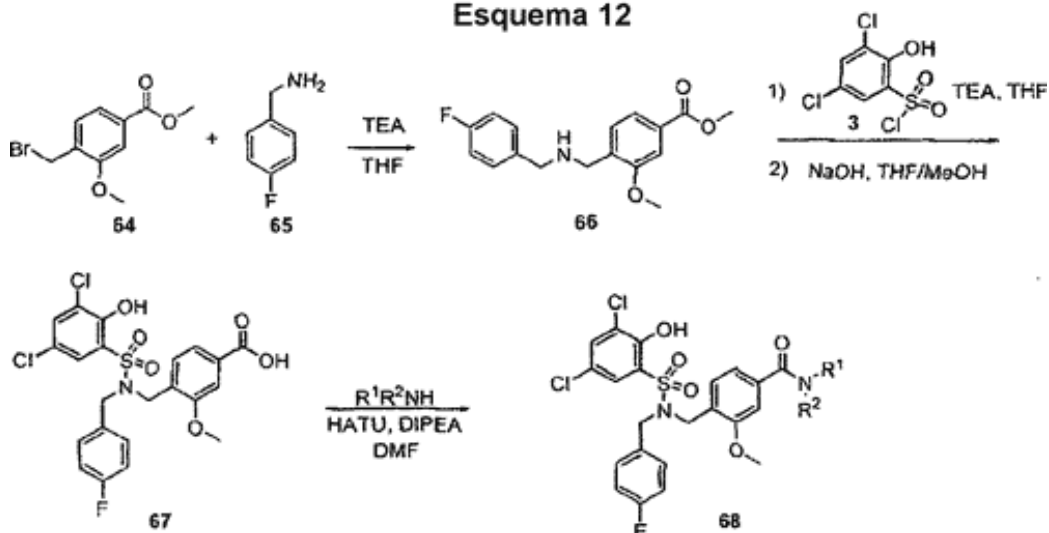
5 Se prepararon análogos de la amida 63 usando la ruta sintética que se esboza en el esquema 11. La alquilación reductora de amina 58 con el aldehído 59 tuvo lugar en presencia de trietilamina y triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar la amina secundaria 60. La sulfonilación del compuesto 60 con el derivado de cloruro de fenilsulfonilo 3 proporcionó la sulfonamida 61. La hidrólisis del resto éster de 61 en condiciones básicas proporcionó el ácido 62, que se acopló posteriormente a varias aminas en condiciones estándar (HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio) en presencia de base de Hunig para proporcionar los análogos de la amida 63.

## Esquema 11

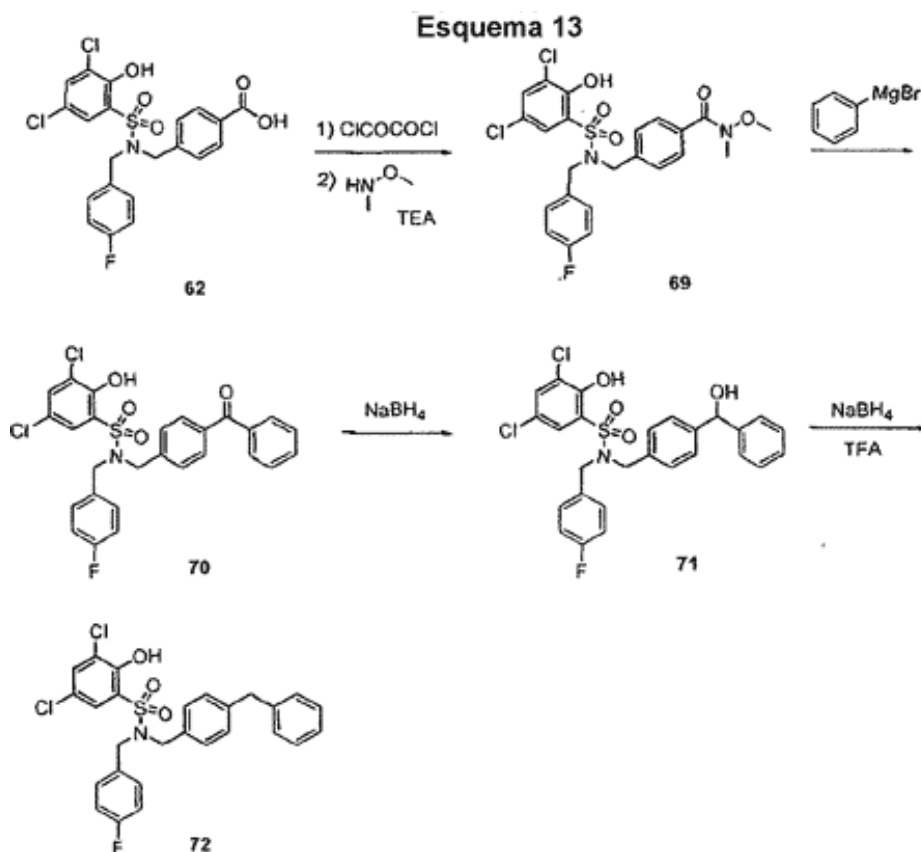


De forma análoga, se obtuvieron análogos a un sustituyente en la benzamida usando una química detallada en el esquema 12. El derivado de bromuro de bencilo 64 se acopló con la 4-fluorofenilmetanamina (65) y trietilamina para proporcionar la amina secundaria 66. La sulfonilación del compuesto 66 con el derivado de cloruro de sulfonilo 3, seguido de hidrólisis promovida por base dio el ácido 67. El acoplamiento de 67 con varias aminas proporcionó análogos de la amida 68.

## Esquema 12

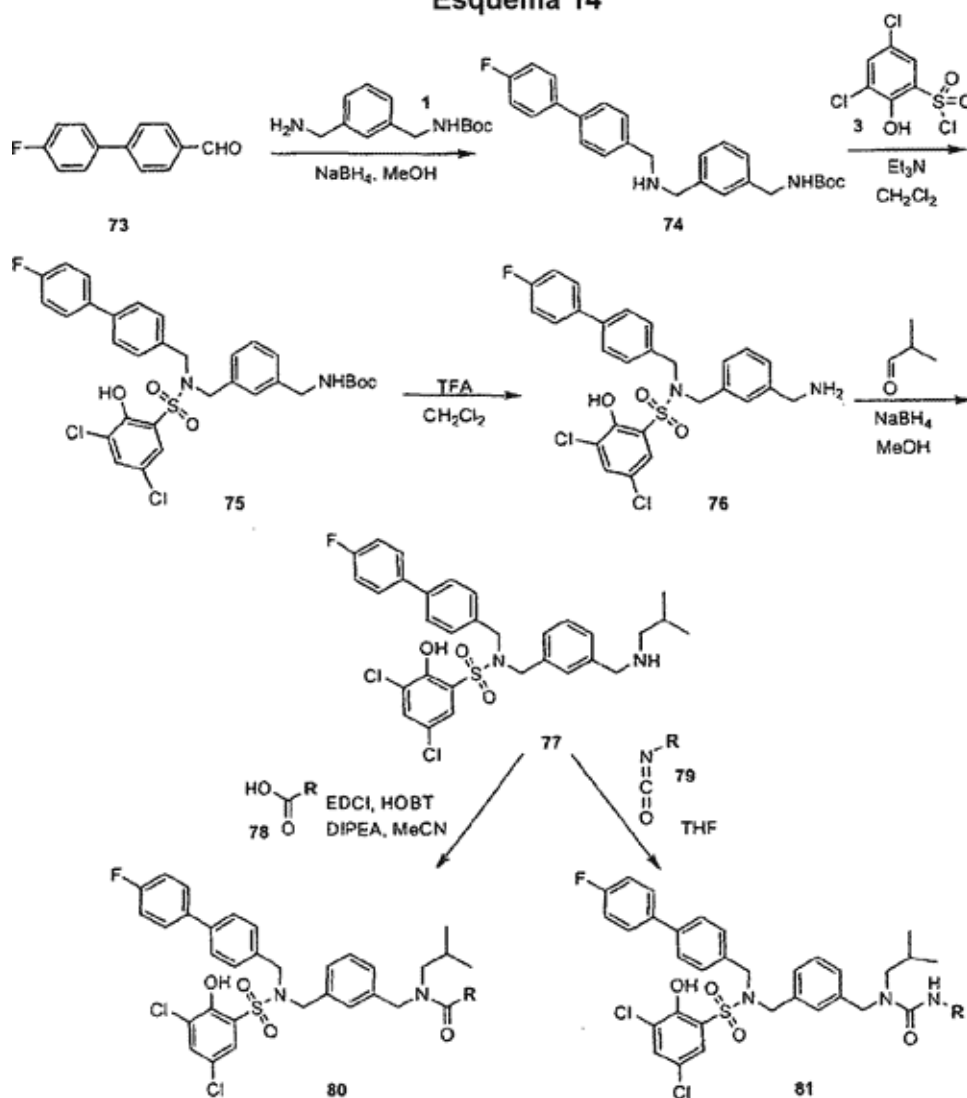


El derivado de benzofenona 70 se preparó usando una química que se esboza en el esquema 13, la amida de Weinreb 69, obtenida a través de acoplamiento del cloruro de ácido del correspondiente producto intermedio de ácido 62 con N,O-dimetilhidroxilamina, se trató con bromuro de fenilmagnesio para proporcionar 70. La reducción posterior del compuesto 70 con borohidruro de sodio proporcionó el alcohol 71, que se redujo adicionalmente en presencia de ácido trifluoroacético para dar el derivado de difenilmetano 72.



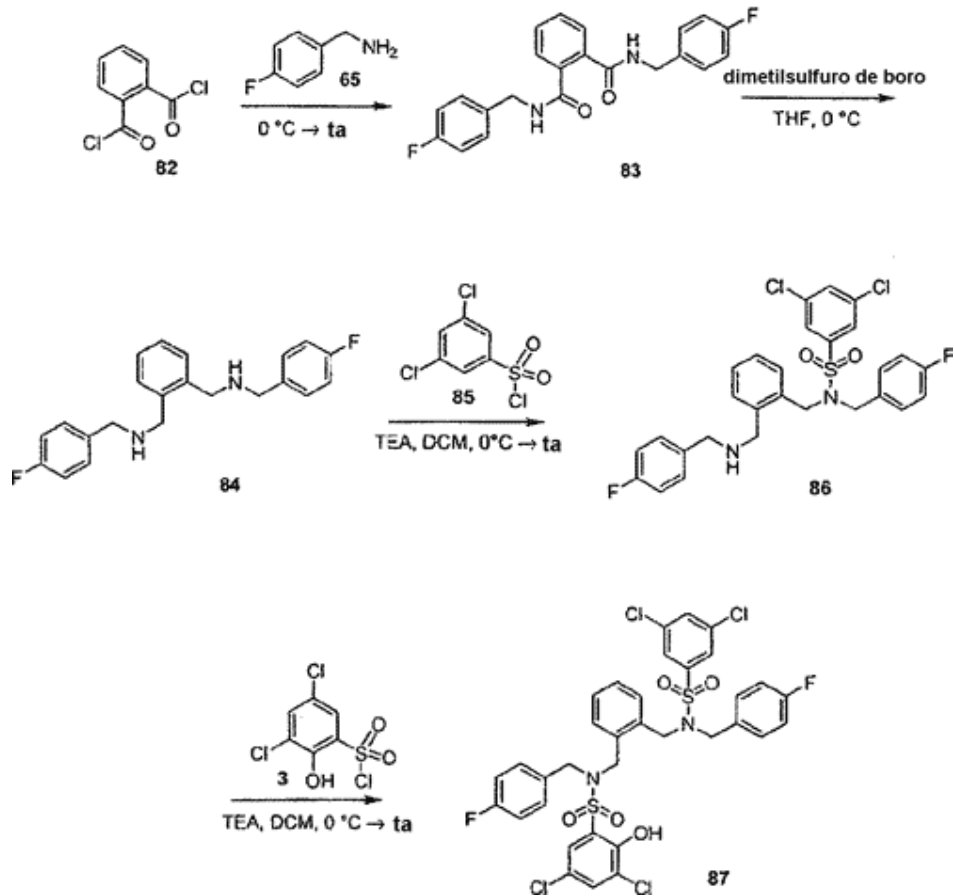
Los análogos de amida y urea 80 y 81 se prepararon usando las rutas sintéticas que se esbozan en el esquema 14. La aminación reductora de 4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (73, Zhang, T. Y. y Allen, M. J. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 5.813) con el producto intermedio de bencilamina 1 proporcionó la amina secundaria 74. La sulfonilación de 74 usando las condiciones que se describen previamente dio el compuesto 75. La eliminación de la protección Boc de 75 en condiciones ácidas proporcionó el derivado de bencilamina 76, que experimentó una alquilación reductora suave con isobutiraldehído para proporcionar 77. El tratamiento de la amina 77 con los ácidos carboxílicos 78 en presencia de EDCI (clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida) y HOBT (1-hidroxibenzotriazol) dio las correspondientes amidas 80. Como alternativa, el acoplamiento del compuesto 77 con los isocianatos 79 proporcionó las correspondientes ureas 81.

## Esquema 14



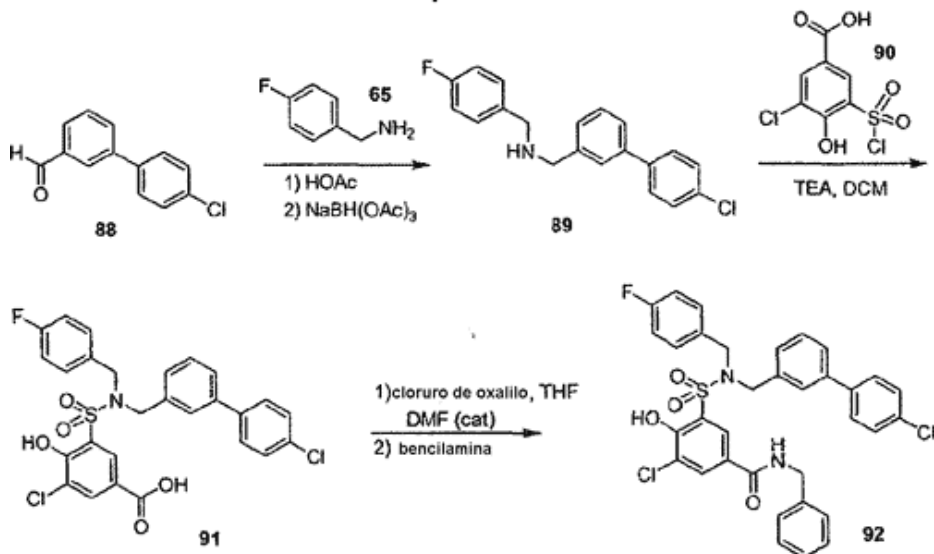
5 Los análogos de bis-sulfonamida 87 se prepararon usando una química detallada en el esquema 15. El tratamiento de dicloruro de ftaloilo (82) con un exceso de 4-fluorofenilmetanamina (65) proporcionó la diamida 83. La reducción exhaustiva de 83 con dimetilsulfuro de boro dio la diamina 84. La sulfonilación del compuesto 84 con 3,5-diclorobencen-1-cloruro de sulfonilo (85) dio 86, que se sulfoniló adicionalmente con el compuesto 3 para proporcionar 87.

Esquema 15



El derivado de clorobifenilo 92 se preparó usando la química que se esboza en el esquema 16. La aminación reductora de aldehído 88 con 4-fluorofenilmetanamina (65) proporcionó la amina secundaria 89. La sulfonilación del producto intermedio 89 con el derivado de cloruro de sulfonilo 90 y trietilamina proporcionó el derivado de ácido benzoico 91. El acoplamiento del cloruro de ácido que se obtiene a partir del compuesto 91 con benzilamina proporcionó la amida 92.

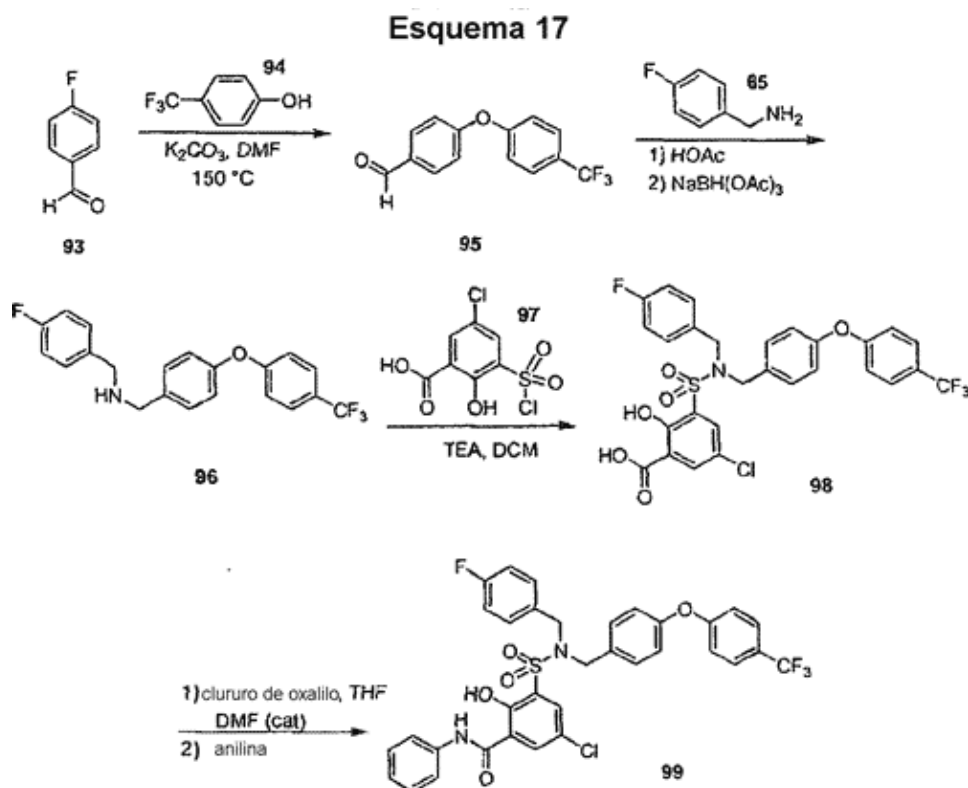
Esquema 16



De forma análoga, el análogo de biaril-éter 99 se preparó usando la química que se esboza en el esquema 17. El tratamiento de 4-fluorobenzaldehído (93) con 4-(trifluorometil)fenol (94) en presencia de carbonato de potasio y DMF a temperatura elevada dio el biaril-éter 95. La aminación reductora del producto intermedio de benzaldehído 95

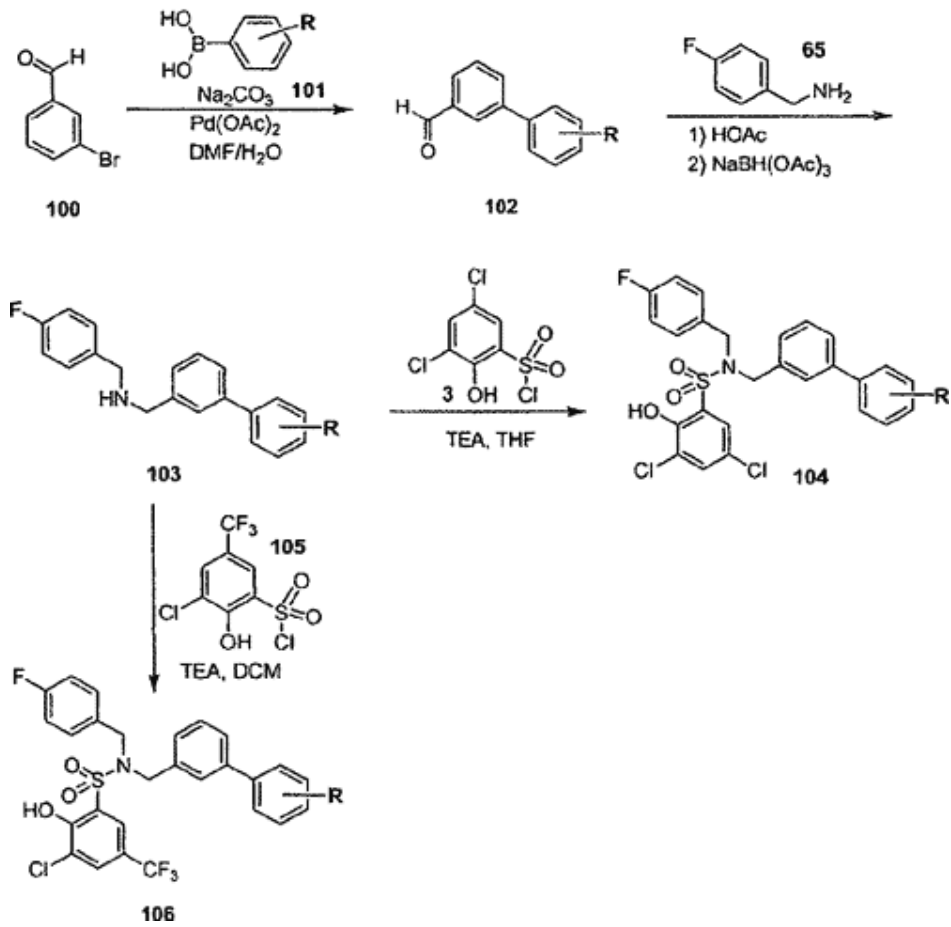


con 4-fluorofenilmetanamina (65) proporcionó la amina secundaria 96. La sulfonilación del producto intermedio 96 con el derivado de cloruro de sulfonilo 97 en presencia de trietilamina proporcionó el derivado de ácido benzoico 98. El acoplamiento del cloruro de ácido que se obtiene a partir del 98 con anilina dio la amida 99.

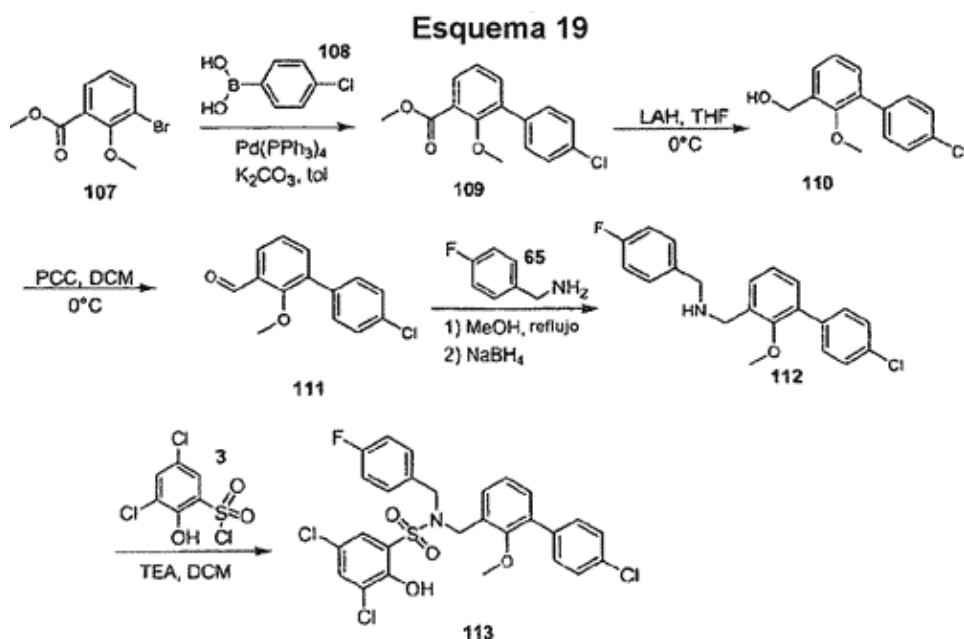


- 5 Los análogos de bifenilo sustituidos 104 y 106 se prepararon usando la química que se esboza en el esquema 18. El tratamiento de 3-bromobenzaldehído (100) con los derivados de ácido borónico 101 en presencia de acetato de paladio (II) y carbonato de sodio dio los compuestos de bifenilo 102. La aminación reductora de los productos intermedios de benzaldehído 102 con 4-fluorofenilmetanamina (65) proporcionó la amina secundaria 103. La sulfonilación del producto intermedio 103 con el derivado de cloruro de sulfonilo 3 proporcionó el fenol 104. Como alternativa, la sulfonilación del compuesto 103 con el cloruro de sulfonilo 105 proporcionó el análogo de fenol 106.
- 10

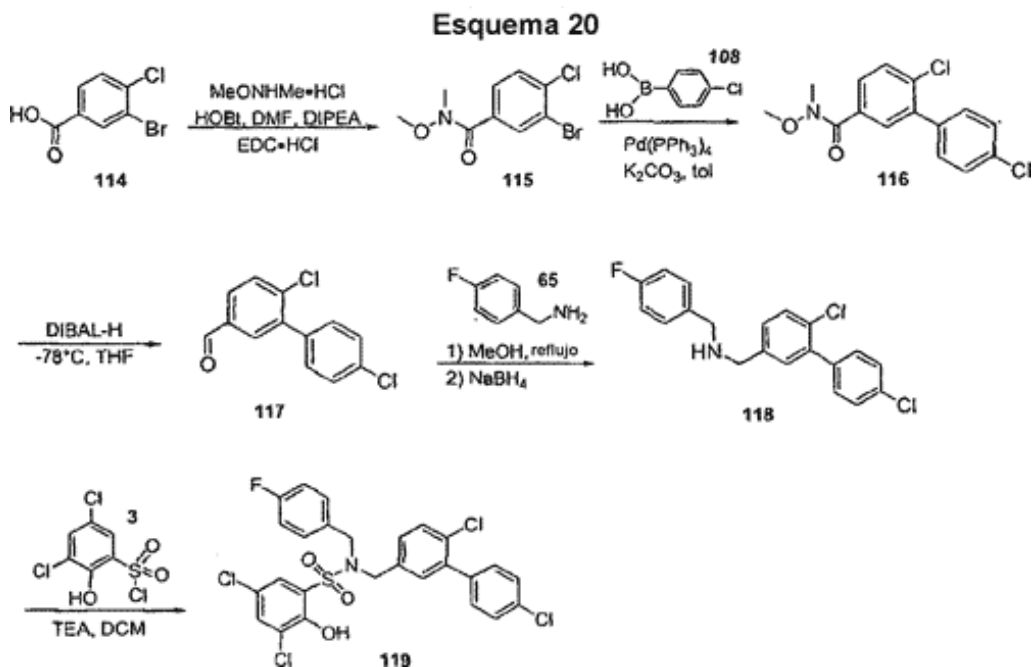
## Esquema 18



De forma análoga, el análogo de bifenilo sustituido 113 se preparó usando la química que se esboza en el esquema 19. El acoplamiento de 3-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (107) con ácido 4-clorofenilborónico (108) en presencia de acetato de paladio (II) y carbonato de potasio dio el compuesto de bifenilo 109. La reducción del resto éster de 109 con hidruro de litio y aluminio a baja temperatura, seguido de la oxidación del producto intermedio bencilalcohol 110 con clorocromato de piridinio proporcionó el aldehído 111. La aminación reductora del producto intermedio de benzaldehído 111 con 4-fluorofenil-metanamina (65) proporcionó la amina secundaria 112. La sulfonilación del producto intermedio 112 con el cloruro de sulfonilo 3, usando condiciones previamente descritas, proporcionó el fenol 113.

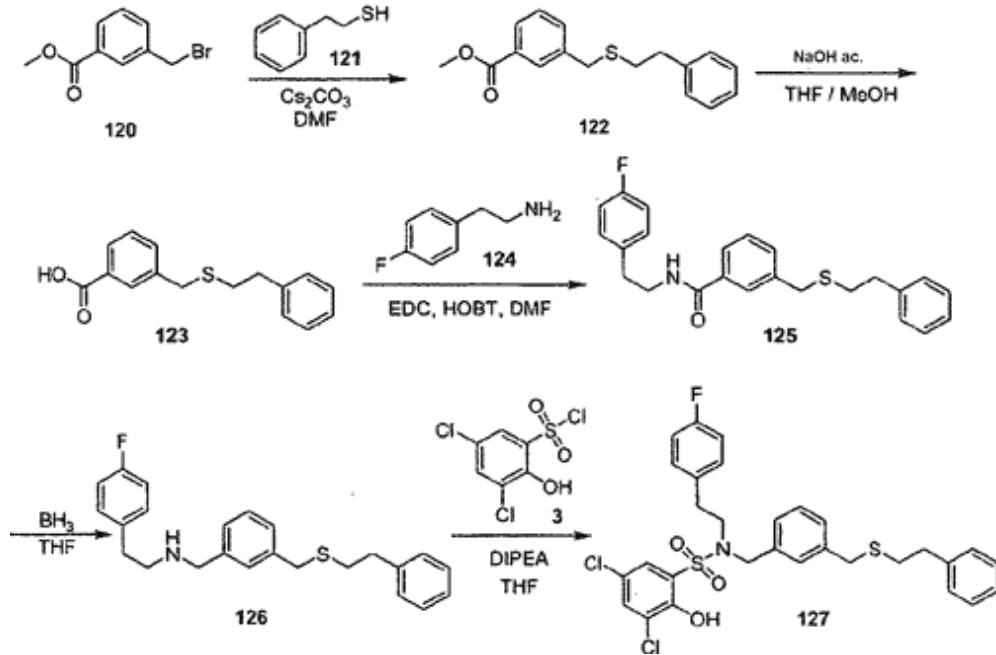


5 El análogo de bifenilo 119 relacionado se preparó usando la química que se esboza en el esquema 20, se acopló ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (114) a N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de EDCI, HOBT y base de Hunig para proporcionar la amida de Weinreb 115. El acoplamiento del producto intermedio 115 con ácido 4-clorofenilborónico (108) en presencia de acetato de paladio (II) y carbonato de potasio proporcionó el compuesto de bifenilo 116. La reducción de 116 con hidruro de diisobutilaluminio a baja temperatura dio el aldehído 117. La aminación reductora del producto intermedio de benzaldehído 117 con 4-fluorofenilmetanamina (65) proporcionó la amina secundaria 118, que se sulfoniló para dar el fenol 119.



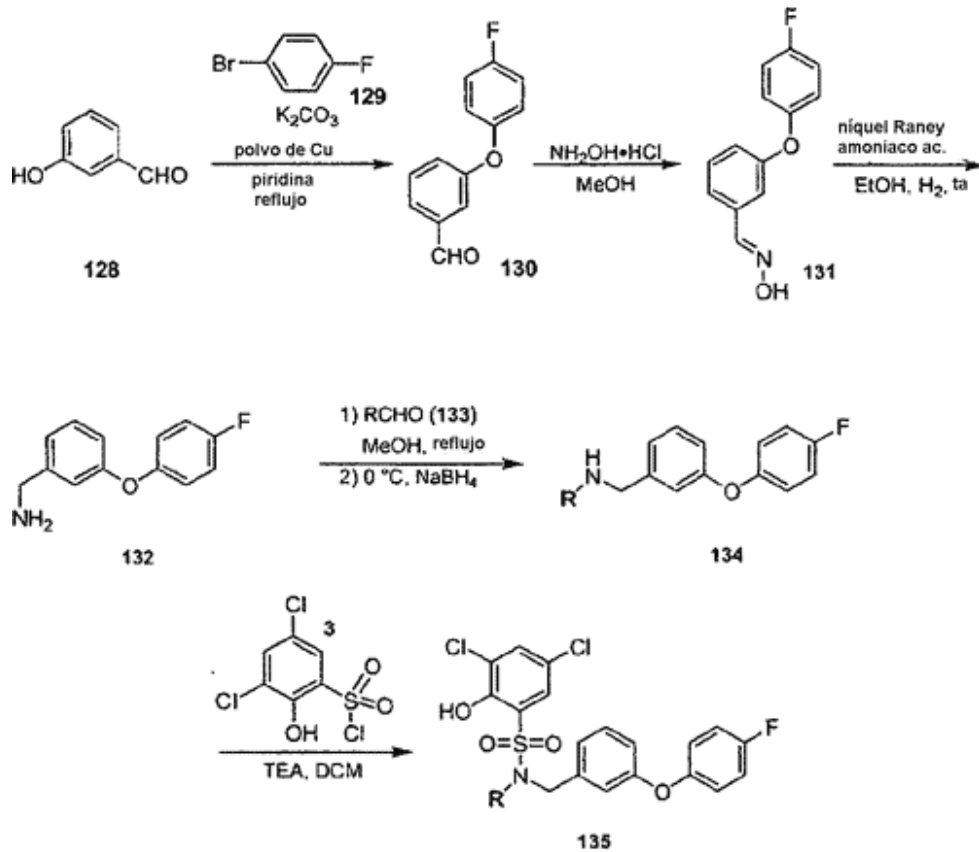
10 El análogo de sulfuro 127 se preparó usando la ruta sintética que se esboza en el esquema 21, se acopló 3-(bromometil)-benzoato de metilo (120) a 2-feniletanotiol (121) en presencia de carbonato de cesio y DMF para dar el tioéter 122. La hidrólisis del resto éster de 122 en condiciones básicas proporcionó el ácido 123, que se acopló directamente a la 2-(4-fluorofenil)etanamina (124). La reducción del producto intermedio resultante 125 con borano proporcionó la amina secundaria 126, que se sulfoniló con 3, usando las condiciones que se describen previamente.

## Esquema 21



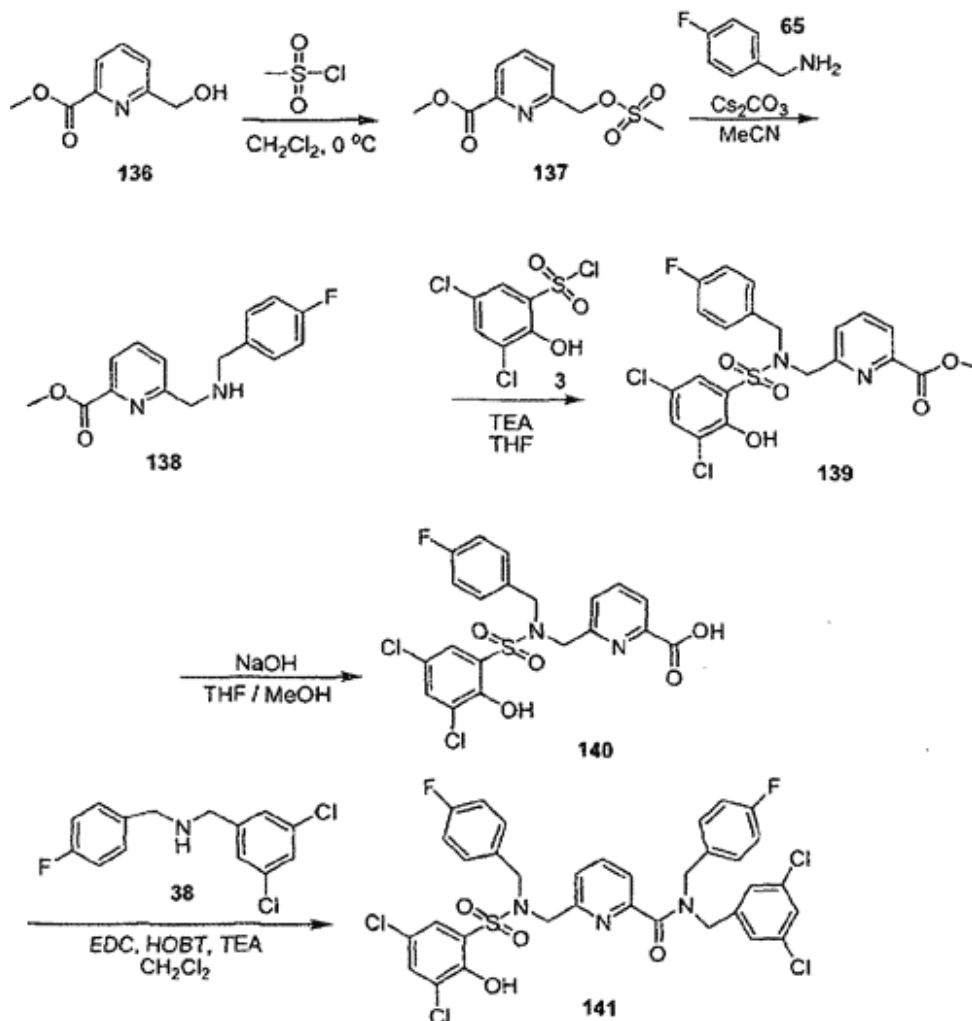
Los análogos de biaril-éter 135 se prepararon usando las rutas sintéticas que se esbozan en el esquema 22, se acopló 3-hidroxi-benzaldehído (128) a 1-bromo-4-fluorobenceno (129) en presencia de polvo de cobre y piridina a temperatura elevada para dar el éter 130. La formación de la oxima 131 con hidroxilamina en metanol seguido de hidrogenación con níquel Raney en amoníaco/etanol acuoso proporcionó el derivado de bencilamina 132. La alquilación reductora de 132 con varios aldehídos 133 dio las aminas secundarias 134, que se sulfonaron con 3, usando las condiciones que se describen previamente.

## Esquema 22



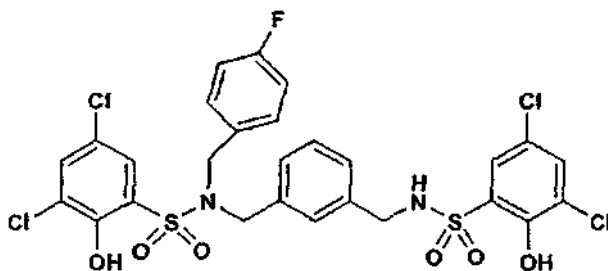
- 5 El análogo basado en piridilo 141 se preparó usando la ruta sintética que se esboza en el esquema 23. El mesitato 137, que se obtiene a partir del 6-(hidroximetil)picolinato de metilo (136, Breschi, M. C. y col J. Med. Chem. 2006, 49, 2.628) se trató con 4-fluorofenilmetanamina (65) en presencia de carbonato de cesio y acetonitrilo para proporcionar la amina 138. La sulfonilación del producto intermedio 138 con el compuesto 3 y trietilamina proporcionó el fenol 139. La hidrólisis del resto éster de 139 en condiciones básicas proporcionó el ácido carboxílico 140, que se acopló a la amina secundaria 38 en condiciones estándar para dar la amida deseada 141.

## Esquema 23

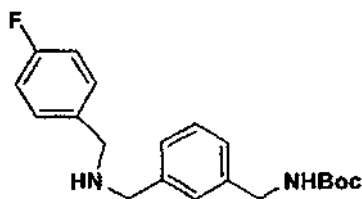
**Ejemplos****Parte experimental**

- 10 Se llevó a cabo una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (230–400 de malla) usando la máquina TELEDYNE ISCO. HPLC preparativa se ejecutó en una columna de 50x500 mm YMC OD S–10 eluyendo con una mezcla de disolvente A y B (partiendo de un 10 % de disolvente B a un 100 % de disolvente B a lo largo de un tiempo de gradiente de 30 minutos; Disolvente A: 10 % de MeOH–90 % de H<sub>2</sub>O–0,1 % de TFA; Disolvente B: 90 % de MeOH–10 % de H<sub>2</sub>O–0,1 % de TFA; caudal 84 ml/min; UV 220 nm). Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se obtuvieron en un espectrómetro de RMN JOEL 500 MHz Eclipse funcionando a 500,16 MHz y 125,77 MHz, respectivamente. Se notificaron desplazamientos químicos como ppm a campo más bajo con respecto a un patrón tetrametilsilano interno. Las abreviaturas de s, a, d, t y m en RMN de <sup>1</sup>H se refieren a singlete ancho, doblete, triplete y multiplete, respectivamente. A menos que se indique otra cosa, los datos de LCMS se obtuvieron usando una columna de 4,6 x 50 mm Chromolith S5 ODS eluyendo con una mezcla de disolvente A y B (partiendo de un 0 % de disolvente B hasta un 100 % de disolvente B a lo largo de un tiempo de gradiente de 4 minutos, y a continuación un 100 % de disolvente B durante 1 minuto; Disolvente A: 10 % de MeOH–90 % de H<sub>2</sub>O–0,1 % de TFA y Disolvente B: 90 % de MeOH–10 % de H<sub>2</sub>O–0,1 % de TFA; detección UV a 220 nm) y los datos de EM se registraron como (M + H)<sup>+</sup>.
- 15
- 20

## EJEMPLO 1



**3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

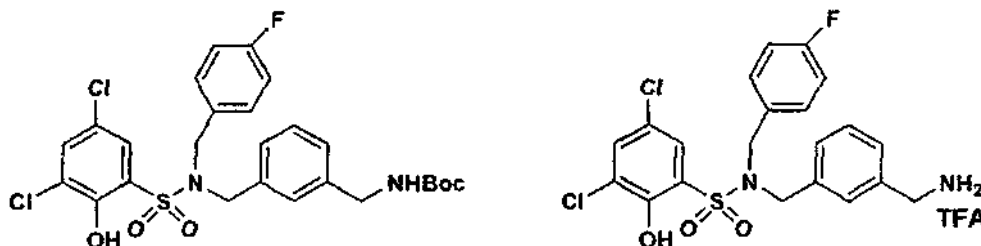


5

**A) 3-((bencilamino)metil)bencilcarbamato de terc-butilo**

A una solución de 3-(aminometil)bencilcarbamato de terc-butilo (500 mg, 2,12 mmol) en MeOH (7 ml) a ta se le añadió 4-fluorobenzaldehído (263 mg, 2,12 mmol). En 5 minutos se le añadió un sólido de triacetoxiborohidruro de sodio (390 mg) a la mezcla anterior y se agitó durante 4 h. Se le añadió triacetoxiborohidruro adicional (200 mg) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 h. Ésta se concentró en su mayoría y el residuo se purificó por HPLC prep para obtener el producto como un material vidrioso de sal de TFA (650 mg, 67 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,71 (s, 1H), 7,29 ~ 7,18 (m, 6H), 6,95 (t,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

10



**B) 3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)bencilcarbamato de terc-butilo y N-(3-(aminometil)bencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

15

A una solución de cloruro de 3,5-dicloro-2-bidroxibencen-1-sulfonilo 3 (186 mg, 0,71 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) a ta se le añadió una solución de sal de TFA de 3-((bencilamino)metil)bencilcarbamato de terc-butilo (325 mg, 0,71 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) con agitación. Después de 1,5 h se le añadieron disolución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a la mezcla de reacción, la capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para obtener el producto en bruto (440 mg) como un material viscoso que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 ~ 7,00 (m, 6H), 6,77 (t,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,69 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H). El producto de acoplamiento en bruto que se obtuvo anteriormente se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) y en este caso se le añadió TFA (1,0 ml) a ta. Se agitó durante 2,5 h, se concentró a vacío, y el residuo se purificó por HPLC prep para obtener el producto como un material vidrioso de sal de TFA (210 mg, de forma global un 51 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,56 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 ~ 7,10 (m, 6H), 6,89 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,02 (s, 2H); EM (ESI):  $(\text{M} + \text{H})^+ = 469,33$ .

20

25

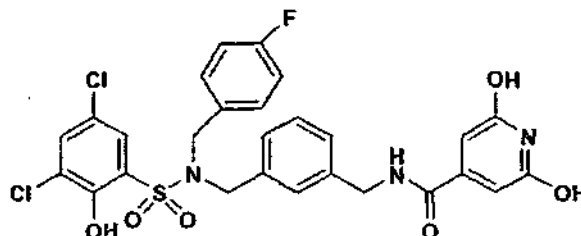
**C) 3,5-dicloro-N-3-((3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

A una disolución de N-(3-(aminometil)bencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (50 mg, 0,11 mmol) en THF (3 ml) y DMF (1 ml) se le añadió TEA (0,03 ml, 0,21 mmol), seguido de cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencen-1-sulfonilo 3 (29 mg, 0,11 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar **6** un sólido de color blanco (13 mg, 18 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,57 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,05 (d,  $J$  =

30

8,8 Hz, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 6,71, (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,97 (s, 2H); EM (ESI), (M - H)<sup>-</sup> = 693,1.

## EJEMPLO 2

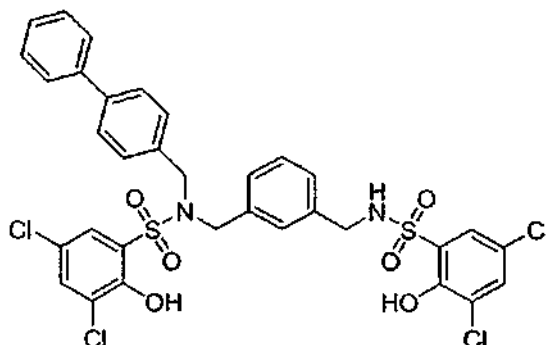


### 5 N-(3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)bencil)-2,6-dihidroxiisonicotinamida

A una solución de ácido citrazínico (60 mg, 0,39 mmol) en DMF (4 ml) a ta se le añadió clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (EDCI.HCl, 90 mg, 0,46 mmol) seguido de HOBt.H<sub>2</sub>O (52 mg) a ta. Después de 5 min. Se le añadieron a la mezcla la base libre de sulfonamida 5 (180 mg, 0,38 mmol) y DMAP (50 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, ésta se concentró en su mayoría a vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto 8 en forma de un sólido de color pardo claro (60 mg, 25 %).

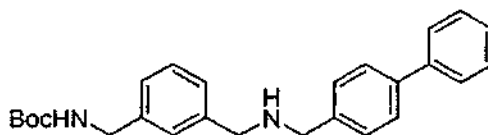
RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,10 ~ 6,99 (m, 6H), 6,81 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,32 (s, 2H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 606,38

## EJEMPLO 3



15

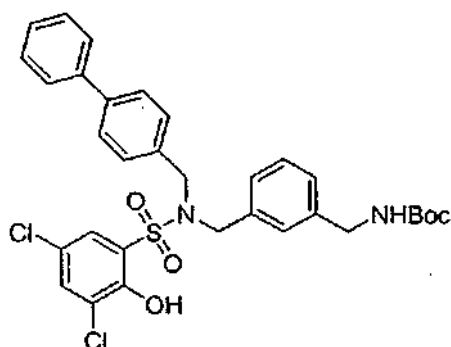
### N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida



### A) 3-((bifenil-4-ilmetilamino)metil)bencilcarbamato de terc-butilo

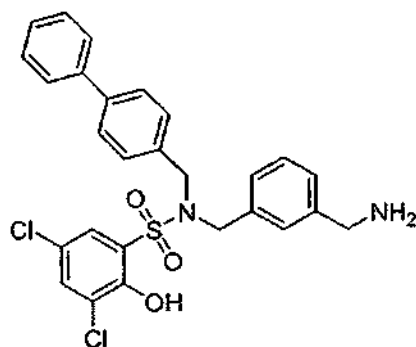
20 Una solución de 3-(aminometil)bencilcarbamato de terc-butilo (3,0 g, 12,7 mmol) y bifenil-4-carbaldehído (2,2 g, 12,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20,0 ml) y DMF (10,0 ml) se agitó a ta durante 40 min y se trató con triacetoxi-borohidruro de sodio (5,12 g, 24,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 3 h y a continuación se concentró. El residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> ac. Saturado y acetato de etilo. La capa de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 20 % de acetato de etilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,6 g, 53 %). es RMN (MeOH-d<sub>4</sub>): δ 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48-7,36 (m, 7H), 4,27 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

25



**B) 3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)bencilcarbamato de terc-butilo**

5 A una solución de 3-((bifenil-4-ilmetilamino)metil)bencilcarbamato de terc-butilo (2,42 g, 6,01 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30,0 ml) se le añadió una solución de cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencen-1-sulfonilo (1,65 g, 6,31 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,0 ml) a temperatura de baño de hielo seguido de Et<sub>3</sub>N (2,5 ml, 18,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de baño de hielo durante 1,5 h y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta el 8 % de acetato de etilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el producto como un sólido de color blanco vidrioso (2,78 g, 72,5 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,18 (s a, 1H), 7,59–7,38 (m, 9H), 7,28–7,21 (m, 4H), 7,06 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).



10

**C) N-(3-(aminometil)bencil)-N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonamida**

15 A una solución de 3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)bencilcarbamato de terc-butilo (2,77 g, 4,41 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a ta se le añadió TFA (6,8 ml, 88,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> ac. La capa de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (2,3 g, 96 %). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,30 (s a, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,29–7,18 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 4,43 (s, 4H), 3,93 (s, 2H), 3,32 (s, 2H).

20

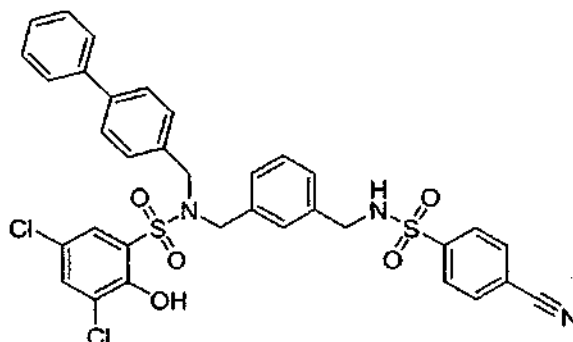
**D) N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó en un procedimiento similar tal como se muestra en el ejemplo 1.

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,58 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,41–7,16 (m, 6H), 7,23 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,96 (s, 2H).



## EJEMPLO 4

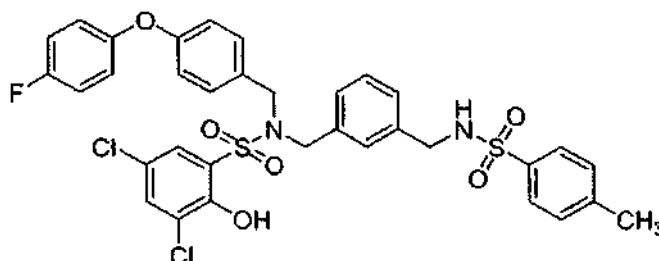


**N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-N-(3-((4-cianofenilsulfonamido)metil)bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

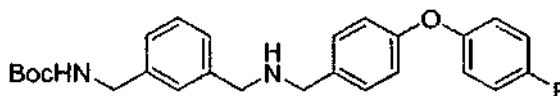
- 5 A una solución de cloruro de 4-cianobencen-1-sulfonilo (26 mg, 0,13 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,07 ml, 0,49 mmol) seguido de N-(3-(aminometil)bencil)-N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonamida (65 mg, 0,12 mmol) a ta en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 56 %).

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,78 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,72 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,57 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,23 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,02 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,95 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,91 (s, 2H).

## EJEMPLO 5

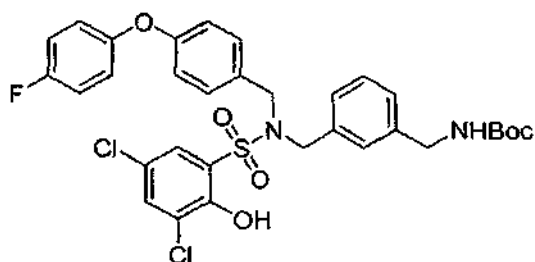


- 15 **3,5-dicloro-N-(4-(4-fluorofenoxi)bencil)-2-hidroxi-N-(3-((4-metilfenilsulfonamido)metil)bencil)-bencenosulfonamida**



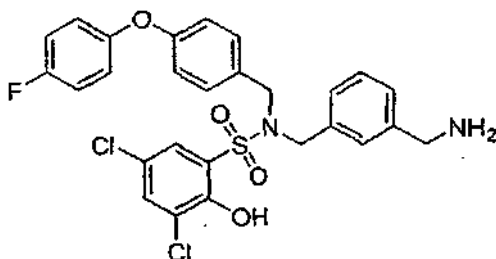
**A) 3-((4-(4-fluorofenoxi)bencilamino)metil)bencilcarbamato de terc-butilo**

- 20 Una solución de 3-(aminometil)bencilcarbamato de terc-butilo (0,70 g, 2,94 mmol) y 4-(4-fluorofenoxi)benzaldehído (0,6 g, 2,78 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 40 min, y a continuación se trató con triacetoxihidrobórato de sodio (1,24 g, 5,83 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada y acetato de etilo. La capa orgánica (disolución transparente) se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y acetato de etilo. La solución se cargó en un cartucho de muestras sólidas, se secó a vacío. La muestra se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice. La elución con un 0-30 % de acetato de etilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dio el producto deseado en forma de un aceite viscoso (0,73 g, 59 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,33-7,28 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 5H), 7,13 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,76 (s, 4H), 1,39 (s, 9H); EM (ESI):  $(\text{M} + \text{H})^+ = 437,3$ .
- 25



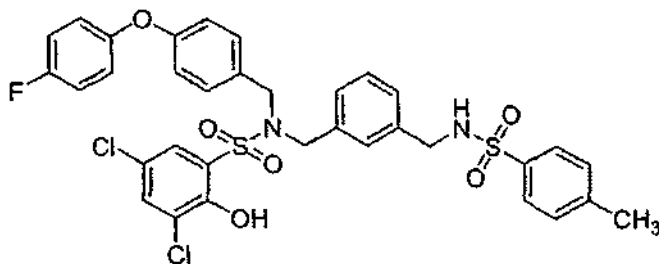
**B) 3-((3,5-dicloro-N-(4-(4-fluorofenoxi)benzil)-2-hidroxiifenilsulfonamido)metil)benzilcarbamato de terc-butilo**

5 A una solución de 3-((4-(4-fluorofenoxi)benzilamino)metil)benzilcarbamato de terc-butilo (0,72 g, 1,64 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) se le añadió cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencen-1-sulfonilo (0,45 g, 1,72 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,68 ml, 4,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo y disolución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, HCl 1 N y salmuera y se concentró después de secarse sobre  $\text{MgSO}_4$  para dar un sólido viscoso (0,99 g, 82 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,10 (s a, 1H), 7,52 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,28–7,17 (m, 1H), 7,14–6,90 (m, 9H), 6,85 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 4,36 (m, 4H), 4,23 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); EM (ESI):  $(\text{M} + \text{H})^+ = 605,2$ .



**C) N-(3-(aminometil)benzil)-3,5-dicloro-N-(4-(4-fluorofenoxi)benzil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida**

15 A una solución de 3-((3,5-dicloro-N-(4-(4-fluorofenoxi)benzil)-2-hidroxiifenilsulfonamido)metil)-benzilcarbamato de terc-butilo (0,98 g, 1,48 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) se le añadió TFA (2,28 ml, 29,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada. La capa orgánica (disolución transparente) se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar un sólido de color blanco (0,65 g, 70 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,50 (s a, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,2,9 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,26–7,21 (m, 4H), 7,12–7,08 (m, 3H), 6,97–6,94 (m, 2H), 6,80 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,94 (s, 2H); EM (ESI):  $(\text{M} + \text{H})^+ = 561,1$ .

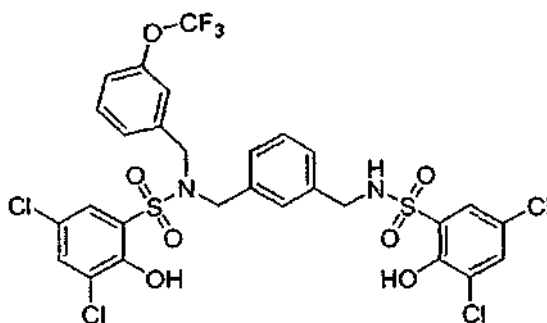


**D) 3,5-dicloro-N-(4-(4-fluorofenoxi)benzil)-2-hidroxi-N-(3-((4-metilfenilsulfonamido)metil)benzil)-bencenosulfonamida**

25 A una suspensión de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (25 mg, 0,13 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se le añadieron  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,10 ml, 0,75 mmol) y N-(3-(aminometil)benzil)-3,5-dicloro-N-(4-(4-fluorofenoxi)benzil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida (70 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se concentró y se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar un sólido de color blanco (52 mg, 58 %).

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  7,59–7,56 (m, 3H), 7,51(d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,05–6,80 (m, 10H), 6,90 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,30 (s, 3H); EM (ESI):  $(\text{M} - \text{H}) = 712,9$ .

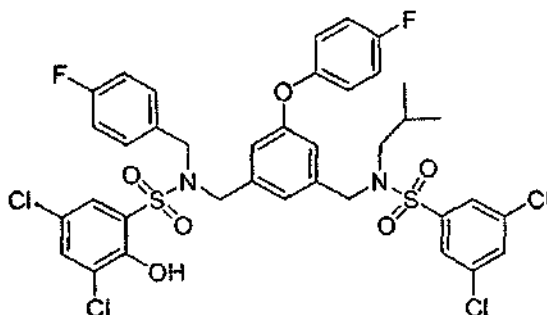
**EJEMPLO 6**



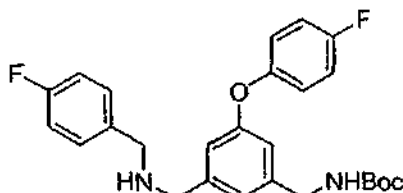
**3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxiifenilsulfonamido)metil)encil)-2-hidroxi-N-(3-(trifluorometoxi)encil)bencenosulfonamida**

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,65 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,29 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,15–6,97 (m, 5H), 6,85 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,00 (s, 2H); EM (ESI):  $\text{M} - \text{H}^- = 778,1$ .

#### EJEMPLO 7



**3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-N-isobutilpencil)sulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)encil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida**

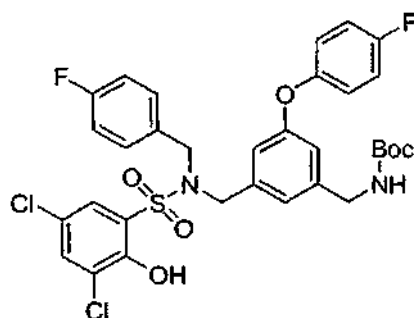


10

#### A) 3-((4-fluorobencilamino)metil)-5-(4-fluorofenoxi)encilcarbamato de terc-butilo

15 A una solución de 3-(aminometil)-5-(4-fluorofenoxi)encilcarbamato de terc-butilo (1,37 g, 3,96 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) y 2-propanol (15 ml) se le añadió 4-fluorobenzaldehído (0,42 ml, 3,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta, en una atmósfera de nitrógeno durante 40 min, y a continuación se trató con triacetoxihidrobórato de sodio (1,76 g, 8,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada y acetato de etilo. La capa orgánica (disolución transparente) se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El filtrado se concentró. La muestra se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elución con un 0–35 % de acetato de etilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dio el producto en forma de un aceite viscoso (1,2 g, 67 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,35–7,32 (m, 2H), 7,13–6,99 (m, 7H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,44 (s, 9H); EM (ESI):  $(\text{M} - \text{H}) = 513,1$ .

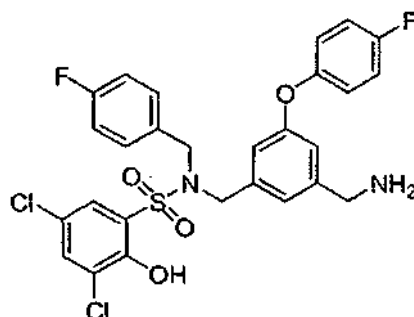
20



**B) 3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)-bencilcarbamato de terc-butilo**

5 A una solución de 3-((4-fluorobencilamino)metil)-5-(4-fluorofenoxi)bencilcarbamato de terc-butilo (0,72 g, 1,58 mmol) en THF (15 ml) se le añadieron cloruro de 3,5-dicloro-2-bidroxibencenosulfonilo (0,41 g, 1,58 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,66 ml, 4,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se concentró. La muestra se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elución con de un 0 a un 35 % de acetato de etilo en diclorometano dio el producto en forma de un sólido de color blanco (0,65 g, 61 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,01 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,15–7,06 (m, 4H), 7,01–6,92 (m, 4H), 6,76 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,21 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H); EM (ESI): (M - H)<sup>-</sup> = 677,1.

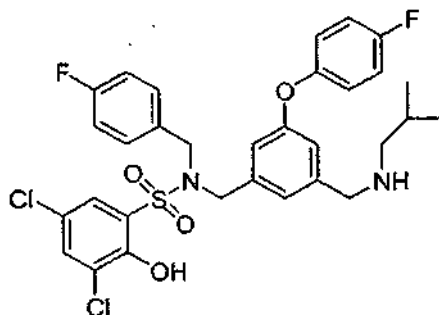
10



**C) N-(3-(aminometil)-5-(4-fluorofenoxi)bencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

15 A una solución de 3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)bencilcarbamato de terc-butilo (0,65 g, 0,96 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) se le añadió TFA (1,10 ml, 14,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y Al residuo se le añadió una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar un sólido de color blanco (0,53 g, 96 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,49 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,21–7,09 (m, 4H), 6,99–6,90 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,93 (s, 2H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 579,0.

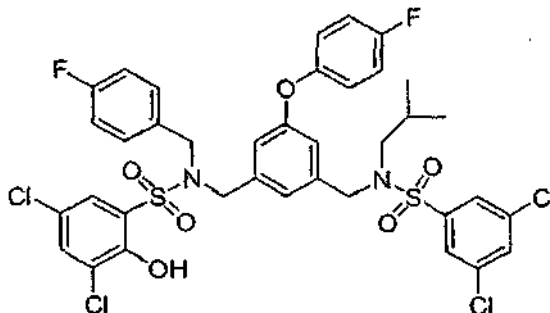
20



**D) 3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-((isobutilamino)metil)bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

25 A una suspensión de N-(3-(aminometil)-5-(4-fluorofenoxi)bencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (0,53 g, 0,92 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) y 2-propanol (7 ml) se le añadió iso-butiraldehído (0,09 ml, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 40 min. La mezcla de reacción se volvió una disolución transparente después de la adición de aldehído. A la mezcla se le añadió

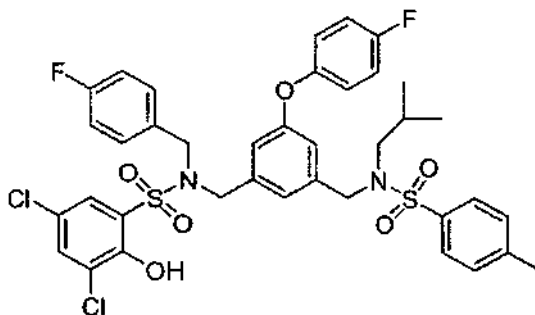
5 triacetoxihidrobórato de sodio (0,41 g, 1,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y acetato de etilo. La capa orgánica (disolución transparente) se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se concentró para dar un sólido de color amarillo claro (0,5 g, 69 %). La muestra analítica pura se obtuvo por purificación de HPLC de preparación. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,57 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 2H), 7,07–7,02 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,90–6,80 (m, 5H), 6,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,73 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,90 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 6H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 635,0.



10 **E) 3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-N-isobutilfenilsulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

15 A una solución de cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo (27,0 mg, 0,11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se le añadió 3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-((isobutilamino)metil)bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (70 mg, 0,11 mmol, 80 % de pureza), seguido de la adición de Et<sub>3</sub>N (0,09 ml, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. La capa orgánica se concentró. Al residuo se le añadió NaOH 1 N/MeOH/THF. La mezcla resultante se dejó durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar un sólido de color blanco (35 mg, 38 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,67–7,63 (m, 4H), 7,57 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,14–7,04 (m, 4H), 6,91 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87–6,83 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,91 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,65 (m, 1H), 0,74 (d, J = 6,4 Hz, 6H); EM (ESI): (M - H)<sup>-</sup> = 843,0.

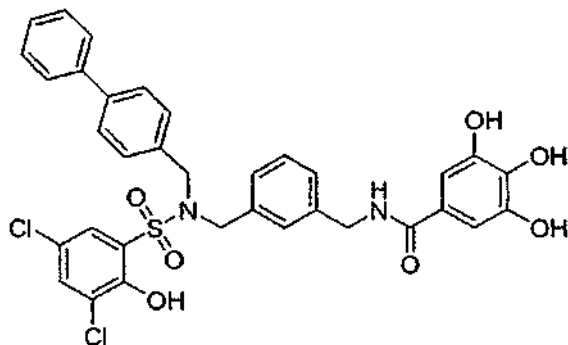
**EJEMPLO 8**



25 **3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-((N-isobutil-4-metilfenilsulfonamido)metil)-bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

RMN de <sup>1</sup>H (MeOD-d<sub>4</sub>): β 7,65–7,63 (m, 3H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13–7,04 (m, 4H), 6,93–6,83 (m, 4H), 6,67 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,80 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,56 (m, 1H), 0,70 (d, J = 6,8 Hz, 6H); EM (ESI): (M - H)<sup>-</sup> = 787,2.

## EJEMPLO 9

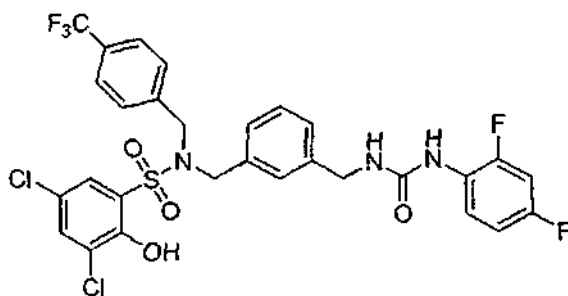


**N-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)bencil)-3,4,5-trihidroxi-benzamida**

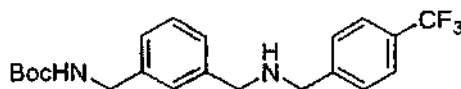
5 A una disolución de ácido 3,4,5-trihidroxi benzoico (23 mg, 0,14 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron EDCI.HCl (31 mg, 0,16 mmol) y HOBt.H<sub>2</sub>O (19 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, y a continuación se trató con N,N-diisopropiletamina (0,1 ml) y N-(3-(aminometil)bencil)-N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-bencenosulfonamida (65 mg, 0,12 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 18 h. Se concentró a vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 41 %). RMN de <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>): δ 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36-7,16 (m, 5H), 7,14,-6,97 (m, 5H), 6,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 4,38 (s, 4H), 4,36 (s, 2H).

10

## EJEMPLO 10



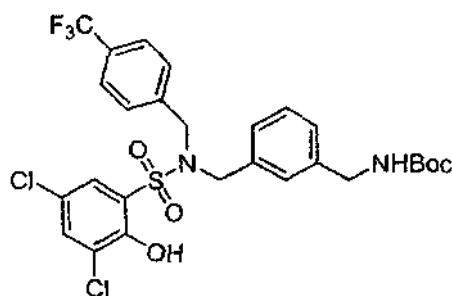
15 **3,5-dicloro-N-(3-((3-(2,4-difluorofenil)ureido)metil)bencil)-2-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)bencenosulfonamida**



**A) 3-((4-(trifluorometil)bencilamino)metil)bencilcarbamato de terc-butilo**

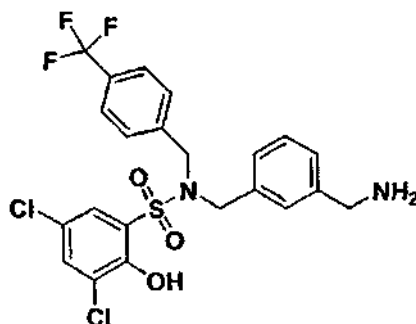
20 A una solución de 3-(aminometil)bencilcarbamato de terc-butilo (0,80 g, 3,39 mmol) en metanol (0,11 g, 3,39 mmol) se le añadió 4-(trifluorometil)benzaldehído (0,45 ml, 3,39 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,08 g, 5,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 h. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de HCl 1 N y la mezcla se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un aceite. La muestra se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice. La elución con diclorometano hasta un 30 % de acetato de etilo en diclorometano dio un aceite incoloro (0,64 g, 47 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33-7,22 (m, 4H), 4,34 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,48 (s, 9H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 395,4.

25



**B) 3-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)benzil)fenilsulfonamido)metil)benzilcarbamato de terc-butilo**

5 A una solución de 3-((4-(trifluorometil)benzilamino)metil)benzilcarbamato de terc-butilo (0,19 g, 0,48 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se le añadieron una disolución de trietilamina (0,20 ml, 1,45 mmol) y cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxi-bencen-1-sulfonilo (0,13 g, 0,48 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  saturado y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se cargó en el cartucho de muestras sólidas. La muestra se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice. La elución con diclorometano hasta un 15 % de acetato de etilo en diclorometano dio un sólido gomoso incoloro (0,17 g, 56 %). RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,98 (s a, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,49 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 7,21–7,15 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); EM (ESI):  $(M + H)^+ = 563,07$ .



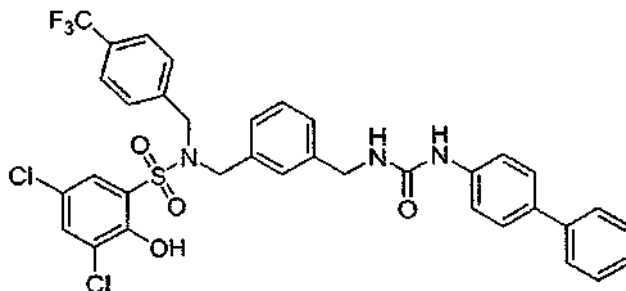
**C) N-(3-(aminometil)benzil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-(trifluoroxnetil)benzil)benzenosulfonamida**

15 A una solución de 3-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)benzil)fenilsulfonamido)metil)-benzilcarbamato de terc-butilo (0,4 g, 0,65 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se le añadió TFA (1,49 ml, 19,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre  $\text{NaHCO}_3$  saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a vacío para dar un sólido de color amarillo claro (0,32 g, 86 %). RMN de  $^1\text{H}$  (DMF- $d_7$ ):  $\delta$  7,52 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,48 (m, 2H), 7,2–7,0 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,25 (m, 2H); EM (ESI):  $(M + H)^+ = 519,11$ .

**D) 3,5-dicloro-N-(3-((3-(2,4-difluorofenil)ureido)metil)benzil)-2-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)benzil)-benzenosulfonamida**

25 A una solución de N-(3-(aminometil)benzil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)benzil)benzenosulfonamida (40 mg, 0,08 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió isocianato de 2,4-difluorofenilo (10,0 ml, 0,09 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar un sólido de color blanco (30 mg, 57 %). RMN de  $^1\text{H}$  (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,59 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,44 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,39–7,37 (m, 4H), 7,31 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,24 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,19 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,23 (s, 2H); EM (ESI):  $(M + H)^+ = 714,2$ .

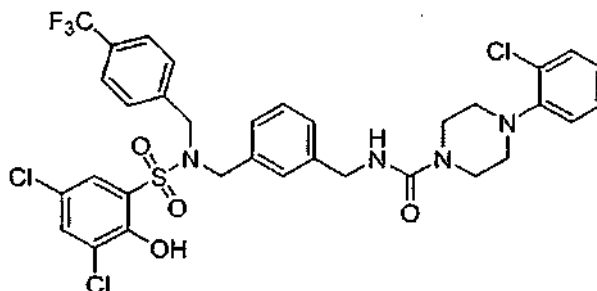
## EJEMPLO 11



**N-(3-((3-bifenil-4-ilureido)metil)encil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)encil)bencenosulfonamida**

- 5 A una solución de N-(3-(aminometil)encil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)encil)bencenosulfonamida (60 mg, 0,12 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió isocianato de 4-bifenilo (23,7 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró y se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar un sólido de color blanco (50 mg, 60 %).
- 10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,85 (m, 1H), 7,58 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,23 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,07 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,90–6,80 (m, 2H), 6,79–6,77 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,20 (s, 2H); EM (ESI):  $(\text{M} + \text{H})^+ = 674,14$ .

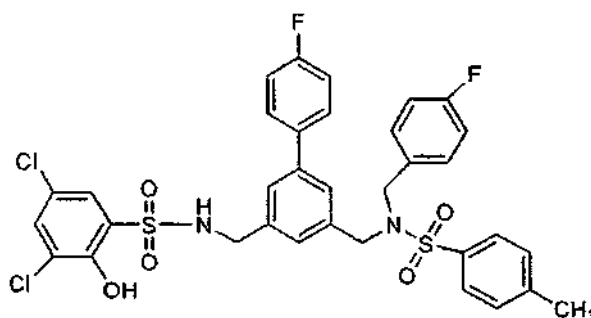
## EJEMPLO 12



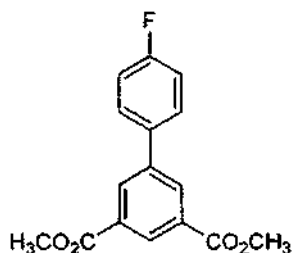
- 15 **4-(2-clorofenil)-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)encil)encil)fenilsulfonannido)metil)-encil)piperazina-1-carboxamida**

- A una solución de N-(3-(aminometil)encil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)encil)bencenosulfonamida (60 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,46 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (20,6 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno, a continuación se le añadió monoclóhidrato de 1-(2-clorofenil)piperazina (29,6 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar un sólido de color blanco (54 mg, 62 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{MeOD}-d_4$ ):  $\delta$  7,57 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (m, 4H), 6,92 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,50 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H), 2,93 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H); EM (ESI):  $(\text{M} + \text{H})^+ = 743,2$ .

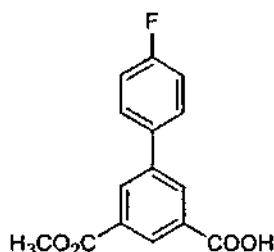
## EJEMPLO 13





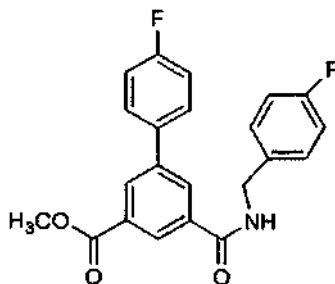
**3,5-dicloro-N-((4'-fluoro-5-((N-(4-fluorobencil)-4-metilfenilsulfonamido)metil)bifenil-3-il)metil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida****A) 4'-fluorobifenil-3,5-dicarboxilato de dimetilo**

- 5 Una mezcla de 5-bromoisoftalato de dimetilo (5,47 g, 20,03 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (4,20 g, 30,0 mmol) y carbonato de cesio (9 g, 27,6 mmol) en dioxano (60 ml) se purgó con gas Ar durante unos minutos, a la mezcla se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1 g, 0,865 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. A la mañana siguiente, se le añadió catalizador de Pd adicional (~ 300 mg), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 7 h adicionales. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc y agua y se filtró el material insoluble. La capa de EtOAc se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró a vacío y el sólido residual se mezcló con éter. El sólido insoluble se filtró y el filtrado se concentró. Al residuo se le añadió éter, el sólido insoluble se filtró (este sólido era en su mayoría ácido borónico) y la disolución filtrada se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> que proporcionó una mezcla de producto deseado y 5-bromoisoftalato de dimetilo (3,4 g). Esta mezcla se llevó a cabo en la misma reacción de acoplamiento de nuevo repitiendo el mismo procedimiento excepto en que ésta se calentó a 77 °C durante 16 h. El sólido se filtró, se lavó con EtOAc, y la disolución filtrada se lavó con agua, se secó, se concentró, y el residuo se pasó a través de una columna ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con 3:1/Hex: EtOAc, que proporcionó el producto deseado (3,0 g, 10,41 mmol, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 6H).

**B) ácido 4'-fluoro-5-(metoxicarbonil)bifenil-3-carboxílico**

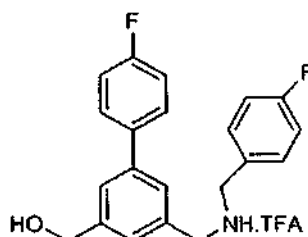
- 25 Una mezcla de 4'-fluorobifenil-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,0 g, 3,47 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (480 mg, 5,71 mmol) en THF (10 ml), MeOH (10,00 ml) y agua (5 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 6 h. Se le añadieron 400 mg adicionales de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción y ésta se calentó a temp de reflujo durante una noche (16 h). La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se acidificó usando HCl ac. 1N, se concentró y se purificó por HPLC prep para obtener diácido (310 mg) y monoácido (300 mg) en forma de sólidos de color blanco.

Monoácido RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,70 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,24 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H).

**C) 4'-fluoro-5-(4-fluorobencilcarbamoil)bifenil-3-carboxilato de metilo**

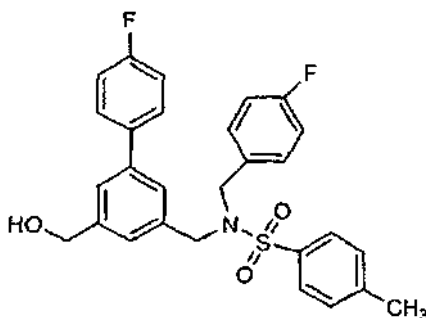
A una solución de ácido 4'-fluoro-5-(metoxicarbonil)bifenil-3-carboxílico (400 mg, 1,459 mmol) en DMF/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a

- 5 ta se le añadió EDCI.HCl (363 mg, 1,896 mmol) seguido de HOBT.H<sub>2</sub>O (197 mg, 1,459 mmol). Después de un minuto, (4-fluorofenil)metanamina (183 mg, 1,459 mmol) se le añadió a la mezcla y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadieron EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> ac. La capa de EtOAc se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para obtener un producto en bruto en forma de un sólido de color de color amarillo claro (585 mg, >100 % de rendimiento), EM: M + H = 382,21. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,39 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,58 ~ 7,02 (m, 9H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).



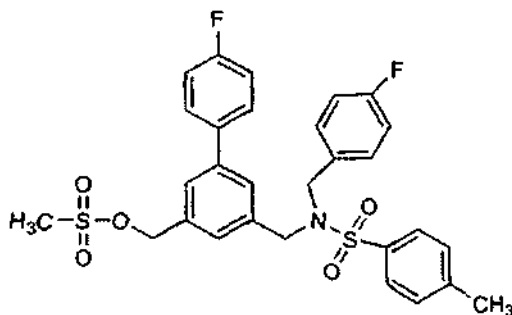
**D) Sal de TFA de 4'-fluoro-5-((4-fluorobencilamino)metil)bifenil-3-il)metanol**

- 10 A una solución de 4'-fluoro-5-((4-fluorobencilcarbamoil)bifenil-3-carboxilato de metilo (585 mg, 1,534 mmol) en THF (6 ml) a temperatura de baño de hielo se le añadió borano (10 ml de una solución 1 M en THF) lentamente. Después de 30 min la mezcla se calentó a ta, se agitó durante 1,5 h y se calentó a 55 °C durante 13 h. 5 ml adicionales de disolución 1M de LiAlH<sub>4</sub> en THF se le añadió a la mezcla de reacción a ta y se agitó durante 2 h. A la  
15 mezcla de reacción se le añadió EtOAc lentamente, se agitó durante 10 minutos y se le añadieron MeOH y TFA lentamente. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco de la sal de TFA (470 mg, 68 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,66 ~ 7,16 (m, 11H), 4,71 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,27 (s, 2H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 340,26.



- 20 **E) N-((4'-fluoro-5-(hidroximetil)bifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-4-metilbencenosulfonamida y N-((4'-fluoro-5-(metoximetil)bifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-4-metilbencenosulfonamida**

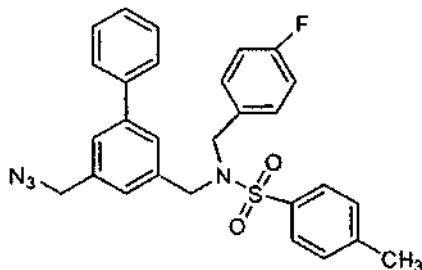
- A una solución de (sal de TFA de 4'-fluoro-5-((4-fluorobencilamino)metil)bifenil-3-il)metanol (260 mg, 0,573 mmol) y Et<sub>3</sub>N (200 mg, 1,976 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (220 mg, 1,154 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a ~ 5 °C y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC prep para obtener el producto deseado (110 mg, 39 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,43 ~ 6,87 (m, 13H),  
25 4,53 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 494.



**F) Metanosulfonato de (4'-fluoro-5-((N-(4-fluorobencil)-4-metilfenilsulfonamido)metil)bifenil-3-il)metilo**

A una solución de N-((4'-fluoro-5-(hidroximetil)bifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-4-metilbencenosulfonamida (100 mg, 0,203 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,15 ml) en EtOAc (5 ml) a -30 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (25 mg,

0,218 mmol) en EtOAc (10 ml) lentamente con agitación. Después de 1 h, una pequeña cantidad de HCl ac. 1N y EtOAc se le añadieron a la mezcla de reacción. La capa de EtOAc se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para obtener el producto como un material viscoso. Era lo bastante puro como para su uso en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 572,18.

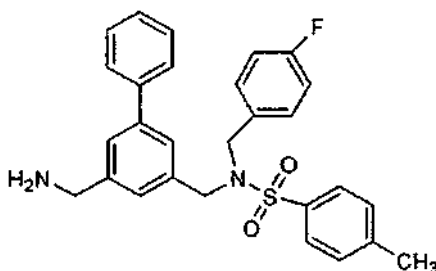


5

**G) N-((5-(azidometil)bifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-4-metilbencenosulfonamida**

El producto en bruto que se obtuvo anteriormente se mezcló con DMF (4 ml) y azida de sodio (25 mg, 0,385 mmol) y se agitó a ta durante el fin de semana. A la mezcla se le añadieron EtOAc y agua. La capa de EtOAc se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep para obtener el producto de azido (47 mg) como un material sólido vidrioso. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 ~ 6,77 (m, 13H), 4,30 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup>-N<sub>2</sub> = 491,15.

10



**H) N-((5-(aminometil)bifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-4-metilbencenosulfonamida**

Una mezcla de azida (47 mg) y 20 % de Pd (OH)<sub>2</sub> sobre carbono (20 mg) en EtOAc (4 ml) y MeOH (2 ml) se agitó en una 1 atm de gas H<sub>2</sub>. La reacción se completó en 1 h. una pequeña cantidad de tolueno se le añadió y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para obtener ~ 45 mg de un producto de amino viscoso. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 493.

15

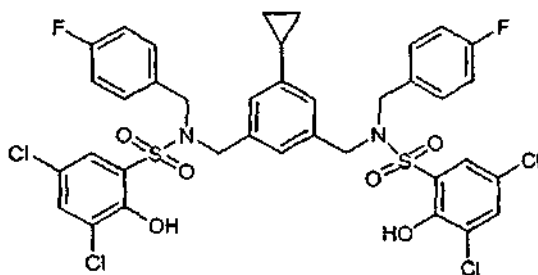
**I) 3,5-dicloro-N-((4'-fluoro-5-((N-(4-fluorobencil)-4-metilfenilsulfonamido)metil)bifenil-3-il)metil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

A una solución de N-((5-(aminometil)-4'-fluorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-4-metilbencenosulfonamida (40 mg, 0,081 mmol) y Et<sub>3</sub>N (40 mg, 0,395 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) a ta se le añadió cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencen-1-sulfonilo sólido (21,24 mg, 0,081 mmol) con agitación. La reacción se completó en el plazo de una hora. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (30 mg). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,34 ~ 6,83 (m, 14H), 5,32 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,245 (s, 2H), 4,12 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 717.

20

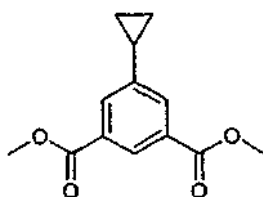
25

**EJEMPLO 14**



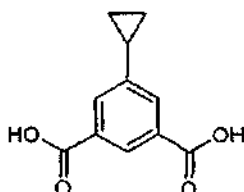
**N,N'-(5-ciclopropil-1,3-fenilen)bis(metilen)bis(3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

30



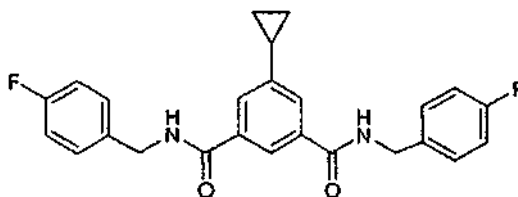
#### A) 5-ciclopropilisofalato de dimetilo

Una suspensión de 5-ciclopropilisofalato de dimetilo (2,0 g, 7,32 mmol), ácido ciclopropilborónico (1,0 g, 11,7 mmol) y fosfato de potasio (4,66 g, 21,97 mmol) en tolueno (45 ml) se purgó con argón y se trató con Pd (OAc)<sub>2</sub> (0,49 g, 2,2 mmol) seguido de una disolución de triciclohexilfosfina (2,2 ml de disolución 1M, 2,2 mmol) y agua (1,0 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 3 h, se enfrió a ta y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La disolución filtrada se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano hasta un 10 % de acetato de etilo en hexanos, para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color de color amarillo claro (1,36 g, 74 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,47 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 6H), 2,07 (m, 1H), 1,07 (m, 2H), 0,81 (m, 2H).



#### B) Ácido 5-ciclopropilisoftálico

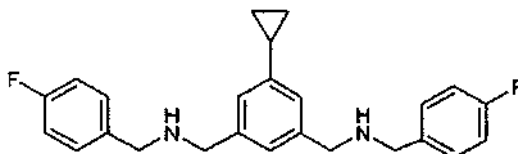
A una solución de 5-ciclopropilisofalato de dimetilo (0,8 g, 3,42 mmol) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) se le añadió hidróxido de potasio (0,23 g, 4,1 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante 7 h. Se enfrió a ta y se concentró a vacío. Al residuo se le añadió una pequeña cantidad de ácido acético. La mezcla se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para proporcionar ácido 5-ciclopropilisoftálico en forma de un sólido de color blanco (89 mg, 12 %) y ácido 3-ciclopropil-5-(metoxicarbonil)benzoico en forma de un sólido de color blanco (0,43 g, 56 %). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,21 (s, 2H), 8,25 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,76 (m, 2H).



#### C) 5-ciclopropil-N1,N3-bis(4-fluorobencil)isofalamida

A una solución de ácido 5-ciclopropilisoftálico (100 mg, 0,485 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron EDCI.HCl (0,23 g, 1,21 mmol) y HOBT.H<sub>2</sub>O (0,89 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 minutos y a continuación se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,94 mmol) y (4-fluorofenil)metanamina (0,14 ml, 1,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 4 h y ésta se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (94 mg, 45 %).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,42 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,24 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 6,51 (m, 2H), 4,51 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 1,86 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).

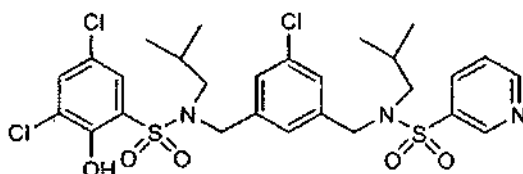
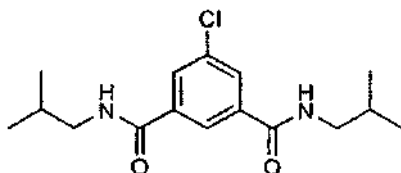


**D) [3-ciclopropil-5-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-bencil]-[4-fluoro-bencil]-amina,**

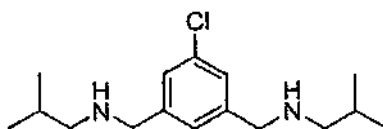
A una solución de 5-ciclopropil-N1,N3-bis(4-fluorobencil)isoftalamida (94 mg, 0,22 mmol) en THF (7,0 ml) se le añadió borano (1,4 ml de disolución 1M en THF, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 h, se enfrió hasta 0 °C y se trató con ácido trifluoroacético y MeOH. La mezcla resultante se agitó a ta durante 45 min, se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco de sal de TFA (96 mg, 68 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,43 (m, 4H), 7,26–7,05 (m, 7H), 4,15 (s, 4H), 4,12 (s, 4H), 1,86 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).

**E) N,N'-(5-ciclopropil-1,3-fenilen)bis(metilen)bis(3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

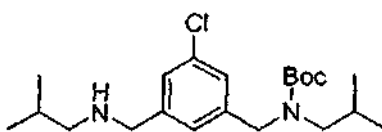
A una solución de N,N'-(5-ciclopropil-1,3-fenilen)bis(metilen)bis(1-(4-fluorofenil)metanamina) (90 mg, 0,15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 ml) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,16 ml, 1,16 mmol) y cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencen-1-sulfonilo (80 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 21 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,58 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 4H), 7,13 (m, 4H), 6,92 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,40 (s, 4H), 4,23 (s, 4H), 1,63 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,40 (m, 2H).

**EJEMPLO 15****3-cloro-5-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isobutilfenilsulfonamido)metil)bencil(isobutil)carbamato de terc-butilo****A) 5-cloro-N1,N3-diisobutilisofthalamida**

A una solución de ácido 5-cloroisofthálico (7,0 g, 34,9 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron clorhidrato de N1-((etilimino)-metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (16,73 g, 87,0 mmol) y HOBt.H<sub>2</sub>O (10,69 g, 69,8 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de 10 ml de isobutilamina (8,67 ml, 87,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se diluyó con una solución 1 N de HCl y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, disolución de NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido de color blanco (8,14 g, 72 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 6,32 (m, 2H), 3,29 (dd, *J* = 6,8, 6,4 Hz, 4H), 1,91 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 12H).

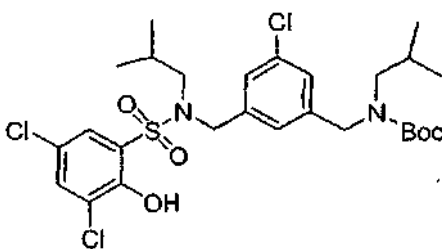
**B) [3-cloro-5-(isobutilamino-metil)-bencil]-isobutil-amina**

A 5-cloro-N1,N3-diisobutilisofthalamida (8,1 g, 26,1 mmol) se le añadió borano (disolución 1 M en THF, 130,0 ml, 130,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 32 h. Aún quedaba material de partida. Se le añadió borano adicional (50 ml de una solución 1 M en THF) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante otras 6 h, a continuación se enfrió hasta ta. A la mezcla se le añadieron 100 ml de MeOH y se le añadieron una disolución de HCl (100 ml de HCL 4 N) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 9 usando NaOH ac. Se mezcló con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto en forma de un aceite incoloro (6,0 g, 72 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,31 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 3,76 (s, 4H), 2,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,80 (m, 2H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 12H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 283,4.



**C) 3-cloro-5-((isobutilamino)metil)bencil(isobutil)carbamato de terc-butilo**

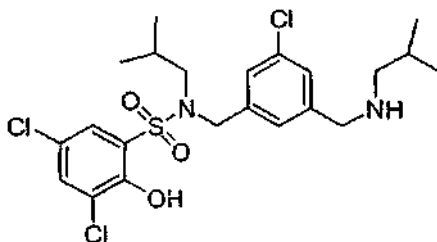
5 A una solución de [3-cloro-5-((isobutilamino)metil)-bencil]-isobutilamina (0,60 g, 2,12 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (0,45 ml, 2,12 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La HPLC mostró una mezcla de la diamina de partida, producto mono-Boc y productos bis-Boc. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO. La columna se eluyó con diclorometano hasta un 25 % de acetato de etilo en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar un aceite incoloro (0,27 g, 33 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,28 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 10 3,03 (m, 2H), 2,35 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 9H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,86 (m, 6H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 383,4.



**D) 3-cloro-5-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isobutilfenilsulfonamido)metil)bencil(isobutil)carbamato de terc-butilo**

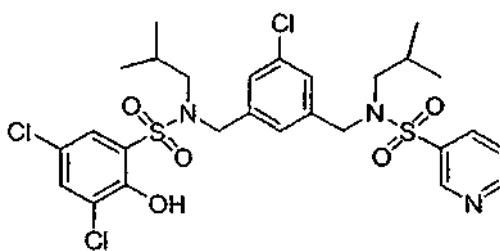
15 A una solución de 3-cloro-5-((isobutilamino)metil)bencil(isobutil)carbamato de terc-butilo (2,4 g, 6,27 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (1,3 ml, 9,40 mmol), seguido de la adición de cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonilo (1,80 g, 6,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada, disolución de NH<sub>4</sub>Cl y disolución de salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice. La columna se eluyó con hexano hasta un 80 % diclorometano en hexano. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar un sólido viscoso incoloro (2,8 g, 72 %).

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,38 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,43 (m, 9H), 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 6H); EM (ESI): (M - H)<sup>-</sup> = 607,2.



**E) 3,5-dicloro-N-(3-cloro-5-((isobutilamino)metil)bencil)-2-hidroxi-N-isobutilbencenosulfonamida**

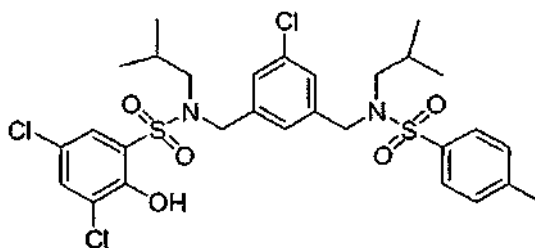
30 A una solución de 3-cloro-5-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isobutilfenilsulfonamido)metil)bencil(iso-butil)carbamato de terc-butilo (0,23 g, 0,38 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió TFA (0,87 ml, 11,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h., se concentró y el residuo se repartió entre una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,18 g, 92 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,45 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,76 (d, J = 6,6 Hz, 6H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 507,22, 509,21.



**F) N-(3-cloro-5-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isobutilfenilsulfonamido)metil)bencil)-N-isobutilpiridina-3-sulfonamida**

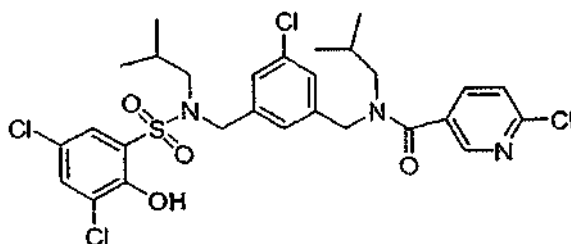
- 5 A una solución de cloruro de piridina-3-sulfonilo (70 mg, 0,40 mmol) en THF (4 ml) se le añadieron 3,5-dicloro-N-(3-cloro-5-((isobutilamino)metil)bencil)-2-hidroxi-N-isobutilbencenosulfonamida (100 mg, 0,20 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,14 ml, 0,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió NaOH 1 N /THF/MeOH. Después de 4 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 40 %).
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,05 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,96 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,66 (m, 2H), 0,73 (m, 12H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 648,1.

**EJEMPLO 16**



- 15 **3,5-dicloro-N-(3-cloro-5-((N-isobutil-4-metilfenilsulfonamido)metil)bencil)-2-hidroxi-N-isobutilbencenosulfonamida**
- RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,05 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,69–1,56 (m, 2H), 0,73 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,71 (d, J = 6,8 Hz, 6H); EM (ESI): (M – H)<sup>–</sup> = 661,0.

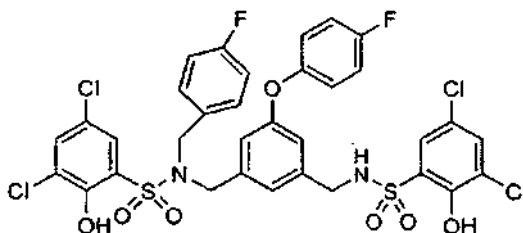
**EJEMPLO 17**



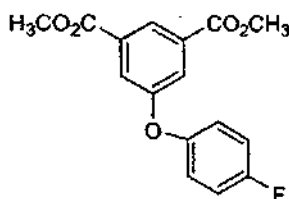
**6-cloro-N-(3-cloro-5-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isobutilfenilsulfonamido)metil)bencil)-N-isobutilnicotinamida**

- 25 A una solución de ácido 6-cloronicotínico (34,1 mg, 0,22 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron clorhidrato de N1-((etilimino)metil)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (60 mg, 0,32 mmol), HOBt.H<sub>2</sub>O (30 mg, 0,20 mmol) y 3,5-dicloro-N-(3-cloro-5-((isobutilamino)metil)bencil)-2-hidroxi-N-isobutilbencenosulfonamida (100 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en disolución de NaOH 1 N y THF durante 2 h. La mezcla se concentró y se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que
- 30 contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 40 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,50–8,35 (m 1H), 8,0–7,8 (m, 1H), 7,70–7,49 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,72–4,45 (m, 4H), 3,30–3,03 (m, 4H), 2,1–1,6 (m, 2H), 0,96–0,71 (m, 12H); EM (ESI): (M – H)<sup>–</sup> = 646,0.

## EJEMPLO 18



**3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)encil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

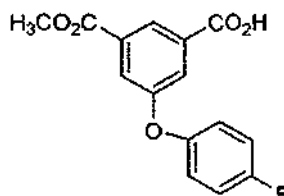


5

**A) 5-(4-fluorofenoxi)isofталato de dimetilo**

Una mezcla de 5-hidroxiiisofталato de dimetilo (3,1 g, 14,75 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (4,13 g, 29,5 mmol), acetato de cobre (II) (2,68 g, 14,75 mmol) y trietilamina (4,48 g, 44,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65 ml) se agitó a ta al aire libre durante 38 h. 1 g adicional de ácido fluorofenilborónico se le añadió y se continuó la agitación de la mezcla de reacción a ta al aire libre. Después de 24 h, 1 g adicional de ácido fluorofenilborónico y 300 mg de acetato de cobre se le añadieron a la mezcla de reacción y se continuó la agitación de ésta de durante 6 h al aire libre. La mezcla se mezcló con CHCl<sub>3</sub> y HCl ac., la capa orgánica se separó, se lavó con HCl ac., NaHCO<sub>3</sub> ac., se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con hexano: EtOAc: MeOH// 800: 200: 40 para obtener el producto deseado (3,8 g, 12,49 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>): δ 8,36 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,06 ~ 6,96 (m, 4H), 3,89 (s, 6H).

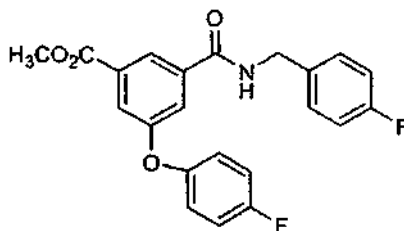
15



**B) ácido 3-(4-fluorofenoxi)-5-(metoxicarbonil)benzoico**

Una mezcla de 5-(4-fluorofenoxi)isofталato de dimetilo (3,8 g, 12,49 mmol) y bicarbonato de sodio (1,2 g, 14,28 mmol) en MeOH (100 ml) y agua (15 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. 500 mg adicionales de bicarbonato de sodio se le añadió a la mezcla de reacción y se siguió calentando a 100 °C durante 6 h. La HPLC mostró una mezcla de monoácido (mayoritario), diácido (minoritario) y una pequeña cantidad de material de partida. La HPLC prep proporcionó diácido, ácido 5-(4-fluorofenoxi)-isofталico (0,4 g, 1,448 mmol, 11,60 % de rendimiento) y monoácido, ácido 3-(4-fluorofenoxi)-5-(metoxicarbonil)benzoico (2,2 g, 7,58 mmol, 60,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,44 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,10 ~ 6,986 (m, 4H), 3,92 (s, 3H)

25



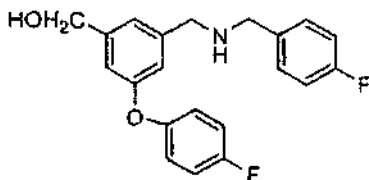
**C) 3-(4-fluorobencilcarbamoil)-5-(4-fluorofenoxi)benzoato de metilo**

A una solución de ácido 3-(4-fluorofenoxi)-5-(metoxicarbonil)benzoico (2,2 g, 7,58 mmol) en DMF/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a ta se le añadió EDCI.HCl (1,889 g, 9,85 mmol) seguido de HOBT.H<sub>2</sub>O (1,024 g, 7,58 mmol) con agitación. Después de un



minuto se le añadió (4-fluorofenil)metanamina (0,949 g, 7,58 mmol) a la mezcla y ésta se agitó a ta durante 4 h. EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> ac. Se le añadieron a la mezcla. La capa de EtOAc se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para obtener un producto en bruto (2,7 g, 6,79 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color de color amarillo claro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 382,21.

5

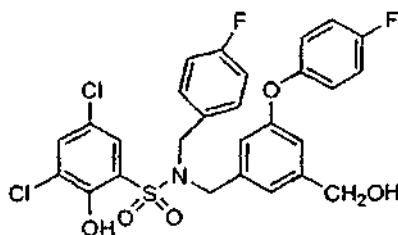


#### D) 3-((4-fluorobencilamino)metil)-5-(4-fluorofenoxi)fenil)metanol

A una solución de 3-(4-fluorobencilcarbamoil)-5-(4-fluorofenoxi)benzoato de metilo (2,7 g, 6,79 mmol) en 10 ml de THF a temp de baño de hielo se le añadió borano (40 ml de una solución 1 M en THF) lentamente. Después de 10 min, la mezcla se calentó a ta, se agitó durante 30 min y se calentó a 50 °C durante 10 h. La mezcla se enfrió a ta y se trató con 10 ml de disolución 1M de LiAlH<sub>4</sub> en THF. La mezcla se agitó durante 2 h y se trató con EtOAc. La mezcla resultante se trató con MeOH y TFA lentamente, se agitó durante un tiempo, se concentró en su mayoría. Se añadieron agua y MeOH al residuo y se filtró el material insoluble. El filtrado se concentró. La purificación del residuo usando HPLC prep proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco de sal de TFA (1,74 g, 54,6 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,49 ~ 6,97 (m, 11H), 4,56 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,16 (s, 2H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 356,24.

10

15

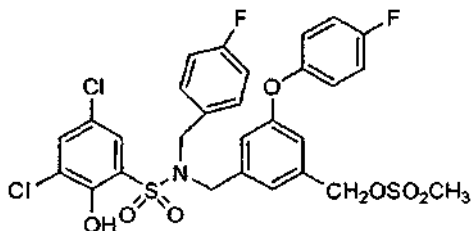


#### E) 3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(hidroximetil)bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida

A una mezcla de sal de TFA de 3-((4-fluorobencilamino)metil)-5-(4-fluorofenoxi)fenil)metanol (1,74 g, 3,71 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,2 g, 11,86 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibenceno-1-sulfonilo (0,97 g, 3,71 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h, se calentó hasta ta, se agitó durante 30 min y se concentró. El residuo se mezcló con HCl ac. 1N y EtOAc. La capa de EtOAc se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep para obtener el producto deseado (1,5 g, 2,58 mmol, 69,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,44 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,06 ~ 6,77 (m, 10H), 6,50 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,27 (s, 2H).

20

25



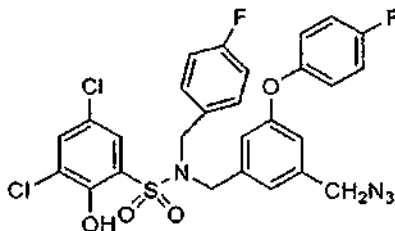
#### F) 3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)bencil metanosulfonato

A una solución de 3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(hidroximetil)bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (1,1 g, 1,895 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,147 ml, 1,895 mmol) en EtOAc a -30 °C se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,4 ml, 2,87 mmol) en una atm de Ar. La mezcla se agitó durante 1 h, pero sólo se produjo una pequeña cantidad de producto. Por lo tanto, se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,25 ml) y Et<sub>3</sub>N (0,6 ml) adicionales a -30 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta ta, se agitó a ta durante 2 h y se trató con HCl ac. 1N y EtOAc. La capa de EtOAc se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para obtener el producto deseado como un material viscoso (~ 1,4 g). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,07 ~ 6,89 (m, 8H),

30

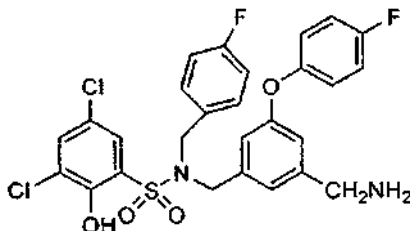
35

6,82 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,97 (s, 3H; EM : (M - H)<sup>-</sup> = 656,1.



**G) N-(3-(azidometil)-5-(4-fluorofenoxi)bencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

- 5 El producto mesclado en bruto (1,4 g) se mezcló con DMF (10 ml) y NaN<sub>3</sub> (220 mg) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. La capa de EtOAc se separó, se lavó con HCl ac. diluido y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para obtener el producto deseado como un material viscoso (1,0 g, 1,652 mmol, 87 % de rendimiento). Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,5 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,11 ~ 6,73 (m, 10H), 6,61 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,22 (s, 2H); EM: (M - H)<sup>-</sup> = 603.



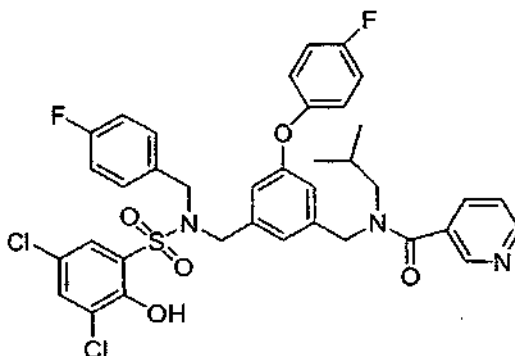
**H) N-(3-(aminometil)-5-(4-fluorofenoxi)bencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

- 15 Una mezcla de N-(3-(azidometil)-5-(4-fluorofenoxi)bencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (1,0 g, 1,652 mmol) y 100 mg de 20 % de Pd(OH)<sub>2</sub> sobre carbono en EtOAc (15 ml) y MeOH (15 ml) se agitó a ta en una 1 atm de gas H<sub>2</sub> durante 3 h. A la mezcla se le añadió tolueno. La mezcla resultante se agitó durante un tiempo, y el sólido se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a vacío para obtener el producto deseado (0,88 g, 1,519 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,49 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,21-7,09 (m, 4H), 6,99-6,90 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,93 (s, 2H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 579,0.

**I3) 5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

- 25 A una solución de cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencen-1-sulfonilo (27,1 mg, 0,104 mmol) en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió N-(3-(aminometil)-5-(4-fluorofenoxi)bencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida sólida (60 mg, 0,104 mmol) seguido de Et<sub>3</sub>N (110 ml) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 45 min. La purificación directa de la mezcla de reacción por HPLC prep proporcionó el producto deseado (71 mg, 85 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,68 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,13 ~ 6,90 (m, 8H), 6,67 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,08 (s, 2H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 805.

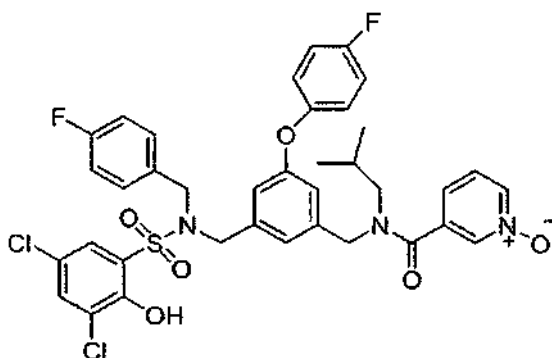
**EJEMPLO 19**



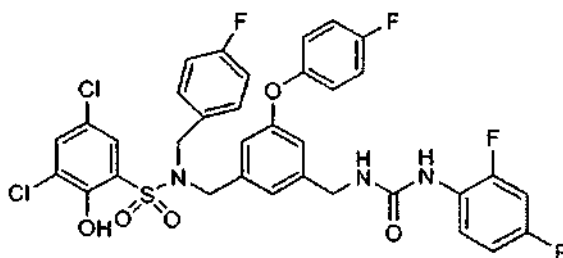
**N-(3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)bencil)-N-isobutilnicotinamida**

A una solución de ácido nicotínico (20,34 mg, 0,165 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron EDCI.HCl (36,0 mg, 0,19 mmol), HOBt.H<sub>2</sub>O (16,9 mg, 0,11 mmol) y 3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-((isobutilamino)-metil)bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (70 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de NaOH 1 N, MeOH y THF. Después de 4 h, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA de producto deseada en forma de un sólido de color blanco (27 mg, 28 %).

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,61–8,52 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,62–7,52 (m, 3H), 7,03 (m, 4H), 6,92–6,63 (m, 5H), 4,60–4,32 (m, 6H), 3,19 (m, 1H), 2,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,05–1,85 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,66 (d, J = 6,4 Hz, 3H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 740.

**EJEMPLO 20****3-((3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)bencil)(isobutil)carbamoil)piridin-1-óxido**

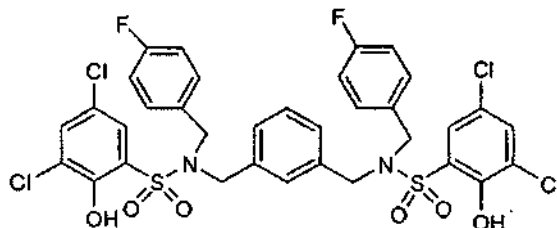
RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32–8,18 (m, 2H), 7,63–7,52 (m, 4H), 7,06–7,01 (m, 4H), 6,89–6,42 (m, 7H), 4,57–4,33 (m, 6H), 3,16 (m, 1H), 2,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,05–1,80 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,4 Hz, 3H); EM (ESI): (M - H)<sup>-</sup> = 754,1.

**EJEMPLO 21****3,5-dicloro-N-(3-((3-(2,4-difluorofenil)ureido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

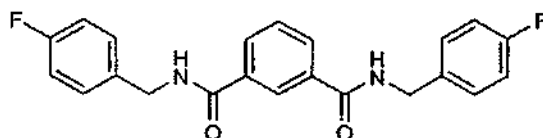
A una solución de N-(3-(aminometil)-5-(4-fluorofenoxi)bencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (62 mg, 0,107 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió isocianato (40 ml). La reacción se completó en el plazo de una hora. La purificación por HPLC prep proporcionó el producto deseado (30 mg, 38 %).

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,88 (m, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 ~ 6,78 (m, 12H), 6,54 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,29 (s, 2H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 734.

## EJEMPLO 22



**N-(4-fluorobencil)-N-(3-((4-fluorobencil)-(3,5-dicloro-2-hidroxibenceno)sulfonyl-amino)-metil)-bencil)-3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonamida**

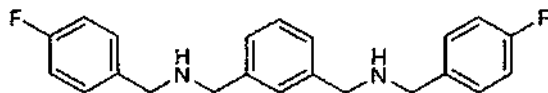


5

**A) N1,N3-bis(4-fluorobencil)isoftalamida**

A una mezcla heterogénea de ácido isoftálico (4,98 g, 30,0 mmol) y (4-fluorofenil)metanamina (7,50 g, 60,0 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió EDCI.HCl (12 g, 62,6 mmol) seguido de HOBT.H<sub>2</sub>O (1 g, 6,53 mmol) a ta con agitación. La mezcla de reacción pronto se volvió una solución homogénea. Después de 4 h se le añadieron a la mezcla agua y EtOAc, la capa de EtOAc se separó y se lavó con HCl 1 N seguido de NaOH 0,5 N. La capa de EtOAc se tomó, y durante el presente procedimiento tuvo lugar la precipitación de un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. La disolución filtrada se concentró en su mayoría, el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O, el sólido se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y el sólido combinado se secó para obtener el producto deseado (10 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,31 (s, 1H), 7,99, (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 ~ 7,02 (m, 8H), 4,5 (s, 4H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 381.

15



**B) (4-fluorobencil)-{3-[(4-fluorobencilamino)-metil]-bencil}-amina**

A una mezcla parcialmente heterogénea de N1,N3-bis(4-fluorobencil)isoftalamida (5,1 g, 13,41 mmol) en THF (70 ml) a temp de baño de hielo se le añadió una disolución fría de borano (100 ml de una solución 1 M en THF) lentamente. Se agitó a temp de baño de hielo durante 1 h. Se calentó a ta y se agitó durante 30 h a ta. La mezcla se calentó a ~ 60 °C y se agitó durante 2 h. A la mezcla se le añadió 5 ml de HOAc, se agitó durante 1 h y ésta se concentró en su mayoría. Al residuo se le añadió lentamente 150 ml de MeOH y 150 ml de HCl 1 N con agitación, se agitó durante 2 h a ta, se calentó a 65 °C durante 30 min y ésta se concentró en su mayoría. La mezcla se mezcló con EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> ac., la capa de EtOAc se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para obtener el producto deseado (4,5 g, 95 %) como un material viscoso de un producto en bruto. Este producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35 ~ 6,97 (m, 12H), 3,80 (d, J = 8,2 Hz, 8H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 353.

20

25

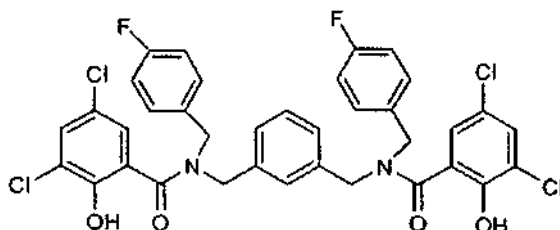
**C) N-(4-fluorobencil)-N-(3-((4-fluorobencil)-(3,5-dicloro-2-hidroxibenceno)sulfonyl-amino)-metil)-bencil)-3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonamida**

A una solución de (4-fluorobencil)-{3-[(4-fluorobencilamino)-metil]-bencil}-amina (300 mg, 0,851 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,2 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temp de baño de hielo se le añadió un sólido de cloruro de 3,4-dicloro-2-hidroxibencen-1-sulfonylo (445 mg, 1,703 mmol) con agitación. Después de 30 min ésta se calentó a ta, se agitó a ta durante 5 h. A la mezcla se le añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y HCl ac. 1N, la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep para obtener el producto deseado (240 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,57 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 7,49 ~ 6,74 (m, 12H), 4,29 (s, 4H), 4,24 (s, 4H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 803.

30

35

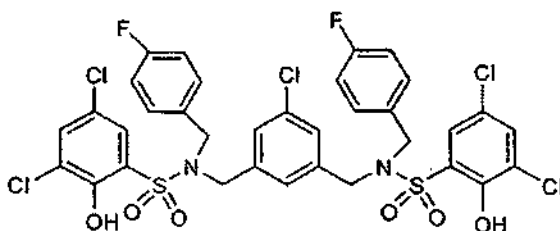
## EJEMPLO 23



**N-(4-fluorobencil)-N-(4-(((4-fluorobencil)-(3,5-dicloro-2-hidroxibenceno)carbamoil)-metil)-bencil)-3,5-dicloro-2-hidroxibenceamida**

- 5 A una solución de ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzoico (300 mg, 1,449 mmol) en DMF (5 ml) a ta se le añadió EDCI.HCl (300 mg, 1,565 mmol) seguido de N,N'-(1,3-fenilenobis(metilen))bis(1-(4-fluorofenil)metanamina) (365 mg, 1,036 mmol) en 2 ml de DMF y HOBT.H<sub>2</sub>O hidratado (200 mg), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla se purificó directamente por HPLC prep para proporcionar un producto monoacilado, 3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-N-(3-((4-fluorobencilamino)metil)bencil)-2-hidroxibenzamida (0,12 g, 21,4 %) y un producto diacilado, N,N'-(1,3-fenilenobis(metilen))bis(3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibenzamida) (0,245 g, 32,4 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,34 ~ 6,80 (m, 16H), 4,59 (s, 4H), 4,24 (s, 4H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 731.
- 10

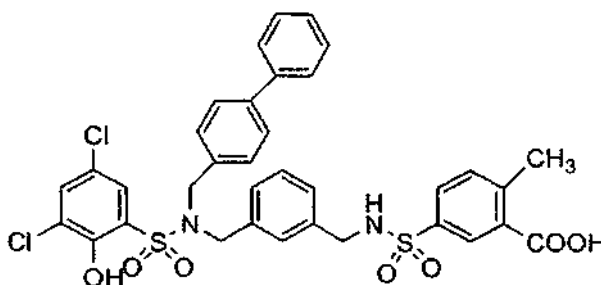
## EJEMPLO 24



**N-(4-fluorobencil)-N-(3-cloro-5-(((4-fluorobencil)-(3,5-dicloro-2-hidroxibenceno)sulfonil-amino)-metil)-bencil)-3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonamida**

- 15 A una solución de N,N'-(5-cloro-1,3-fenilen)bis(metilen)bis(1-(4-fluorofenil)metanamina) (600 mg, 1,551 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,6 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temp de baño de hielo se le añadió un sólido de cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibenceno-1-sulfonilo (542 mg, 2,073 mmol) con agitación. Después de 30 min ésta se calentó a ta y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró a vacío, y la purificación de HPLC prep proporcionó el producto deseado (0,32 g, 25 %) como un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,57 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,07 ~ 6,79 (m, 10H), 6,71 (s, 1H), 4,33 (s, 4H), 4,24 (s, 4H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 837.
- 20

## EJEMPLO 25



**ácido 5-(N-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)bencil)sulfamoil)-2-metilbenzoico**

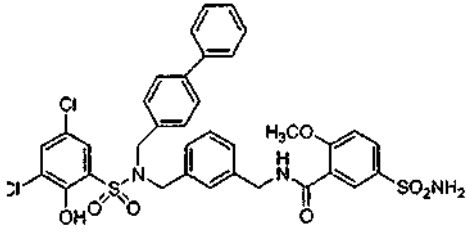
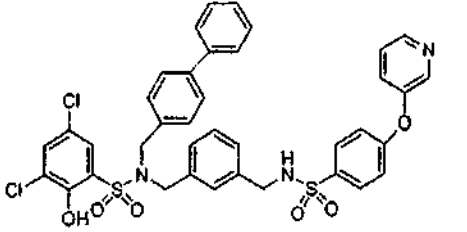
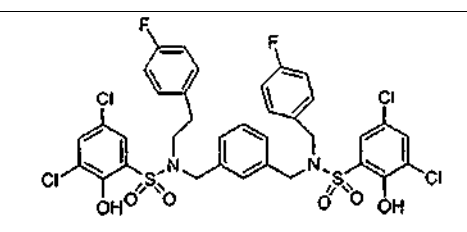
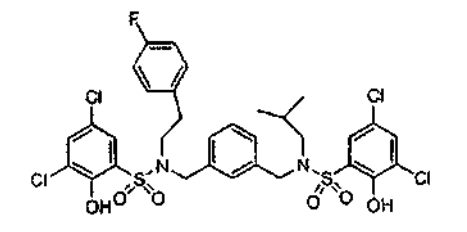
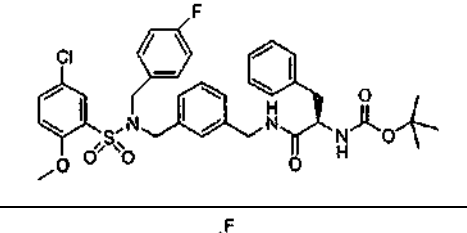
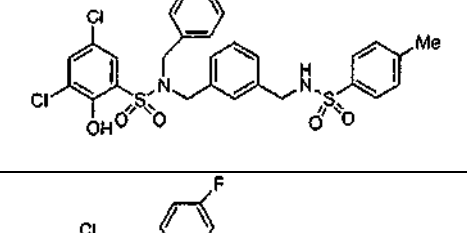
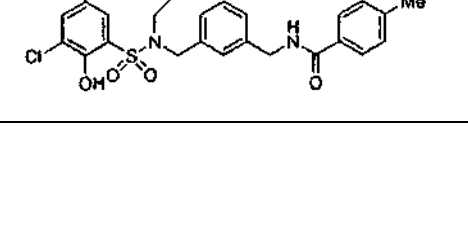
- 25 A una solución de N-(3-(aminometil)bencil)-N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonamida (50 mg, 0,095 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,13 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se le añadió un sólido de ácido 5-(clorosulfonil)-2-metilbenzoico (22,24 mg, 0,095 mmol) a ta y ésta se agitó a ta durante 70 min. La purificación directa de la mezcla después de la concentración por HPLC prep proporcionó el producto deseado (40 mg, 58,1 %) en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,56 ~ 6,90 (m, 15H), 6,76 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,52 (s, 3H); EM (ESI): (M + H)<sup>+</sup> = 725.
- 30

## EJEMPLOS 26 A 93

Los siguientes ejemplos se prepararon usando los procedimientos que se describen anteriormente:

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC tR (minutos)	LCMS (M + H)
26		N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-N-(4-fluorobencil)-2,6-dihidroxiisonicotinamida	3,5	606,14
27		N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)-metil)bencil)-benzamida)-metil)bencil)-2,6-dihidroxiisonicotinamida	3,47	620,2
28		N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)-fenilsulfonamido)metil)-bencil)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxamida	3,86	707,1
29		3,5-dicloro-N-(3-((5-cloro-2-metoxifenilsulfonamido)-metil)-5-(4-fluorofenoxi)-bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	4,28	785,14
30		3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencilcarbamato de terc-butilo	4,27	570,7
31		3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencilcarbamato de terc-butilo	4,41	

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC tR (minutos)	LCMS (M + H)
32		N-(3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-fenilsulfonamido)-metil)-bencil)-3,4,5-trihidroxibenzamida	3,59	621,1
33		N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(3-((4-(piridin-4-iloxi)-fenilsulfonamido)-metil)-bencil)benzenosulfonamida	3,73	760,6
34		ácido 5-(N-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-fenilsulfonamido)-metil)-bencil)sulfamoil)-2-hidroxi-benzoico	4,22	
35		ácido 3-(N-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-fenilsulfonamido)-metil)-bencil)sulfamoil)-benzoico	4,15	711,2
36		N-1-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-fenilsulfonamido)-metil)-bencil)-4-clorobencen-1,3-disulfonamida	4,08	
37		N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(3-((3-(1,3,3-trimetilureido)-fenilsulfonamido)-metil)-bencil)benzenosulfonamida	4,17	
38		N-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-fenilsulfonamido)-metil)-bencil)-4-((1,3-dihidroxi-propan-2-ilamino)-metil)benzamida	3,62	734,6

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC tR (minutos)	LCMS (M + H)
39		N-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-bidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-2-metoxi-5-sulfamoilbenzamida	4,01	740
40		N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(3-((4-(piridin-3-iloxi)-fenilsulfonamido)metil)-bencil)-bencenosulfonamida	4,22	760,6
41		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-N-(4-fluorofenetil)-2-hidroxibencenosulfonamida	4,68	817,52
42		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isobutilfenilsulfonamido)-metil)-bencil)-N-(4-fluorofenetil)-2-hidroxibencenosulfonamida	4,61	765,56
43		1-(3-((5-cloro-N-(4-fluorobencil)-2-metoxifenilsulfonamido)-metil)-bencilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo	4,12	696,6
44		3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-N-(3-((4-metilfenilsulfonamido)-metil)-bencil)-bencenosulfonamida	4,03	
45		N-(3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-4-metilbenzamida	4,05	587,5



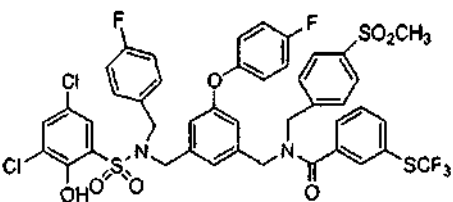
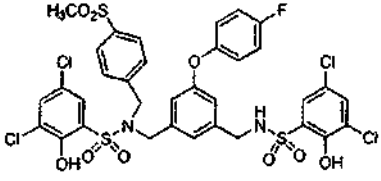
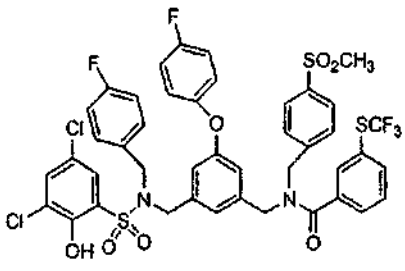
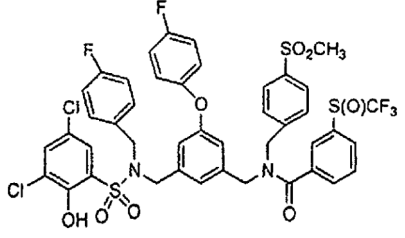
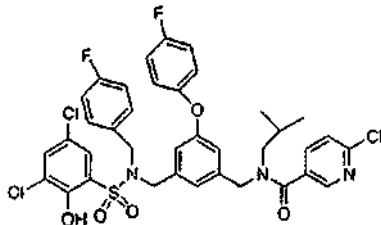
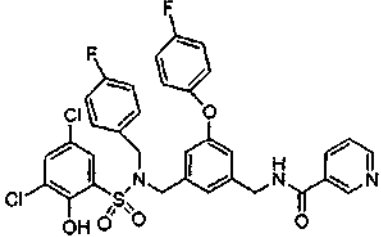
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC tR (minutos)	LCMS (M + H)
46		N-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-3,5-dicloro-2-hidroxibenzamida	4,91	717,3
47		N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-N-(3,((3,5-diclorofenilsulfonamido)-metil)-bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	4,6	737,3
48		N-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)naftalen-2-sulfonamida	4,41	
49		ácido 4-(N-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)sulfamoil)-benzoico	4,13	711,1
50		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-N-(4-(4-fluorofenoxi)-bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	4,47	
51		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-N-(4-(difluorometoxi)-bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	4,16	

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC tR (minutos)	LCMS (M + H)
52		N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(3-(fenilsulfonamidometil)-bencil)-bencenosulfonamida	4,33	
53		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-2-hidroxi-N-(4-(metiltio)-bencil)-bencenosulfonamida	4,31	
54		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-N-(3-etoxibencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	4,29	
55		ácido 3-(N-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)sulfamoil)-4-clorobenzoico	4,15	747,15
56		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-2-hidroxi-N-(4-(metilsulfonil)bencil)-bencenosulfonamida	3,87	
57		ácido 5-(N-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)sulfamoil)-2-cloro-4-fluorobenzoico	4,16	765,02
58		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-2-hidroxi-N-(3-(2-hidroxietoxi)bencil)-bencenosulfonamida	3,97	737

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC tR (minutos)	LCMS (M + H)
59		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-2-hidroxi-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-bencenosulfonamida	4,06	
60		ácido 2-cloro-5-(N-(3-cloro-5-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoil)-4-fluorobenzoico	4,56	849,3
61		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-N-(4-(2-(dietilamino)etoxi)bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	3,43	792,3
62		ácido 2-(3-((3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)fenoxi)acético	3,96	
63		N-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-4-(trifluorometiltio)-benzamida	4,62	731,39
64		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-2-hidroxi-N-(2-(trifluorometiltio)bencil)-bencenosulfonamida	4,31	777,01
65		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)-bencil)-2-hidroxi-N-(3-(trifluorometiltio)bencil)-bencenosulfonamida	4,38	777,03
66		N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-N-(3-((4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonil)-fenilsulfonamido)metil)-bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	4,37	

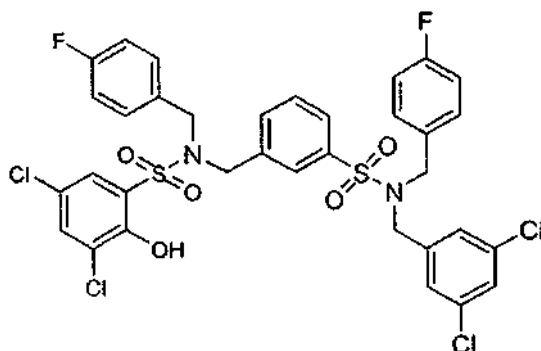
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC tR (minutos)	LCMS (M + H)
67		N,N'-(5-cloro-1,3-fenilen) bis(metilen)bis(3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isobutilbenzenosulfonamida)	4,56	733,07
68		fluoruro de 4-(N-(3-((N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-bencil)sulfamoil)-3-(trifluorometilsulfonil)-bencen-1-sulfonilo	4,67	
69		3,5-dicloro-N-(3-cloro-5-((N-(4-fluorobencil)-4-metilfenilsulfonamido)-metil)-bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibenzenosulfonamida	3,7	767,24
70		3,5-dicloro-N-(3-cloro-5-((3-ciano-N-(4-fluorobencil)-fenilsulfonamido)metil)-bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibenzenosulfonamida	4,35	778,24
71		N-(3-cloro-5-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isobutilfenilsulfonamido)-metil)-bencil)-N-isobutil-4-(trifluorometiltio)benzamida	4,58	713,2
72		N-(3-cloro-5-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isobutilfenilsulfonamido)-metil)-bencil)-N-isobutil-3-(trifluorometiltio)benzamida	4,53	713,1
73		N-(3-cloro-5-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isobutilfenilsulfonamido)-metil)-bencil)-N-isobutil-3-(trifluorometilsulfonil)-benzamida	4,36	745,2
74		3,5-dicloro-N-(3-((3-cianofenilsulfonamido)-metil)-5-(4-fluorofenoxi)-bencil)-2-hidroxi-N-(3-(metilsulfonil)bencil)-benzenosulfonamida	3,62	802,3

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC tR (minutos)	LCMS (M + H)
75		3,5-dicloro-N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-((4-metilfenilsulfonamido)-metil)encil)-2-hidroxi-N-(3-(metilsulfonyl)encil)-bencenosulfonamida	3,75	793,3
76		N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(3-(metilsulfonyl)encil)-fenilsulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)encil)-2-fluoro-3-metoxibenzamida	3,55	791,3
77		N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(3-(metilsulfonyl)encil)-fenilsulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)encil)-3-fenoxibenzamida	3,93	835,3
78		N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-(metilsulfonyl)encil)-fenilsulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)encil)-3-fenoxibenzamida	4,15	835,3
79		N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-(metilsulfonyl)encil)-fenilsulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)encil)-2-fluoro-3-metoxibenzamida	3,84	791,2
80		3,5-dicloro-N-(3-((3-cianofenilsulfonamido)-metil)-5-(4-fluorofenoxi)encil)-2-hidroxi-N-(4-(metilsulfonyl)encil)-bencenosulfonamida	3,77	
81		3,5-dicloro-N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-((4-metilfenilsulfonamido)-metil)encil)-2-hidroxi-N-(4-(metilsulfonyl)encil)-bencenosulfonamida	3,94	
82		N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-(metilsulfonyl)encil)-fenilsulfonamido)metil)-5-(4-fluorofenoxi)encil)-3-(trifluorometilsulfonyl)-benzamida	4,02	

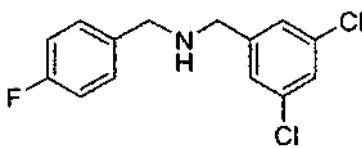
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC tR (minutos)	LCMS (M + H)
83		N-(3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi)fenilsulfonamido)-metil)-5-(4-fluorofenoxi)-bencil)-N-(4-(metilsulfonyl)-bencil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,33	
84		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-2-hidroxi)fenilsulfonamido)-metil)-5-(4-fluorofenoxi)-bencil)-2-hidroxi-N-(4-(metilsulfonyl)-bencil)-bencenosulfonamida	4,09	
85		N-(3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi)fenilsulfonamido)-metil)-5-(4-fluorofenoxi)-bencil)-N-(4-(metilsulfonyl)-bencil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,05	
86		N-(3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi)fenilsulfonamido)-metil)-5-(4-fluorofenoxi)-bencil)-N-(4-(metilsulfonyl)-bencil)-3-(trifluorometilsulfinil)benzamida	4,11	
87		6-cloro-N-3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi)fenilsulfonamido)-metil)-5-(4-fluorofenoxi)-bencil)-N-isobutilnicotinamida	4,36	776,1
88		N-(3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi)fenilsulfonamido)-metil)-5-(4-fluorofenoxi)-bencil)-nicotinamida	3,81	684,1

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC tR (minutos)	LCMS (M + H)
89		3-(3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi)fenilsulfonamido)-metil)-5-(4-fluorofenoxi)-bencilcarbamoyl)piridin-1-óxido	3,94	700,1
90		3,5-dicloro-N-(3-cloro-5-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-fenilsulfonamido)metil)-bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi)benzenosulfonamida	4,7	820,6
91		3,5-dicloro-N-((6-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-fenilsulfonamido)-metil)piridin-2-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi)benzenosulfonamida	4,44	787,9
92		2-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi)fenilsulfonamido)-metil)-6-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)fenilsulfonamido)-metil)piridin-1-óxido	4,14	804
93		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-N-isobutil)fenilsulfonamido)-metil)-bencil)-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi)benzenosulfonamida	5,11	

## EJEMPLO 94

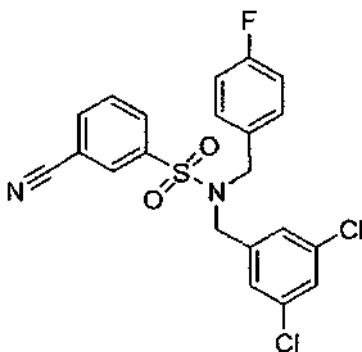


5 3,5-dicloro-N-(3-(N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)sulfamoil)bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi)benzenosulfonamida



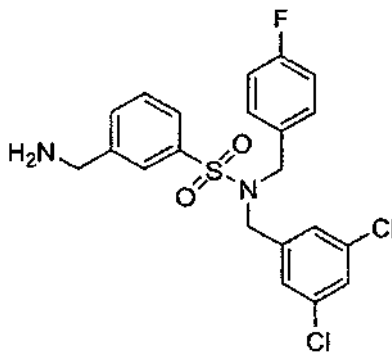
**A) N-(3,5-diclorobencil)-1-(4-fluorofenil)metanamina**

5 A una solución de 3,5-diclorobenzaldehído (3,9 g, 22,3 mmol) en 2-propanol (20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se le añadió 4-fluorobencilamina (2,93 ml, 25,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura de baño de hielo y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (7,56 g, 35,7 mmol) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se agitó a ta durante 22 h. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> ac. y ésta se agitó durante 0,2 h y se concentró a vació. El residuo se mezcló con acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> ac. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice sobre gel de sílice para obtener (ISCO. Condición: columna 40 g. Eluyentes: 0-6 % de B, gradiente, disolvente A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, disolvente B: acetato de etilo (5 % de amoniaco 2 M en MeOH). Pase de 35 min. El pico de producto deseado se produjo entre 5 min y 15 min) el producto deseado en forma de un aceite incoloro (5,6 g, 80 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34-7,27 (m, 5H), 7,08-7,03 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,85 (s a, 1H); EM (ESI): [M + H]<sup>+</sup> = 284,0.



**15 B) 3-ciano-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzenosulfonamida**

A una solución de N-(3,5-diclorobencil)-1-(4-fluorofenil)metanamina (1,40 g, 4,91 mmol) en THF (15 ml) se le añadió cloruro de 3-cianobencen-1-sulfonilo (0,9 g, 4,46 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,22 ml, 8,93 mmol) a ta durante 2 h. Se le añadieron cloruro de sulfonilo (0,35 g) y Et<sub>3</sub>N (0,5 ml) adicionales. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo y disolución de HCl 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> ac., se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un material vidrioso que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice sobre gel de sílice (ISCO. Columna: 24 g. Eluyente: A: hexano. B: acetato de etilo. Condición: A hasta un 25 % de B (gradiente de 50 min) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, 81 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,08-8,02 (m, 2H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,98 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,30 (s, 2H); EM (ESI): [M - H]<sup>-</sup> = 506,9.

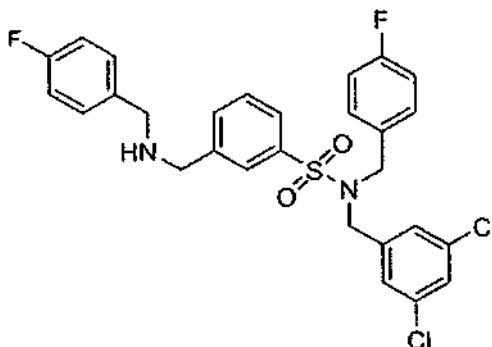


**C) 3-(aminometil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzenosulfonamida**

30 A una solución de 3-ciano-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzenosulfonamida (0,9 g, 2,00 mmol) en THF (10 ml) a ta se le añadió gota a gota una solución de borano (disolución 1 M en THF) (16 ml, 16,02 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, se acidificó mediante la adición gota a gota de TFA y ésta se agitó durante 30 min. Los disolventes se retiraron y el residuo se diluyó con acetato de etilo y



5 disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  ac. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice sobre gel de sílice (ISCO). Columna: 24 g. Eluyente: A:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , B: 10 % de amoníaco 2 M en MeOH de acetato de etilo. Condición: A hasta un 40 % de B (gradiente de 45 min) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,29 g, 32 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,54 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,20–7,19 (m, 1H), 7,11–7,08 (m, 2H), 6,97–6,92 (m, 2H), 6,86–6,85 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 1,58 (s a, 2H); EM (ESI):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 452,9$ .



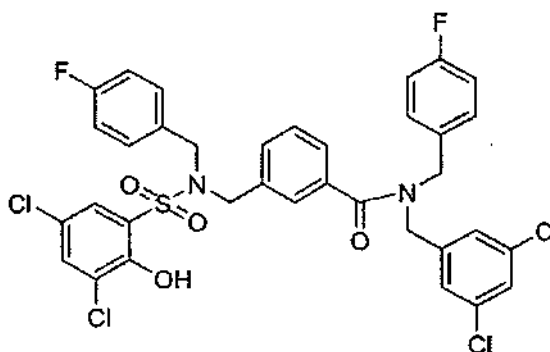
**D) N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)-3-((4-fluorobencilamino)metil)bencenosulfonamida**

10 A una solución de 3-(aminometil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)bencenosulfonamida (290 mg, 0,64 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) se le añadió 4-fluorobenzaldehído (0,07 ml, 0,64 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. A la mezcla se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (217 mg, 1,02 mmol) en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 h. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. saturada y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  ac. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 100 % de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hasta un 25 % de acetato de etilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,16 g, 45 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,86 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,53 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,33–7,29 (m, 2H), 7,16–7,15 (m, 1H), 7,09–6,99 (m, 4H), 6,94–6,89 (m, 2H), 6,85–6,84 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,77 (s a, 1H); EM (ESI):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 561,0$ .

**E) 3,5-dicloro-N-(3-(N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)sulfamoil)bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

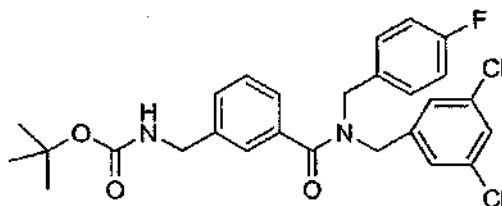
25 A una solución de N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)-3-((4-fluorobencilamino)metil)bencenosulfonamida (75 mg, 0,13 mmol) en THF (4 ml) a ta se le añadió cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencen-1-sulfonilo (38 mg, 0,15 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,06 ml, 0,40 mmol) y ésta se agitó a ta durante 1,5 h. Se le añadieron cloruro de sulfonilo (15 mg) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,05 ml) adicionales a la mezcla de reacción y se continuó la agitación de ésta de durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición: disolvente A: 10 % de MeOH – 90 % de  $\text{H}_2\text{O}$ – TFA al 0,1 %; Disolvente B: 90 % de MeOH – 10 % de  $\text{H}_2\text{O}$ – TFA al 0,1 %. Columna 3: YMC S5 ODS de 20 X 100 mm; 45 % de B hasta un 100 % de B final, tiempo de gradiente: 10 minutos, caudal: 20 ml/min) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (56 mg, 53 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,72 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,50–7,46 (m, 2H), 7,20–7,10 (m, 5H), 6,93–6,90 (m, 6H), 4,61 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,21 (s, 2H); EM (ESI):  $[\text{M} - \text{H}]^- = 784,9$ .

**EJEMPLO 95**



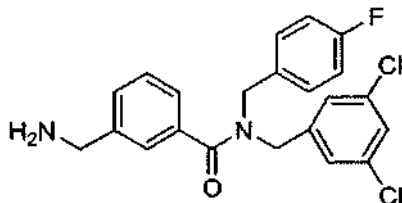
35 **3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-**

## fluorobencil)benzamida



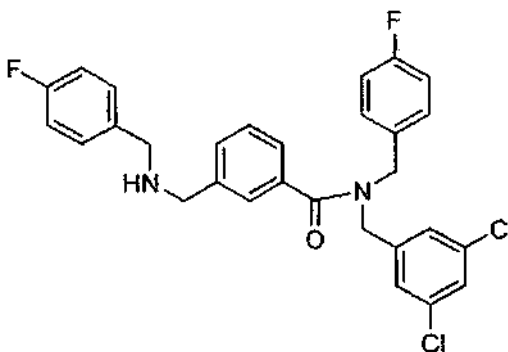
## A) 3-((3,5-diclorobencil)(4-fluorobencil)carbamoil)bencilcarbamato de terc-butilo

5 Una solución de N-(3,5-diclorobencil)-1-(4-fluorofenil)metanamina (0,5 g, 1,76 mmol), EDCI.HCl (0,47 g, 2,46 mmol), ácido 3-(Boc-aminometil)benzoico (0,53 g, 2,11 mmol) y HOBT.H<sub>2</sub>O (0,16 g, 1,06 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a ta durante 20h. El residuo se diluyó con acetato de etilo y disolución de HCl 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución de NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y el residuo se purificó por  
10 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, B: acetato de etilo; condición: 100 % de A hasta un 15 % de B. (gradiente de 35 min) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,81 g, 89 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,42–7,32 (m, 5H), 7,17–6,99 (m, 6H), 4,88–4,63 (m, 2H), 4,42–4,35 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).



## B) 3-(aminometil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzamida

15 A una solución de 3-((3,5-diclorobencil)(4-fluorobencil)carbamoil)bencilcarbamato de terc-butilo (0,8 g, 1,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) se le añadió TFA (1,19 ml, 15,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4h, se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> ac. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,61 g, 95 %). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,52–7,06 (m, 11H), 4,65–4,40 (m, 4H), 3,72 (s, 2H); EM (ESI): [M + H]<sup>+</sup> = 416,9.

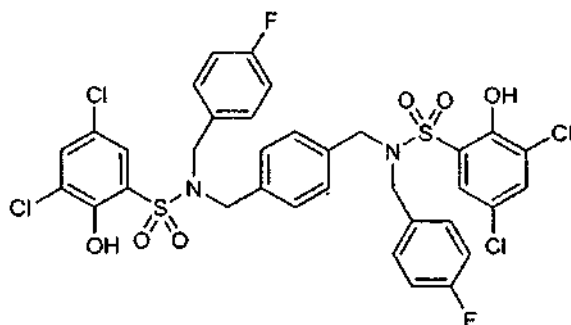


## C) N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)-3-((4-fluorobencilamino)metil)benzamida

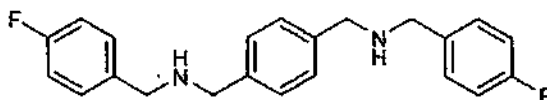
25 A una solución de 3-(aminometil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzamida (0,6 g, 1,44 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,0 ml) y 2-propanol (6,0 ml) se le añadió 4-fluorobenzaldehído (0,16 ml, 1,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura de baño de hielo y se le añadió triacetoxi-borohidruro de sodio (0,49 g, 2,30 mmol) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 h. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> ac. y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> ac. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por  
30 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO. condición: 24 g columna; eluyentes: 0–25 % de acetato de etilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gradiente a lo largo de 40 minutos) para obtener el producto deseado como un aceite incoloro (0,47, 63 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55–7,29 (m,7H), 7,17–7,00 (m, 8H), 4,70–4,63 (m, 2H), 4,43–4,36 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,77 (s, 2H); EM (ESI): [M + H]<sup>+</sup> = 524,9.

**D) 3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzamida**

5 A una solución de N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)-3-((4-fluorobencilamino)metil)benzamida (70 mg, 0,13 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonilo (42 mg, 0,16 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,02 ml, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h, se concentró y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (51 mg, 51 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,34–7,07 (m, 13H), 6,81 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,75–4,65 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,43–4,40 (m, 4H); EM (ESI): [M + H]<sup>+</sup> = 751,0.

**Ejemplo 96**

10

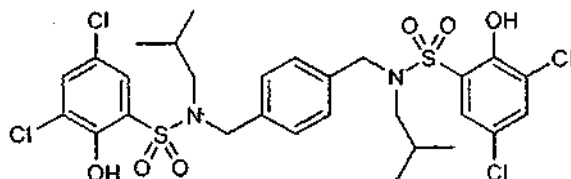
**N-(4-fluoro-bencil)-N-(4-(((4-fluoro-bencil)-(3,5-dicloro-2-hidroxibenceno)sulfonil-amino)-metil)-bencil)-3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonamida****A) (4-fluoro-bencil)-{4-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-bencil}-amina**

15 A una solución de 4-fluorobenzaldehído (2,482 g, 20,00 mmol) en un disolvente mixto (20 ml de cloruro de metileno y 10 ml de i-propanol) a ta, se le añadió 1,4-fenilendimetanamina (1,362 g, 10 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. A esta mezcla se le añadió borohidruro de sodio (0,567 g, 15,0 mmol, 1,5 equiv.) y ésta se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo 10 ml de MeOH y 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron y se purificaron por sistema ISCO, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc para dar el compuesto del título (2,45 g, 66 %) como un material viscoso, EM (ESI): 353,1 (M + H)<sup>+</sup>.

20

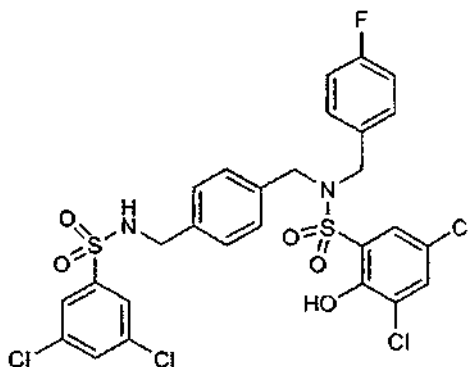
**B) N-(4-fluoro-bencil)-N-(4-(((4-fluoro-bencil)-(3,5-dicloro-2-hidroxibenceno)sulfonil-amino)-metil)-bencil)-3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonamida**

25 A una solución de (4-fluoro-bencil)-{4-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-bencil}-amina (50 mg, 0,142 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a ta se le añadió cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibenceno-1-sulfonilo (74,2 mg, 0,284 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se concentró y se purificó por HPLC prep para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (67 mg, 56 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,99 (s a, 2H), 7,55 (d, 2H, J = 2,5 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 2,5 Hz), 7,07 (m, 4H), 7,01 (s, 4H), 6,96 (t, 4H, J = 8,6 Hz), 4,34 (s, 4H), 4,32 (s, 4H); EM (ESI): 800,9 (M - H)<sup>-</sup>.

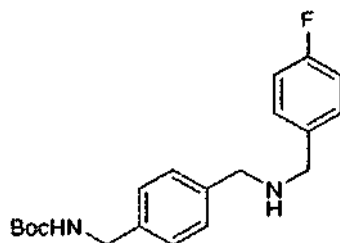
**Ejemplo 97****N-Isobutil-N-(4-((isobutil-(3,5-dicloro-2-hidroxibenceno)-sulfonil-amino)-metil)-bencil)-(3,5-dicloro-2-hidroxibenceno)sulfonamida**

35 El mismo procedimiento que para el ejemplo 96 usando el iso-butiraldehído. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,06 (s a, 2H), 7,83 (d, 2H, J = 3,1 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 3,1 Hz), 7,20 (s, 4H), 4,40 (s, 4H), 2,98 (d, 4H, J = 8,1 Hz), 1,54 (m, 2H), 0,65 (d, 12H, J = 8,1 Hz); EM (ESI): 698,6 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 98



**3,5-dicloro-N-(4-((3,5-diclorofenilsulfonamido)metil)encil)-N-(4-fluorencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida**

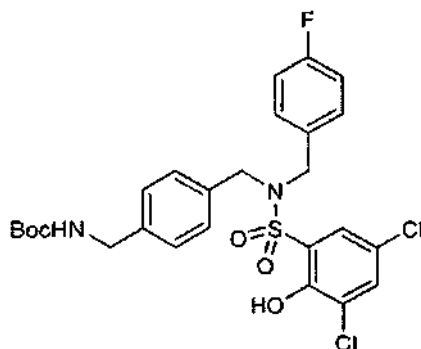


5

**A) 4-((4-fluorobencilamino)metil)encilcarbamato de terc-butilo**

A una solución de 4-fluorobenzaldehído (496 mg, 4,00 mmol) en un disolvente mixto de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y 2-propanol (2 ml) a  $t_a$  se le añadió 4-(aminometil)encilcarbamato de terc-butilo (945 mg, 4,00 mmol, *Aldrich*). La mezcla de reacción se agitó a  $t_a$  durante una noche. A la mañana siguiente, se le añadió borohidruro de sodio (296 mg, 8,0 mmol) y la mezcla se agitó a  $t_a$  durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo 3 ml de MeOH y 3 ml de  $\text{NaHCO}_3$  ac. Saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  para dar el compuesto del título (0,69 g, 48 %) como un material viscoso. EM (ESI): 345,1 (M + H)<sup>+</sup>.

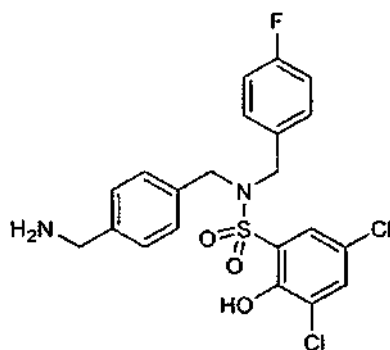
10



**B) 4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-fenilsulfonamido)metil)encilcarbamato de terc-butilo**

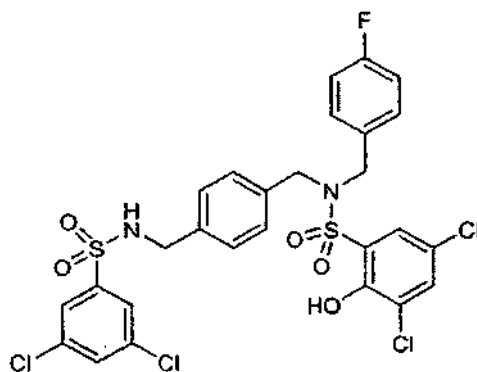
A una solución de 4-((4-fluorobencilamino)metil)encilcarbamato de terc-butilo (654 mg, 1,90 mmol, *Aldrich*) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se le añadieron cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxi-bencen-1-sulfonilo (497 mg, 0,50 mmol, *Aldrich*) y diiso-propiletilamina (1,34 ml, 9,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $t_a$  durante una noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio ac. Saturado y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  para dar el compuesto del título (604 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI): m/z 566,9.

20



**C) N-(4-(aminometil)encil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

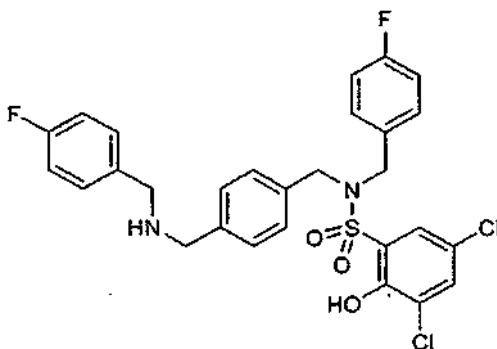
5 A una solución de 4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)encilcarbamato de terc-butilo (569 mg, 1,00 mmol) en cloruro de metileno (9 ml) se le añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y a continuación se concentró. El residuo se disolvió con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio ac. Saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título (446 mg, 95 %) en forma de un sólido de color castaño. EM (ESI): m/z 468,9 (M + H)<sup>+</sup>.



**D) 3,5-dicloro-N-(4-((3,5-diclorofenilsulfonamido)metil)encil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

10 A una disolución de N-(4-(aminometil)encil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (47 mg, 0,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se le añadieron cloruro de 3,5-diclorobencen-1-sulfonilo (25 mg, 0,10 mmol) y diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título (19 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (s a, 1H), 8,41 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,64 (d, 2H, J = 2,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,11-6,98 (m, 7H), 4,39 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,03 (d, 2H, J = 3,1 Hz); EM (ESI): 678,7 (M + H)<sup>+</sup>.

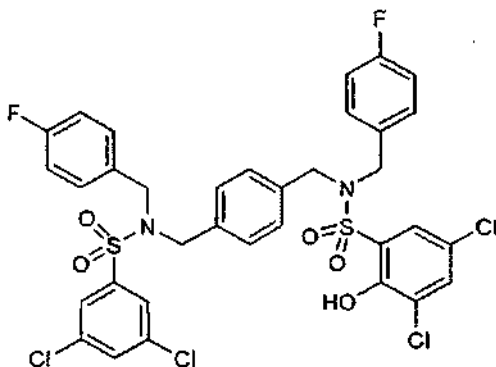
**Ejemplo 99**



20 **3,5-dicloro-N-(4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)fenilsulfonamido)metil)encil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

**A) 3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-N-(4-((4-fluorobencilamino)metil)encil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

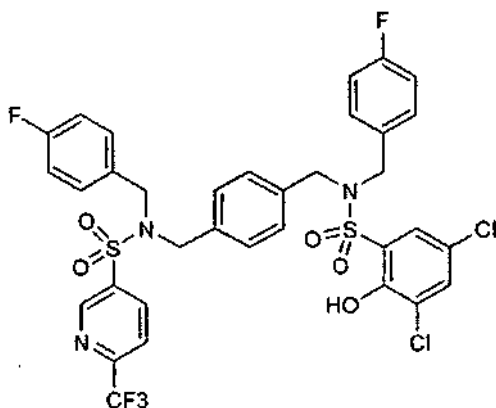
5 A una solución de N-(4-(aminometil)bencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (235 mg, 0,50 mmol) en un disolvente mixto (10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 2 ml de i-propanol) a ta se le añadió 4-fluorobenzaldehído (62 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. A la mañana siguiente, se le añadió borohidruro de sodio (37 mg, 1,00 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo 3 ml de MeOH y 3 ml de NaHCO<sub>3</sub> ac. Saturado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron y se purificaron por HPLC prep para dar el compuesto del título (164 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI): 577,0 (M + H)<sup>+</sup>.



10 **B) 3,5-dicloro-N-(4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)fenilsulfonamido)metil)bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

15 A una solución de 3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-N-(4-((4-fluorobencilamino)metil)bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (47 mg, 0,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se le añadieron cloruro de 3,5-diclorobencen-1-sulfonilo (25 mg, 0,10 mmol) y diisopropiletilamina (0,042 ml, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y se concentró. El residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título (9,9 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (s a, 1H), 7,96 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 2,5 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,18-6,97 (m, 12H), 4,40 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,34 (s, 2H); EM (ESI) 786,8 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 100**



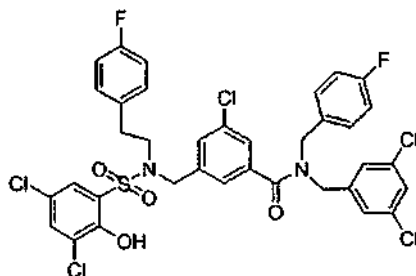
20 **N-(4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)bencil)-N-(4-fluorobencil)-6-(trifluorometil)piridina-3-sulfonamida**

25 A una solución de 3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-N-(4-((4-fluorobencilamino)metil)bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (47 mg, 0,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se le añadieron cloruro de 6-(trifluorometil)piridina-3-sulfonilo (25 mg, 0,10 mmol, Aldrich) y diisopropiletilamina (0,042 ml, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título (24,0 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (s a, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 2,3 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,17-6,97 (m, 12H), 4,40 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,34 (s, 2H); EM (ESI): 786,1 (M + H)<sup>+</sup>.

30 **EJEMPLOS 101 a 102**

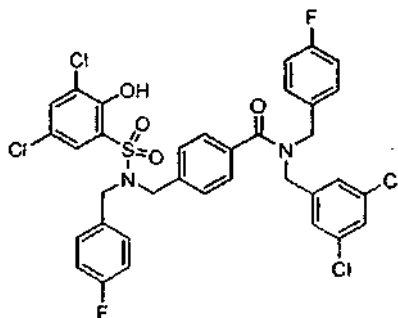
Los siguientes ejemplos se prepararon usando unos procedimientos similares a los que se indican anteriormente:

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos) <sup>*</sup>	LCMS
101		N-(bifenil-4-ilmetil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(3-((4-metilfenilsulfonamido)metil)encil)bencenosulfonamida	4,22	(M - H) <sup>-</sup> 679,1
102		3,5-dicloro-N-(3-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-fenilsulfonamido)metil)-encil)-2-hidroxi-N-(naftalen-1-ilmetil)-bencenosulfonamida	4,84	(M - H) <sup>-</sup> 817

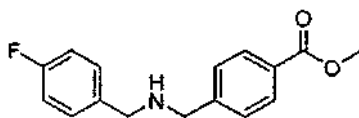
**EJEMPLO 105**

5 **3-cloro-5-((3,5-dicloro-N-(4-fluorofenil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzamida**

El compuesto se preparó usando unos procedimientos similares a los que se describen para los ejemplos 95 y 24, EM (ESI): 779,2 (M - H)<sup>-</sup>.

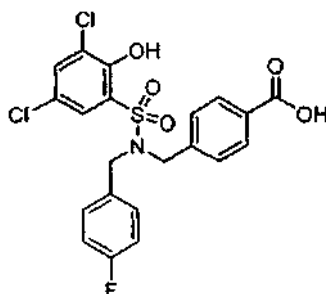
**EJEMPLO 106**

10 **4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzamida**



**A) 4-((4-fluorobenzilamino)metil)benzoato de metilo**

5 A una solución de 4-fluorobenzaldehído (2,482 g, 20,00 mmol, Aldrich) en un disolvente mixto (20 ml de cloruro de metileno y 20 ml de *i*-propanol) a temperatura ambiente se le añadió una mezcla de cloruro de 4-(metoxycarbonil)fenil)metan-aminio (4,03 g, 20 mmol, Aldrich) con trietilamina (2,79 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, se trató con triacetoxihidrobórato de sodio (6,36 g, 30,0 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de MeOH y 10 ml de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sistema ISCO, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc con un 10 % de MeOH) para dar el compuesto deseado (3,88 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,39 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,28 (m, 2H), 7,00 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 5,53 (a, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,77 (s, 2H). EM (ESI): 274,1 (M + H)<sup>+</sup>.



**15 B) Ácido 4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-benzoico**

A una solución de 4-((4-fluorobencilamino)metil)benzoato de metilo (1,367 g, 5 mmol) en THF (20 ml) a ta, se le añadió cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencen-1-sulfonilo (1,438 g, 5,50 mmol) seguido de la adición de trietilamina (2,09 ml, 15,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se formó un sólido, que se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se disolvió en un disolvente mixto (15 ml de MeOH y 15 ml de THF). A esta mezcla se le añadió NaOH 2 N (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con una disolución ac. de HCl 1 N a pH 3-4. El sólido que se formó se recogió por filtración y se secó a vacío para dar un sólido de color amarillo claro como el producto deseado (1,5 g, 62 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,91 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,39 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,34 (m, 3H), 7,24 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,04 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,13 (s, 2H), 4,08 (s, 2H). EM (ESI): 483,8 (M + H)<sup>+</sup>.

**25 C) 4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzamida**

A una solución de ácido 4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)benzoico (48 mg, 0,10 mol) en DMF, se le añadieron N-(3,5-diclorobencil)-1-(4-fluorofenil)metanamina (28 mg, 0,1 mmol), HATU (48 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (0,052 ml, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se purificó por HPLC preparativa (Columna YMC S5 ODS C18 20 3 100 mm; Disolvente A = 10 % de MeOH-90 % de H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %; Disolvente B = 10 % de H<sub>2</sub>O-90 % de MeOH con TFA al 0,1 %). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el compuesto del título (40 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,71 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,37-7,05 (m, 13H), 6,85 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,70 (a, 1H), 4,64 (a, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,46 (a, 1H), 4,42 (a, 1H). EM (ESI): 750,8 (M + H)<sup>+</sup>.

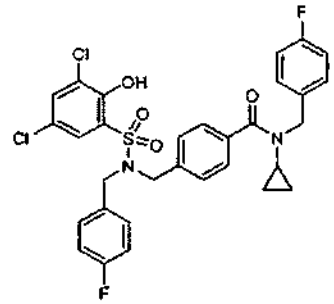
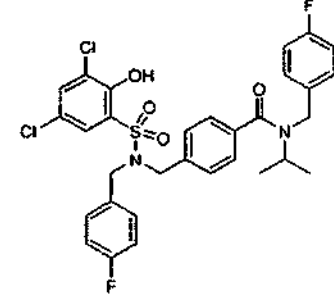
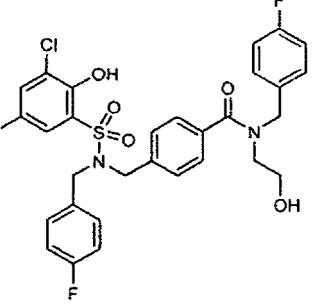
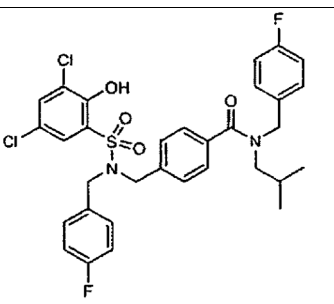
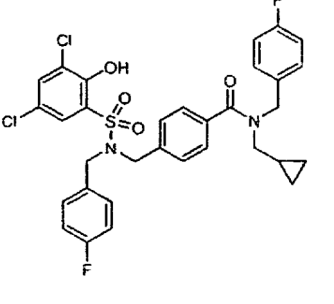
**EJEMPLOS 107-165**

Los siguientes ejemplos se prepararon usando unos procedimientos similares a los que se describen para el ejemplo 106:

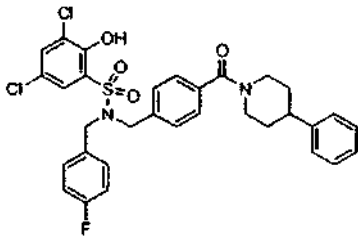
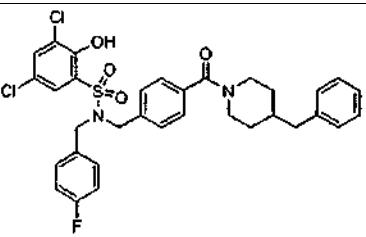
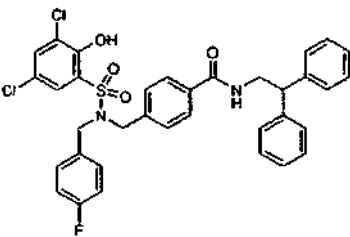
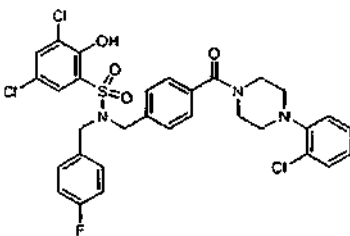
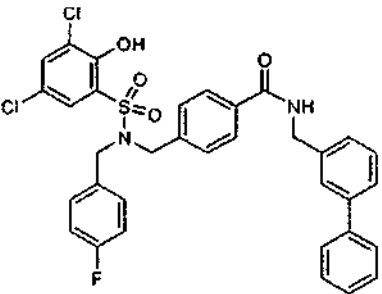
40

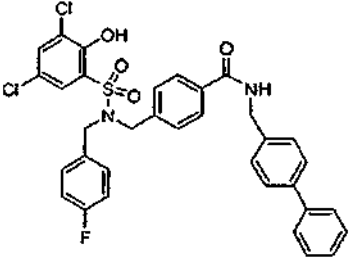
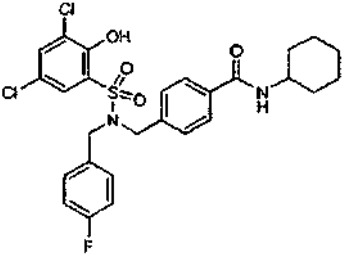
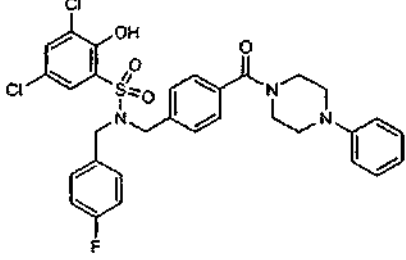
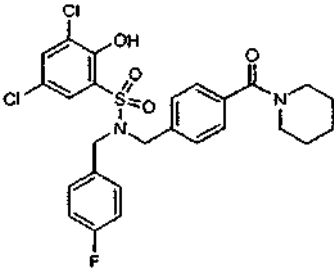
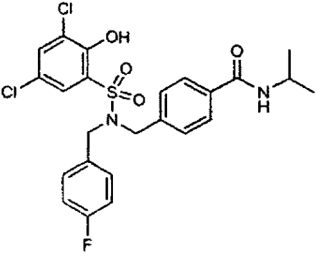


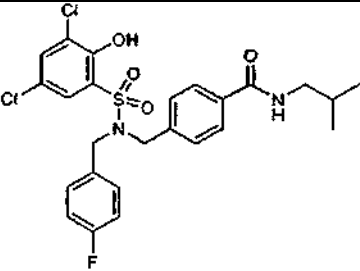
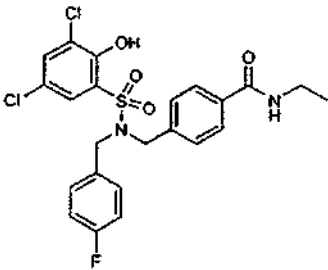
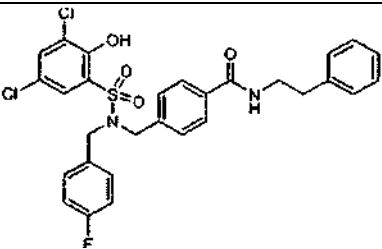
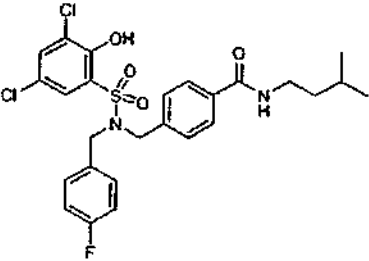
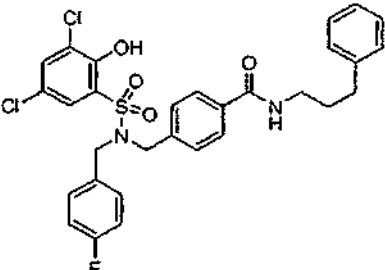
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS (M + H) <sup>+</sup>
107		N-bencil-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-isopropilbenzamida	A 4,07	(M + H) <sup>+</sup> 614,9
108		N-bencil-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-metilbenzamida	A 3,94	(M + H) <sup>+</sup> 586,9
109		N,N-dibutil-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-benzamida	A 4,07	(M + H) <sup>+</sup> 594,9
110		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-fluorobencil)-N-isopentilbenzamida	B 22,579	(M - H) <sup>-</sup> 660
111		N-ciclopentil-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-fluorobencil)-benzamida	B 22,461	(M - H) <sup>-</sup> 657

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
112		N-ciclopropil-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-fluorobencil)-benzamida	B 21,173	(M - H) <sup>-</sup> 630
113		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-fluorobencil)-N-isopropilbenzamida	B 21,315	(M - H) <sup>-</sup> 633
114		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-fluorobencil)-N-(2-hidroxietil)benzamida	B 18,546	(M - H) <sup>-</sup> 635
115		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-fluorobencil)-N-isobutilbenzamida	B 22,288	(M - H) <sup>-</sup> 646,5
116		N-(ciclopropilmetil)-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-fluorobencil)-benzamida	B 21,257	(M - H) <sup>-</sup> 644,5

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS (M + H) <sup>+</sup>
117		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-fluorobencil)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida	B 21,361	(M + H) <sup>+</sup> 683,6
118		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-fluorobencil)-N-(2-morfolinoetil)benzamida	B 16,564	(M - H) <sup>-</sup> 703,6
119		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-(cbmetilamino)-fenil)-N-(4-fluorobencil)-benzamida	B 21,852	(M - H) <sup>-</sup> 709,6
120		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-isopentil-N-metilbenzamida	C 3,385	(M - H) <sup>-</sup> 566,8
121		N-(2-(benzo[d]tiazol-2-il)-etil)-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-benzamida	C 3,282	(M - H) <sup>-</sup> 643,7

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS (M - H) <sup>-</sup>
122		3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-N-(4-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)-bencil)benzenosulfonamida	C 3,507	(M - H) <sup>-</sup> 626,8
123		N-(4-(4-bencilpiperidina-1-carbonil)bencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-benzenosulfonamida	C 3,675	(M - H) <sup>-</sup> 640,8
124		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-fenilsulfonamido)-metil)-N-(2,2-difeniletíl)-benzamida	C 3,587	(M - H) <sup>-</sup> 662,8
125		3,5-dicloro-N-(4-(4-(2-clorofenil)piperazina-1-carbonil)bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-benzenosulfonamida	C 3,588	(M - H) <sup>-</sup> 661,7
126		N-(bifenil-3-ilmetil)-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-fenilsulfonamido)-metil)-benzamida	C 3,598	(M - H) <sup>-</sup> 648,8

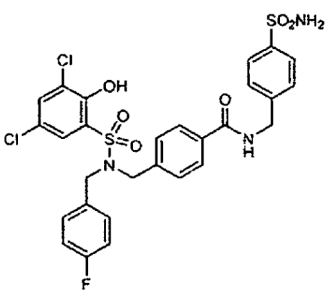
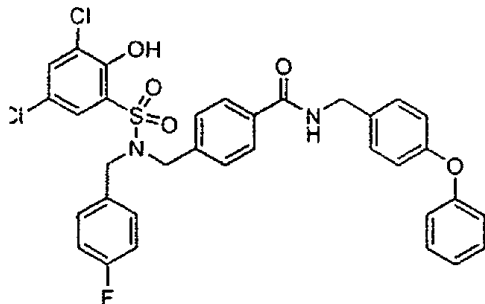
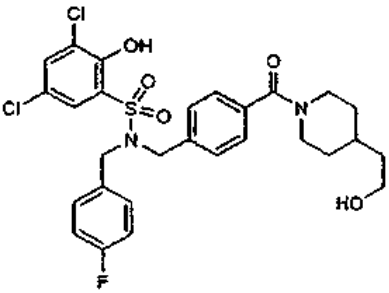
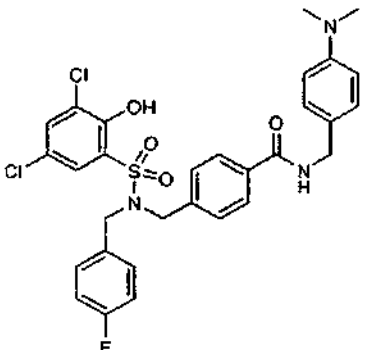
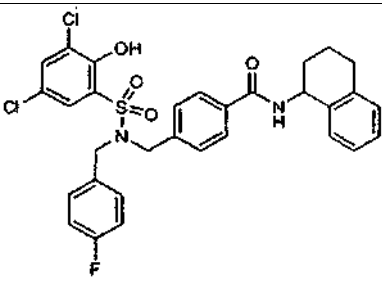
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS (M - H) <sup>-</sup>
127		N-(bifenil-4-ilmetil)-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-benzamida	C 3,593	(M - H) <sup>-</sup> 648,8
128		N-ciclohexil-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-benzamida	C 3,252	(M - H) <sup>-</sup> 564,8
129		3,5-dicloro-N-(4-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)-bencil)-2-hidroxi-N-(4-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-bencil)benzenosulfonamida	C 3,320	(M - H) <sup>-</sup> 627,8
130		3,5-dicloro-N-(4-(4-piperidina-1-carbonil)bencil)-2-hidroxi-N-(4-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-bencil)benzenosulfonamida	C 3,053	(M - H) <sup>-</sup> 550,8
131		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-isopropilbenzamida	C 2,868	(M - H) <sup>-</sup> 524,7

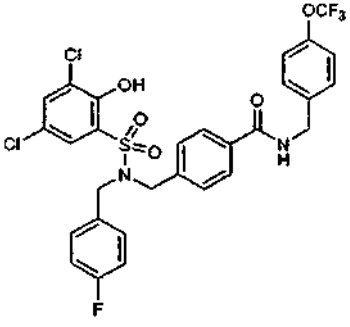
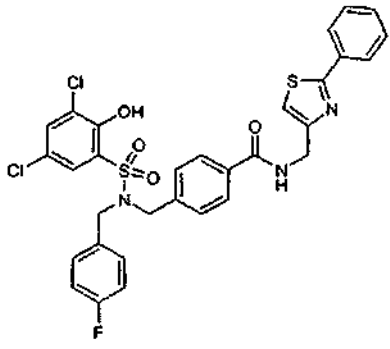
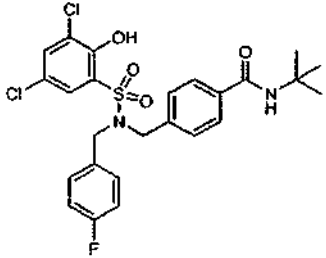
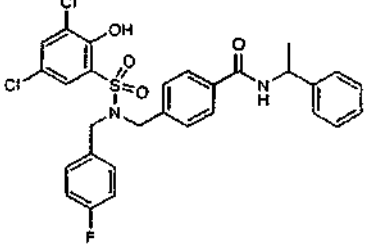
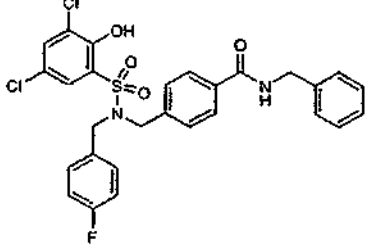
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS (M - H) <sup>-</sup>
132		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-isobutilbenzamida	C 3,030	(M - H) <sup>-</sup> 538,7
133		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-etilbenzamida	C 2,687	(M - H) <sup>-</sup> 510,7
134		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-fenilbenzamida	C 3,207	(M - H) <sup>-</sup> 586,7
135		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-isopentilbenzamida	C 3,227	(M - H) <sup>-</sup> 552,7
136		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(3-fenilpropil)-benzamida	C 3,350	(M - H) <sup>-</sup> 600,7

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS (M - H) <sup>-</sup>
137		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-metil-N-fenetilbenzamida	C 3,318	(M - H) <sup>-</sup> 600,7
138		N-butil-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-benzamida	C 3,050	(M - H) <sup>-</sup> 538,7
139		N-(4-(4-bencilidilpiperazina-1-carbonil)encil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	C 3,873	(M - H) <sup>-</sup> 717,8
140		3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-N-(4-(4-(pirazin-2-il)-piperazina-1-carbonil)encil)-bencenosulfonamida	C 2,742	(M - H) <sup>-</sup> 629,7
141		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(2-fenoxietil)-benzamida	C 3,202	(M - H) <sup>-</sup> 602,7

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS (M - H) <sup>-</sup>
142		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(3-(trifluorometoxi)-bencil)benzamida	C 3,468	(M - H) <sup>-</sup> 656,7
143		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-((1S, 2R)-2-fenilciclopropil)benzamida	0 3,300	(M - H) <sup>-</sup> 598,7
144		3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-N-(4-(3-fenilpirrolidina-1-carbonil)-bencil)benzenosulfonamida	0 3,360	(M - H) <sup>-</sup> 612,7
145		N-(4-(4-bencilpiperazina-1-carbonil)bencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	0 3,278	(M - H) <sup>-</sup> 641,8
146		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)benzamida	0 2,770	(M - H) <sup>-</sup> 601,8



Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS (M - H) <sup>-</sup>
147		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-sulfamoilbencil)-benzamida	0 2,620	(M - H) <sup>-</sup> 651,7
148		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-fenoxibencil)-benzamida	C 3,585	(M - H) <sup>-</sup> 664,7
149		3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-N-(4-(4-(2-hidroxi)etil)piperidina-1-carbonil)bencil)-bencenosulfonamida	C 2,573	(M - H) <sup>-</sup> 594,8
150		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-(dimetilamino)-bencil)benzamida	C 3,212	(M - H) <sup>-</sup> 615,8
151		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-benzamida	D 3,442	(M - H) <sup>-</sup> 612,8

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS (M - H) <sup>-</sup>
152		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-(trifluorometoxi)-bencil)benzamida	D 3,480	(M - H) <sup>-</sup> 656,7
153		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-((2-feniltiazol-4-il)metil)benzamida	D 3,340	(M - H) <sup>-</sup> 655,7
154		N-terc-butil-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-benzamida	D 3,157	(M - H) <sup>-</sup> 538,8
155		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(1-feniletil)-benzamida	D 3,240	(M - H) <sup>-</sup> 586,8
156		N-bencil-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-benzamida	D 3,115	(M - H) <sup>-</sup> 572,7

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC $t_R$ (minutos)*	LCMS (M - H) <sup>-</sup>
157		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-neopentilbenzamida	D 3,208	(M - H) <sup>-</sup> 552,8
158		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-(trifluorometil)-bencil)benzamida	D 3,398	(M - H) <sup>-</sup> 640,7
159		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-isobutil-N-metilbenzamida	D 3,202	(M - H) <sup>-</sup> 552,8
160		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-isopropil-N-metilbenzamida	D 2,972	(M - H) <sup>-</sup> 538,8
161		N-(benzo[d]tiazol-6-il)-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-benzamida	D 3,025	(M - H) <sup>-</sup> 615,7

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC $t_R$ (minutos)*	LCMS
162		4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(4-(dimetilamino)-fenil)benzamida	D 3,237	(M - H) <sup>-</sup> 601,8
163		3-(4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-benzamido)butanoato de etilo	D 2,952	(M - H) <sup>-</sup> 596,8
164		(S,Z)-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H benzo[e][1,4]diazepin-3-il)benzamida	A 3,64	(M + H) <sup>+</sup> 731,0
165		(R,Z)-4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-N-(1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H benzo[e][1,4]diazepin-3-il)benzamida	A 3,58	(M + H) <sup>+</sup> 730,9

\*condiciones de HPLC:

A) YMC S5 ODS, columna Ballistic de 4,6 x 50 mm: pase de 6 minutos con un gradiente de 4 minutos de un 10-90 % de MeOH acuoso con un 0,2 % de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

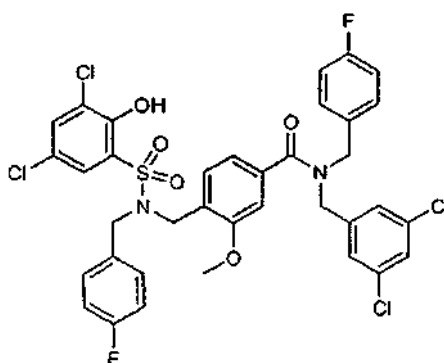
B) XBridge Phenil, columna 3,5  $\mu$  de 4,6 x 150 mm: pase de 35 minutos con un gradiente de 25 minutos de un 14 a un 95 % de MeCN ac. con TFA al 0,05 %.

C) Columna de 4,6 x 50 mm Supelco Ascentis Express C-18, 2,7  $\mu$ m; gradiente de 5,3 min de un 0 % de B hasta un 100 % de B; caudal 3 ml/min; A = 5 % de MeOH-95 % de H<sub>2</sub>O - 0,1 % de TFA, B = 95 % de MeOH - 5 % de H<sub>2</sub>O - TFA al 0,1 %.

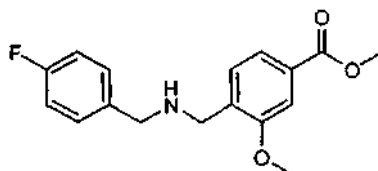
D) Columna de 4,6 x 50 mm Supelco Ascentis Express C-18, 2,7  $\mu$ m; gradiente de 5,3 min de un 0 % de B hasta un 100 % de B; caudal 3 ml/min; A = 5 % de MeCN - 95 % de H<sub>2</sub>O - 10 mM NH<sub>4</sub>OAc, B = 95 % de MeCN - 5 % de

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
H <sub>2</sub> O – 10 mM NH <sub>4</sub> OAc.				

## EJEMPLO 166

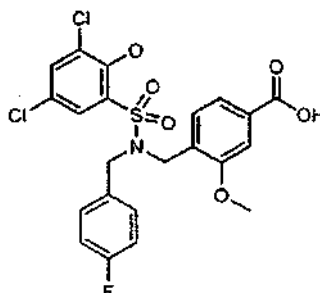


- 5 **4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)-3-metoxibenzamida**



**A) 4-((4-fluorobencilamino)metil)-3-metoxibenzoato de metilo**

- 10 A una solución de 4-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo (0,518 g, 2 mmol, Trans World Chemicals) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió (4-fluorofenil)metanamina (1,00 g, 8,00 mmol, Aldrich) y trietilamina (0,56 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se inactivó mediante la adición de 5 ml de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sistema ISCO, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc) para dar el compuesto deseado (0,35 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,64 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,08 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,76 (s, 2H). EM (ESI): 304,1 (M + H)<sup>+</sup>.



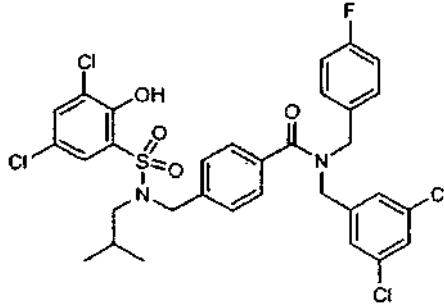
**B) ácido 4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-3-metoxibenzoico**

El compuesto se preparó usando un procedimiento similar tal como se describe para la etapa B del ejemplo 106, EM (ESI): 513,8 (M + H)<sup>+</sup>.

**C)4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)-3-metoxibenzamida**

- 5 El compuesto se preparó usando un procedimiento similar tal como se describe para la etapa C del ejemplo 106, HPLC t<sub>R</sub> = 4,27 min; EM (ESI): 780,8 (M + H)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 167**



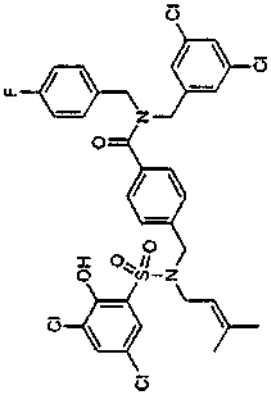
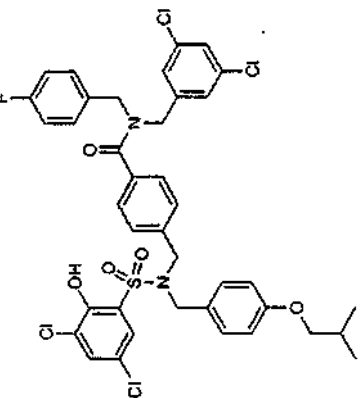
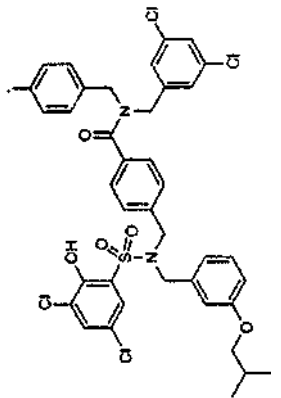
- 10 **4-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isobutilfenilsulfonamido)metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)-benzamida**

El compuesto se preparó usando unos procedimientos similares a los que se describen para el ejemplo 106, no obstante, el 4-fluorobenzaldehído en la etapa A se sustituyó por isobutiraldehído. HPLC t<sub>R</sub> = 4,19 min; EM (ESI): 698,8 (M + H)<sup>+</sup>.

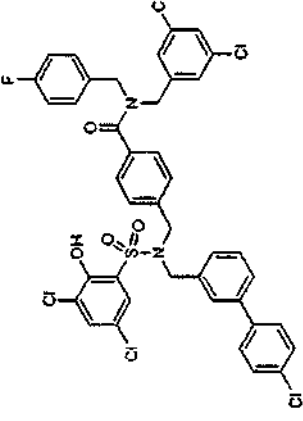
**EJEMPLOS 168 a 174**

- 15 Los siguientes ejemplos se prepararon usando unos procedimientos similares a los que se describen para el ejemplo 167 y 106:

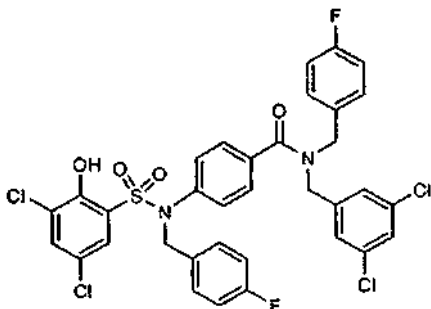
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC $t_R$ (minutos)*	LCMS (M + H) <sup>+</sup>
168		4-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isopentilfenilsulfonamido)-metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzamida	4,27	712,8
169		4-((3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(4-metilpentil)fenilsulfonamido)-metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzamida	4,34	726,8
170		4-((3,5-dicloro-N-(ciclohexilmetil)-2-hidroxiifenilsulfonamido)-metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzamida	4,35	738,8

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS (M + H) <sup>+</sup>
171		4-((3,5-dicloro-2-hidroxil-N-(3-metilbut-2-enil)fenilsulfonamido)-metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzamida	4,25	710-8
172		4-((3,5-dicloro-2-hidroxil-N-(4-isobutoxibencil)fenilsulfonamido)-metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzamida	4,45	804,9
173		4-((3,5-dicloro-2-hidroxil-N-(3-isobutoxibencil)fenilsulfonamido)-metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzamida	4,45	804,9



Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC $t_R$ (minutos)*	LCMS (M + H) <sup>+</sup>
174		4-((3,5-dicloro-N-(4-(1-(4-clorobifenil-3-il)metil)-2-hidroxisulfonamido)metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)benzamida	4,26	842,8
*condiciones de HPLC: YMC S5 ODS, columna Ballistic de 4,6 x 50 mm: pase de 6 minutos con un gradiente de un 10-90 % de MeOH acuoso con un 0,2 % de H <sub>3</sub> P0 <sub>4</sub>				

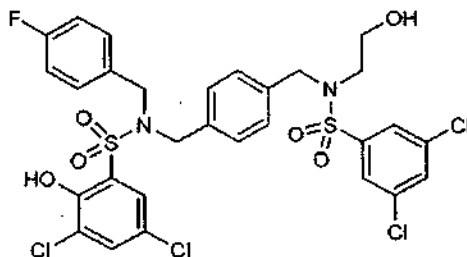
## EJEMPLO 175



**4-(3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)-benzamida**

- 5 El compuesto se preparó usando unos procedimientos similares a los que se describen para el ejemplo 106, no obstante, el 4-(aminometil)benzoato de metilo se sustituyó por 4-aminobenzoato de metilo. HPLC  $t_R$  = 4,19 min; EM (ESI): 734,7 (M + H)<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 176



- 10 **3,5-dicloro-N-(4-((3,5-dicloro-N-(2-hidroxiethyl)fenilsulfonamido)metil)bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

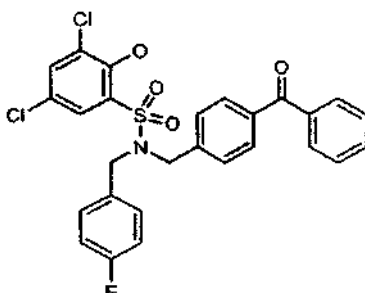
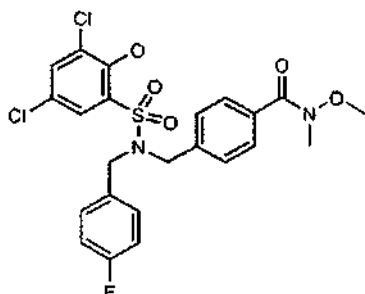
El compuesto se preparó usando un procedimiento similar a aquél que se describe para el ejemplo 100, no obstante se usó 2-(terc-butildimetilsililo)acetaldehído. La desprotección del terc-butildimetilsilil-éter intermedio se llevó a cabo usando HCl 1 N en MeOH. HPLC  $t_R$  = 4,21 min; EM (ESI): 720,8 (M + H)<sup>+</sup>.

## 15 EJEMPLOS 177-179

Los siguientes ejemplos se prepararon usando los correspondientes aldehídos y sulfonilcloruros con unos procedimientos similares a los que se describen para el ejemplo 100:

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC (minutos)	$t_R$	LCMS (M + H) <sup>+</sup>
177		3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-N-(4-((N-(4-fluorobencil)fenilsulfonamido)metil)bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	4,35		717,0

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC (minutos)	t <sub>R</sub>	LCMS (M + H) <sup>+</sup>
178		N-(4-((bis(piridin-4-ilmetil)amino)metil)bencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	3,21		650,9
179		3,5-dicloro-N-(4-((3,5-dicloro-N-(piridin-2-ilmetil)fenilsulfonamido)-metil)bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	4,51		770,1

**EJEMPLO 180****N-(4-benzoilbencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

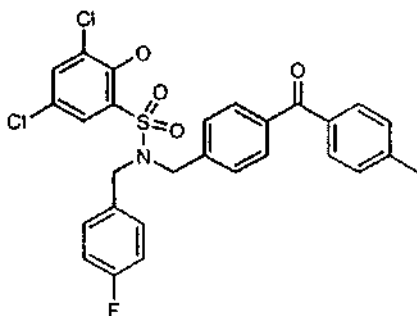
5

**A) 4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-N-metoxi-N-metilbenzamida.**

A una suspensión de ácido 4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)benzoico (0,726 g, 1,5 mmol) en DCM (20 ml) a ta se le añadió cloruro de oxalilo (0,394 ml, 4,50 mmol) y unas gotas de DMF. La mezcla se agitó a ta para dar una disolución de color amarillo. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM. A 0 °C, se le añadieron una mezcla de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,439 g, 4,50 mmol) y TEA (1,045 ml, 7,50 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sistema ISCO, eluyendo con DCM/EtOAc) para dar el producto deseado (0,516 g, 62 %) en forma de un sólido de color de color amarillo claro. EM (ESI): 527,1 (M + H)<sup>+</sup>.

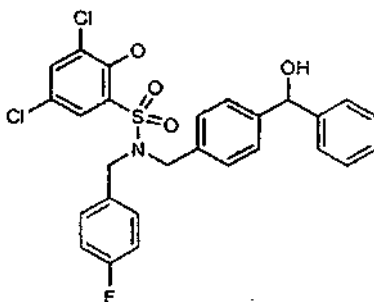
**15 B) N-(4-benzoilbencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

- 5 A una solución de 4-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-N-metoxi-N-metilbenzamida (0,105 g, 0,20 mmol) en THF (2 ml) se le añadió bromuro de fenilmagnesio (3 M en éter, 0,267 ml, 0,800 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se inactivó añadiendo una disolución de NH<sub>4</sub>Ac ac. Saturada fría y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se liofilizaron a sequedad para dar el compuesto del título (46 mg, 42 %) en forma de un sólido de color castaño. EM (ESI): 544,1 (M + H)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 181**

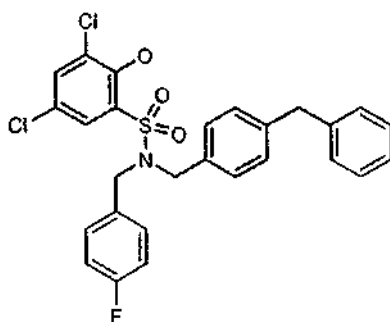
- 10 **3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-N-(4-(4-metilbenzoil)bencil)benzenosulfonamida**

El compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito en la etapa B del ejemplo 180, no obstante, el bromuro de fenilmagnesio se sustituyó por *p*-tolilmagnesio.

**EJEMPLO 182**

- 15 **3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-N-(4-(hidroxi(fenil)metil)bencil)benzenosulfonamida**

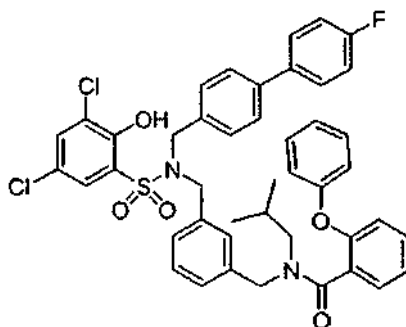
20 A una solución de N-(4-benzoilbencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (15 mg, 0,028 mmol) en THF (0,15 ml) y etanol (0,15 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (4 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Los disolventes se retiraron a vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (14 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI): 527,9 (M - H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 183****N-(4-bencilbencil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

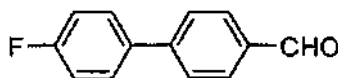
A una solución de TFA (1 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (14 mg, 0,037 mmol), seguido de 3,5-dicloro-

N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-N-(4-(hidroxi(fenil)metil)bencil)benzenosulfonamida (10 mg, 0,018 mmol) en DCM (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C para 0,5 h. El disolvente se retiró y el residuo se inactivó cuidadosamente mediante la adición de MeOH. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (6 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI): 530,1 (M + H)<sup>+</sup>.

5 **EJEMPLO 184**



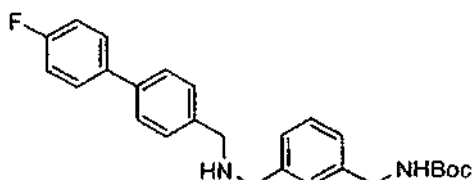
**N-(3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)bencil)-N-iso-butil-2-fenoxibenzamida**



10 **A) 4'-fluorobifenil-4-carbaldehído**

Una solución de 4-bromobenzaldehído (1,0 g, 5,4 mmol, 1,0 equiv.) y ácido 4-fluorofenilborónico (0,75 g, 5,4 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se desgasificó a vacío. Se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seco (1,12 g, 8,12 mmol, 1,5 equiv.) y catalizador de tetraquis (0,3 g, 0,27 mmol, 0,05 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h, se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60–120) usando 5–10 % de acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar el compuesto deseado (0,75 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,29–7,35 (t, 2H), 7,77–7,83 (t, 2H), 7,86–7,88 (d, 2H), 7,96–7,98 (d, 2H), 10,03 (s, 1H). EM (ESI): 201,2 (M + H)<sup>+</sup>.

15



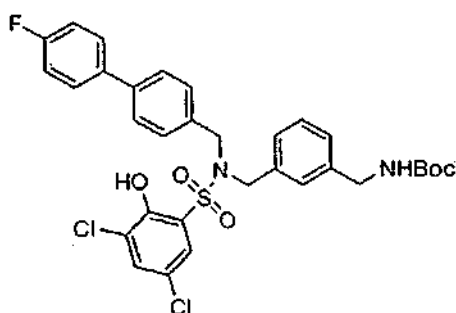
20

**B) 3-(((4'-fluorobifenil-4-il)-metilamino)-metil)-bencilcarbamato de terc-butilo**

4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (1,0 g, 5 mmol, 1,0 equiv.) y 3-(amino metil)bencilcarbamato de terc-butilo (1,18 g, 5 mmol, 1 equiv.) se disolvieron en metanol seco en nitrógeno y se sometieron a reflujo durante 4 h. La masa de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió borohidruro de sodio (570 mg, 15 mmol, 3 equiv.) en porciones a 0 °C a lo largo de 20–30 minutos. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y a continuación la reacción se interrumpió con un 10 % de disolución de bicarbonato de sodio ac. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se evaporó completamente a vacío y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60–120) usando 5–10 % de diclorometano de metanol como eluyente para proporcionar el compuesto deseado (1,8 g, 85 %) como un líquido de color amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30–1,37 (d, 9H), 3,66–3,69 (d, 4H), 4,09–4,11 (d, 2H), 7,07–7,09 (d, 1H), 7,18–7,29 (m, 6H), 7,36–7,42 (m, 1H), 7,56–7,59 (m, 2H), 7,65–7,67 (d, 2H), 7,68–7,70 (m, 2H). EM (ESI): 421,0 (M + H)<sup>+</sup>.

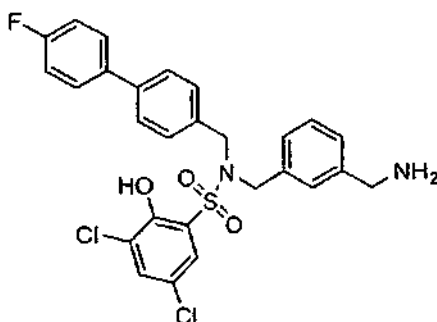
25

30



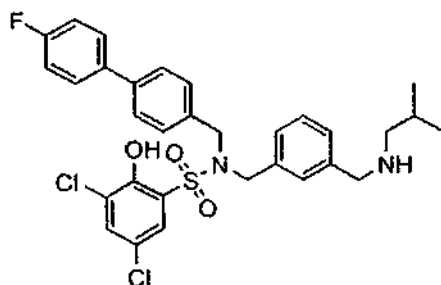
**C) 3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)encil-carbamato de terc-butilo**

5 Se disolvió 3-((4'-fluorobifenil-4-il)-metilamino)-metil)-encilcarbamato de terc-butilo (1,8 g, 4,28 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano y se enfrió a 0 °C. Se le añadió lentamente trietilamina (1,85 ml, 12,8 mmol, 3,0 equiv.) a lo largo de 5-10 minutos y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 °C. Se disolvió cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencen-1-sulfonilo (1,2 g, 4,7 mmol, 1,1 equiv.) en DCM y se le añadió lentamente a la mezcla anterior a 0 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío a baja temperatura y se retiró el precipitado blanco que se formó. La solución se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60-120) usando 15-20 % de acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar el producto deseado (2,3 g, 85 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,45 (d, 9H), 4,11-4,15 (d, 2H) 4,49-4,52 (d, 4H), 7,07-7,19 (m, 8H), 7,42-7,44 (d, 2H), 7,56-7,59 (m, 3H), 7,65-7,66 (d, 1H). EM (ESI): 644,0 (M - H)<sup>-</sup>.



**D) N-(3-(aminometil)-encil)-3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

15 3-[(3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)-metil)-2-hidroxifenilsulfonamido)-metil)-encilcarbamato de terc-butilo (1,0 g, 1,5 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DCM seco, se agitó durante 10 minutos y se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (3,5 g, 30,9 mmol 20 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se llevó lentamente hasta ta. Después de 4 h, el disolvente se evaporó a presión reducida, y se le añadieron acetato de etilo y un 10 % de disolución de NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se agitó durante 10 minutos y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. La sal en bruto (0,7 g, 82 %) se usó inmediatamente en la siguiente etapa. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,52 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,9-6,99 (t, 2H), 7,08-7,10 (d, 2H), 7,17-7,20 (m, 4H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,44-7,46 (d, 2H), 7,6-7,65 (t, 2H). EM (ESI): 546,0 (M + H)<sup>+</sup>.



**E) 3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidrox-N-(3-((isobutil-amino)metil)encil)benzenosulfonamida**

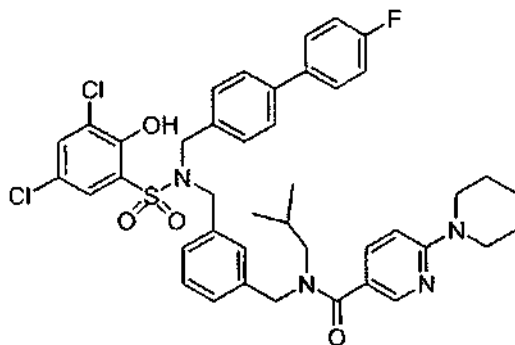
N-(3-(amino metil)encil)-3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxibencenosulfonamida (1,0 g, 1,8 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en metanol seco. La solución se agitó durante 10 minutos y se trató con isobutaraldehído (145 mg, 2 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura

ambiente, se sometió a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta 0 °C y se trató con NaBH<sub>4</sub> (210 mg, 5,5 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C, se inactivó mediante la adición de 10 % de disolución de NaHCO<sub>3</sub> ac. y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (240–280) usando 10–20 % de acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar el producto deseado (1 g, 90 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92–0,94 (s, 6H), 2,0 (t, 1H), 2,67–2,69 (d, 2H), 4,0 (s, 2H), 4,43–4,44 (s, 4H), 7,15–7,16 (d, 2H), 7,22–7,30 (m, 6H), 7,35 (s, 1H), 7,48–7,53 (d, 2H), 7,63–7,64 (d, 1H), 7,65–7,67 (t, 2H). EM (ESI): 602,2 (M + H)<sup>+</sup>.

**F) N-(3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-fenil)sulfonamido)metil)encil)-N-iso-butil-2-fenoxibenzamida**

3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-N-(3-((isobutil-amino)metil)encil)benzenosulfonamida (0,04 g, 0,066 mmol, 1 equiv.) se disolvió en acetonitrilo. Se le añadió DIPEA (0,034 ml, 0,198 mmol, 3 equiv.) a la solución seguido de ácido 2-fenoxi-benzoico (0,014 g, 0,066 mmol, 1 equiv.), EDCI (0,018 g, 0,099 mmol, 1,5 equiv.) y HOBT (0,013 g, 0,099 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se concentró para retirar la totalidad de los volátiles. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,025 g, 50 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,64–0,65 (d, 3H), 0,74–0,78 (t, 3H), 1,74 (s, 1H), 1,9 (t, 1H), 3,6 (t, 1H), 3,8 (t, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,41–4,45 (m, 4H), 6,86–6,93 (m, 3H), 6,92–6,99 (m, 3H), 7,00–7,13 (m, 7H), 7,14–7,26 (m, 3H), 7,28–7,39 (m, 5H), 7,44–7,47 (d, 1H), 7,54–7,61 (m, 3H), 7,73–7,74 (d, 1H), 7,83–7,84 (d, 1H). EM (ESI): 798,7 (M + H)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 185**

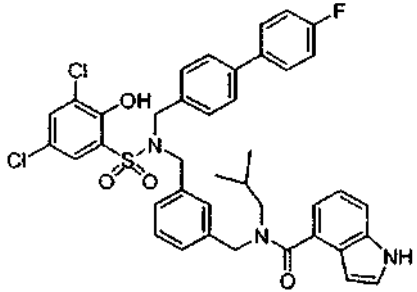
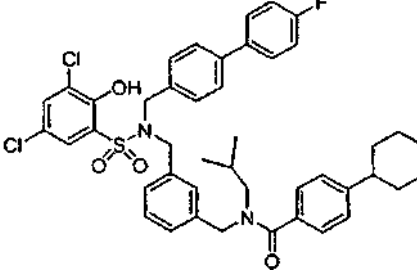
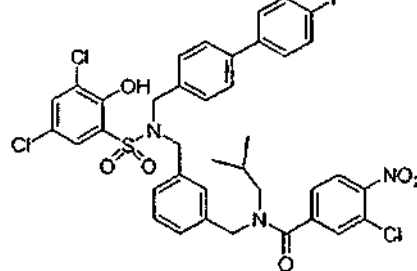
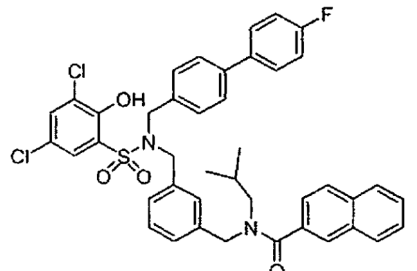
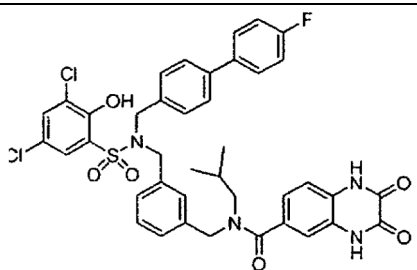


**N-(3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)-metil)-2-hidroxi-fenil)sulfonamido)-metil)-encil)-N-iso-butil-6-(piperidin-1-il)-nicotinamida**

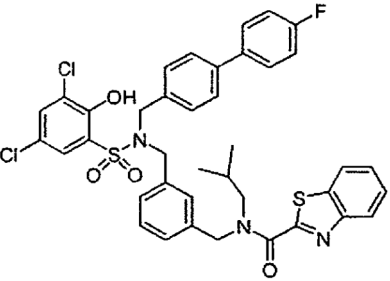
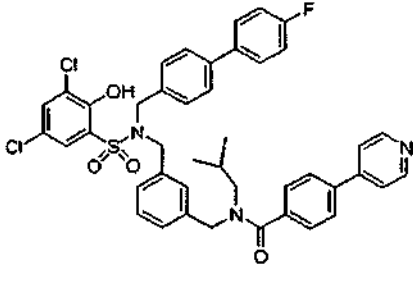
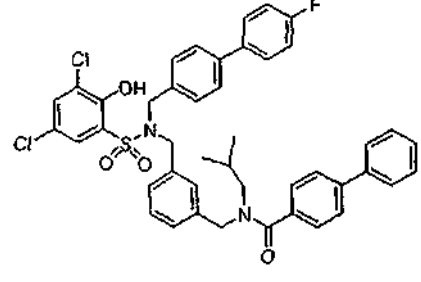
3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-N-(3-((isobutil-amino)metil)encil)benzenosulfonamida (compuesto E del ejemplo 184, 0,04 g, 0,066 mmol, 1 equiv.) se disolvió en acetonitrilo. Se le añadió DIPEA (0,034 ml, 0,198 mmol, 3 equiv.) seguido de ácido 6-(piperidin-1-il)-nicotínico (0,013 g, 0,066 mmol, 1 equiv.), EDCI (0,018 g, 0,099 mmol, 1,5 equiv.) y HOBT (0,013 g, 0,099 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se concentró para retirar los volátiles. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 60 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,74 (t, 6H), 1,50–1,59 (m, 6H), 1,9–2,0 (s, 1H), 3,03–3,04 (t, 2H), 3,54–3,55 (t, 4H), 4,45–4,49 (m, 6H), 6,82–6,84 (d, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,03–7,05 (m, 2H), 7,14–7,28 (m, 6H), 7,42–7,44 (d, 2H), 7,53–7,61 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 8,12 (s, 1H). EM (ESI): 788,6 (M - H)<sup>-</sup>.

**EJEMPLOS 186 a 193**

Los siguientes ejemplos se prepararon usando unos procedimientos similares a los que se describen anteriormente para el ejemplo 185:

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC $t_R$ (minutos)*	LCMS
186		N-(3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-bencil)-N-isobutil-1H-indolo-4-carboxamida	A 22,383	(M - H) <sup>-</sup> 742
187		4-ciclohexil-N-(3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-bencil)-N-isobutilbenzamida	A 25,891	(M - H) <sup>-</sup> 786
188		3-cloro-N-(3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-bencil)-N-isobutil-4-nitrobenzamida	A 23,689	(M - H) <sup>-</sup> 782
189		N-(3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-bencil)-N-isobutil-2-naftamida	A 24,079	(M - H) <sup>-</sup> 754
190		N-(3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-bencil)-N-isobutil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxamida	A 19,105	(M - H) <sup>-</sup> 787



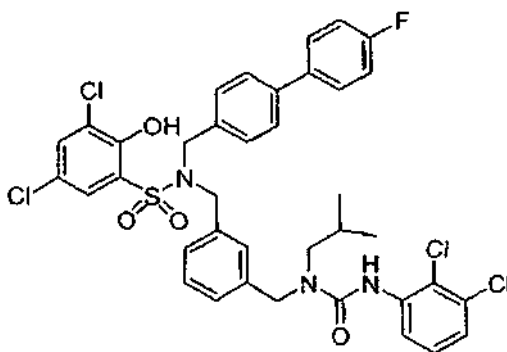
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC $t_R$ (minutos)*	LCMS
191		N-(3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-yl)metil)-2-hidroxiifenilsulfonamido)metil)-bencil)-N-isobutilbenzo[d]tiazol-2-carboxamida	A 24,796	(M - H) <sup>-</sup> 762
192		N-(3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-yl)metil)-2-hidroxiifenilsulfonamido)metil)-bencil)-N-isobutil-4-(piridin-4-yl)benzamida	B 13,365	(M - H) <sup>-</sup> 781
193		N-(3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-yl)metil)-2-hidroxiifenilsulfonamido)metil)-bencil)-N-isobutilbifenil-4-carboxamida	A 24,767	(M - H) <sup>-</sup> 780

\*condiciones de HPLC:

A) XBridge Fenil, columna 3,5  $\mu$  de 4,6 x 150 mm: pase de 35 minutos con un gradiente de 25 minutos de un 14 a un 95% de MeCN ac. con un 0,05% de TFA.

B) XBridge Fenil, columna 3,5  $\mu$  de 4,6 x 150 mm: pase de 33 minutos con un gradiente de 15 minutos de un 14 a un 95% de MeCN ac. con un 0,05% de TFA

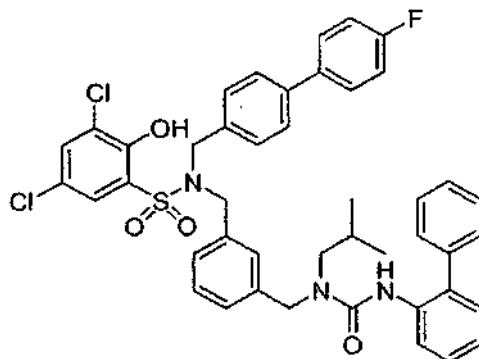
#### EJEMPLO 194



3,5-dicloro-N-(3-((3-(2,3-diclorofenil)-1-isobutilureido)-metil)-bencil)-N-((4'-fluorobifenil-4-yl)-metil)-2-

**hidroxibencenosulfonamida**

5 A una solución de 3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-N-(3-((isobutil-amino)-metil)bencil)bencenosulfonamida (compuesto E del ejemplo 184, 0,04 g, 0,0667 mmol, 1,0 equiv.) en 25 ml de THF seco a 0 °C se le añadió isocianato de 2,3-diclorofenilo (0,012 g, 0,0667 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,02 g, 40 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,85–0,87 (d, 6H), 2,0 (m, 1H), 3,09–3,11 (d, 2H), 4,44–4,46 (m, 3H), 4,49 (s, 4 H), 7,03–7,05 (d, 2H), 7,13–7,15 (d, 3H), 7,21–7,29 (m, 4H), 7,33–7,35 (m, 1H), 7,43–7,45 (d, 2H), 7,56–7,62 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 8,00 (s, 1H). EM (ESI): 788,0 (M – H)<sup>-</sup>.

**EJEMPLO 195****N-(3-((3-(bifenil-2-il)-1-isobutylureido)-metil)-bencil)-3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)-metil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

15 A una solución de 3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-N-(3-((isobutil-amino)metil)bencil)-bencenosulfonamida (compuesto E del ejemplo 184, 0,04 g, 0,0667 mmol, 1,0 equiv.) en 5 ml de THF a 0 °C se le añadió isocianato de 2-bifenilo (0,013 g, 0,0667 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se concentró para retirar los volátiles. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 60 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,66–0,68 (d, 6H), 1,7 (m, 1H), 2,82–2,84 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,43 (d, 4 H), 6,84–6,89 (t, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,14–7,20 (m, 4H), 7,23 (m, 4H), 7,25–7,34 (m, 5H), 7,44–7,46 (d, 3H), 7,57–7,62 (m, 4H), 7,80 (s, 1H). EM (ESI): 796,1 (M – H)<sup>-</sup>.

**EJEMPLOS 196 a 05**

20 Los siguientes ejemplos se prepararon usando unos procedimientos similares a los que se describen anteriormente para el ejemplo 195:

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS (M – H) <sup>-</sup>
196		3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-N-(3-((1-isobutil-3-(3-metoxifenil)ureido)-metil)-bencil)bencenosulfonamida	A 23,013	(M – H) <sup>-</sup> 748

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
197		N-(3-((3-(4-(benziloxy)fenil)-1-isobutilureido)metil)encil)-3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	A 24,294	(M - H) <sup>-</sup> 824
198		N-(3-((3-(2-terc-butil-6-metilfenil)-1-isobutilureido)metil)encil)-3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	A 24,158	(M - H) <sup>-</sup> 789
199		3,5-dicloro-N-(3-((3-(2,6-diisopropilfenil)-1-isobutilureido)metil)encil)-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	A 24,479	(M - H) <sup>-</sup> 803
200		N-(3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-bencenosulfonamido)metil)encil)-N-isobutil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxamida	A 19,105	(M - H) <sup>-</sup> 787
201		N-(3-((3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-bencenosulfonamido)metil)encil)-N-isobutilbenzo[d]tiazol-2-carboxamida	A 24,796	(M - H) <sup>-</sup> 762

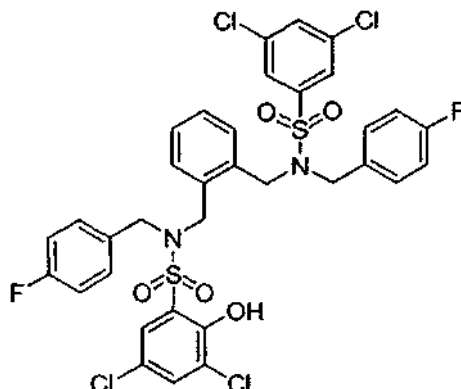
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
202		3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-N-(3-((1-isobutil-3,3-dimetilureido)metil)-bencil)-bencenosulfonamida	A 22,151	(M - H) <sup>-</sup> 670
203		N-(3-((3-(bifenil-2-il)-1-isobutil-3-metilureido)metil)bencil)-3,5-dicloro-N-((4'-fluorobifenil-4-il)-metil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	A 25,043	(M - H) <sup>-</sup> 809
204		3,5-dicloro-N-(3-((3-(2,3-diclorofenil)-1-isobutil-3-metilureido)metil)bencil)-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	A 25,182	(M - H) <sup>-</sup> 800
205		3,5-dicloro-N-(3-((3-(2,5-difluorofenil)-1-isobutil-3-metilureido)metil)bencil)-N-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	B 23,899	(M + H) <sup>+</sup> 771

\*condiciones de HPLC:

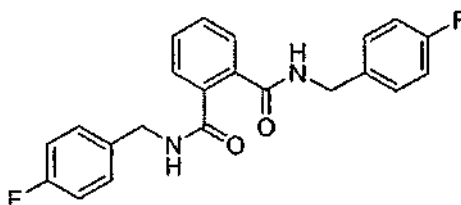
A) XBridge Phenil, columna 3,5 µ de 4,6 x 150 mm: pase de 35 minutos con un gradiente de 25 minutos de un 14 a un 95 % de MeCN ac. con TFA al 0,05 %.

B) XBridge Phenil, columna 3,5 µ de 4,6 x 150 mm: pase de 35 minutos con un gradiente de 12 minutos de un 14 a un 95 % de MeCN ac. con TFA al 0,05 %.

## EJEMPLO 206



**3,5-dicloro-N-(2-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)fenilsulfonamido)-metil)bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

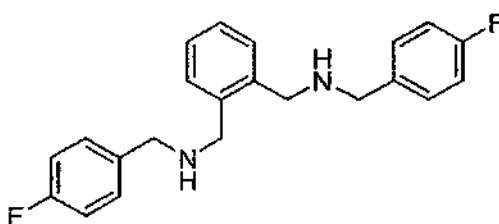


5

**A) N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(4-fluorobencil)ftalamida**

A una mezcla de dicloruro de ftaloilo (3 g, 15 mmol, 1 equiv.) en tolueno (grado HPLC, 20 ml), se enfrió hasta 0 °C, se le añadió lentamente una solución de 4-fluorobencilamina (4,62 g, 37 mmol, 2,2 equiv.) en tolueno (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío para retirar el tolueno. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se evaporó a presión reducida. Recristalización en DCM: hexano proporcionó el compuesto deseado (4,6 g, 82 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,3 (s, 2H), 9,1 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 7,39–7,34 (m, 4H), 7,17–7,12 (m, 4H), 4,48–4,46 (d, 4H). EM (ESI): 381,2 (M + H)<sup>+</sup>.

10



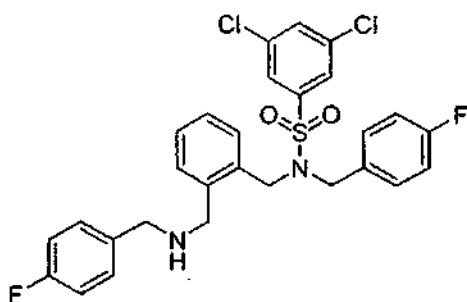
15

**B) N,N'-(1,2-fenilenebis(metilen))bis(1-(4-fluorfenil)metanamina)**

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml equipado con un condensador y tubo de nitrógeno, se le añadió N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(4-fluorobencil)ftalamida (2 g, 5,2 mmol, 1 equiv.) y THF (grado HPLC, 100 ml). La disolución transparente se enfrió a 0 °C, antes de que se añadiera dimetilsulfuro de boro (12 g, 15 ml, 164 mmol, 30 equiv.) lentamente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 36 h, se enfrió hasta -10 °C hasta -15 °C y se trató con metanol lentamente a través de un embudo de goteo hasta que se detuvo la formación de espuma (50 ml). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y una vez más se enfrió hasta 0 °C, antes de que se añadiera metanol (100 ml) lentamente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 h y se concentró a vacío a sequedad para dar el producto en bruto (1,5 g, 85 %) en forma de un sólido, que se usó sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32–7,28 (m 6H), 7,22–7,19 (m, 2H), 7,10–7,05 (m, 4H), 3,72–3,64 (m, 8H). EM (ESI): 353,2 (M + H)<sup>+</sup>.

20

25



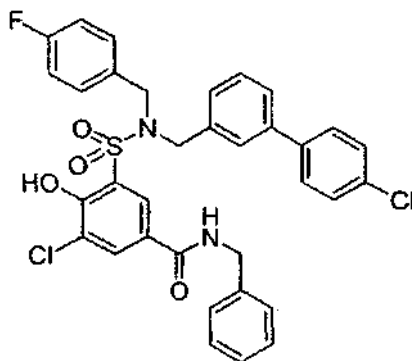
**C) 3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-N-(2-((4-fluorobencilamino)metil)bencil)-bencenosulfonamida**

5 A una mezcla de N,N'-(1,2,-fenilenobis(metilen))bis(1-(4-fluorofenil)metanamina) (1 g, 2,8 mmol, 1 equiv.) en DCM (grado HPLC, 50 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,87 g, 8,6 mmol, 3 equiv.) seguido de cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo (0,52 g, 2,1 mmol, 0,75 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, antes de concentrarse a sequedad. Se le añadió agua al residuo y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro antes de evaporarse a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (230-400) eluyendo con un 6 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el producto deseado (0,8 g, 53 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,76-7,72 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 4H), 7,03-6,95 (m, 4H), 6,80-6,77 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,60 (s, 2H). EM (ESI): 562,0 (M + H)<sup>+</sup>.

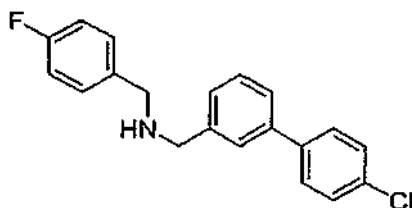
**D) 3,5-dicloro-N-(2-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)fenilsulfonamido)metil)-bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

15 A una mezcla de 3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-N-(2-(4-fluorobencilamino)metil)-bencil)bencenosulfonamida (0,25 g, 0,4 mmol, 1 equiv.) en DCM (grado HPLC, 20 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,0,138 g, 1,36 mmol, 3 equiv.) seguido de cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonilo (0,116 g, 0,4 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h antes de concentrarse a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 28,5 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,73-7,72 (t, 1H), 7,62-7,60 (m, 3H), 7,54-7,53 (d, 1H), 7,12-7,08 (m, 3H), 7,05-6,96 (m, 5H), 6,86-6,80 (m, 4H), 4,39 (s, 2H), 4,37-4,29 (s, 2H), 4,24-4,23 (d, 4H). EM (ESI): 785,0 (M - H)<sup>-</sup>.

**EJEMPLO 207**



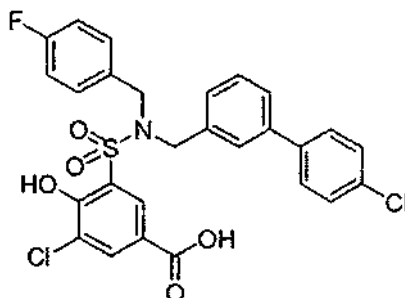
**N-bencil-3-cloro-5-(N-((4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)sulfamoil)-4-hidroxibenzamida**



**25 A) 1-(4'-clorobifenil-3-il)-N-(4-fluorobencil)metanamina**

A una mezcla homogénea de (4-fluorofenil)metanamina (2,5 ml, 21,8 mmol) y 4'-clorobifenil-3-carbaldehído (Aldrich, 3,6 g, 16,8 mmol) en dicloroetano anhidro (25 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió ácido acético (1,2 ml, 21,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13,5 h antes de que se añadiera triacetoxiboro-hidruro de sodio (5,0 g, 23,5 mmol). Después de 4 h, se le añadió (4-fluorofenil)-metanamina (2,5 ml,

21,8 mmol) y se siguió agitando. Después de 5 h de agitación adicionales, la reacción se interrumpió con una disolución de NaOH ac. 1 N (50 ml) y a continuación se extrajo dos veces con cloroformo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (Merck KGaA, tamaño de partículas de 230–400 de malla) eluyendo con un 0–70 % de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el compuesto del título (3,43 g, 59 %) en forma de un aceite incoloro. EM (ESI): 326,1 (M + H)<sup>+</sup>.



### B) Ácido 3-cloro-5-(N-((4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)sulfamoil)-4-hidroxibenzoico

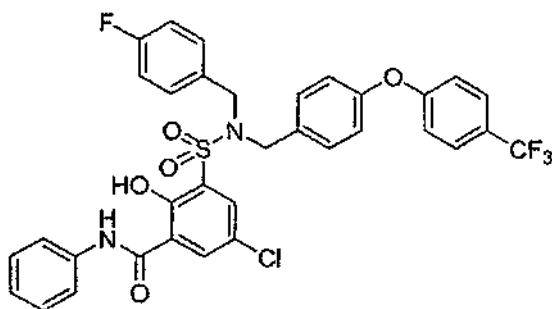
A un matraz cargado con ácido clorosulfónico (13,9 ml, 209,0 mmol) se le añadió ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico (5,0 g, 34,8 mmol) en porciones a lo largo de diez minutos. Después, la mezcla se calentó durante 2 h a 65 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre hielo picado con agitación vigorosa y se extrajo con Et<sub>2</sub>O hasta que no quedó más producto en la capa acuosa. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar ácido 3-cloro-5-(clorosulfonil)-4-hidroxi-benzoico en forma de un sólido de color blanco (7,0 g, 74 %) que se usó sin purificación adicional. A una mezcla heterogénea de ácido 3-cloro-5-(clorosulfonil)-4-hidroxibenzoico (0,47 g, 1,8 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió trietilamina (0,49 ml, 3,5 mmol). A la mezcla homogénea resultante se le añadió una solución de 1-(4'-clorobifenil-3-il)-N-(4-fluoro-bencil)metanamina (1,1 g, 3,5 mmol) en DCM anhidro (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 h antes de que se añadiera ácido 3-cloro-5-(clorosulfonil)-4-hidroxibenzoico (0,47 g, 1,8 mmol). Después de 3,5 h, se le añadió trietilamina (0,49 ml, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío para retirar los volátiles y se trató con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla resultante se lavó dos veces con Et<sub>2</sub>O y los lavados orgánicos se desecharon. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta que el pH fue de 1–2 (tiras de pH de pH 0–14 EMD colorPHast) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack, ODS-A, 50 x 500 mm, gradiente de 30 minutos de un 50 % a un 90 % de metanol acuoso con un 0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto deseado (254 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,25 (s a, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57–7,46 (m, 5H), 7,38–7,05 (m, 7H), 4,54 (s, 2H), 4,50 (s, 2H). EM (ESI): 558,2 (M – H)<sup>-</sup>.

### C) N-bencil-3-cloro-5-(N-((4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoil)-4-hidroxibenzamida

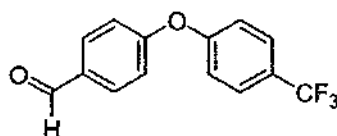
A una mezcla homogénea de ácido 3-cloro-5-(N-((4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)sulfamoil)-4-hidroxibenzoico (60,8 mg, 0,11 mmol) en THF anhidro (2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de oxalilo (0,01 ml, 0,15 mmol) seguido de DMF anhidra (una gota). La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de concentrarse a vacío para proporcionar cloruro de 3-cloro-5-(N-((4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)sulfamoil)-4-hidroxibenzoilo como un residuo incoloro.

A una mezcla homogénea del cloruro de ácido en DCM anhidro se le añadió fenilmetanamina (0,1 ml, 0,91 mmol). Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar un vidrio de color dorado que se purificó por HPLC preparativa (YMC S5ODS, 2503 20 mm, gradiente de 30 minutos de un 58 % a un 90 % de metanol acuoso con un 0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto del título (23,1 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (s a, 1H), 9,21–9,14 (m, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56–7,43 (m, 5H), 7,39–7,03 (m, 12H), 4,57–4,43 (m, 6H). EM (ESI): 649,1 (M + H)<sup>+</sup>.

### EJEMPLO 208

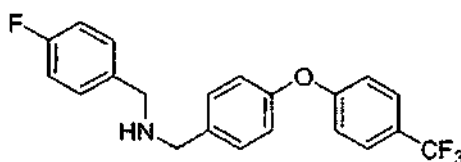


**5-cloro-3-(N-(4-fluorobencil)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)encil)sulfamoil)-2-hidroxi-N-fenilbenzamida**



**A) 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzaldehído**

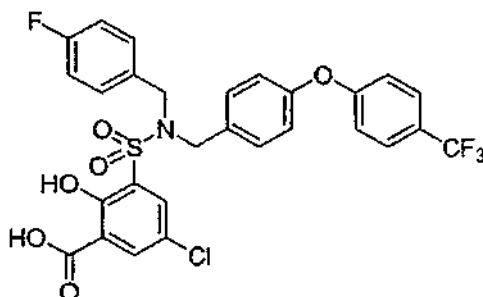
- 5 A una mezcla homogénea de 4-(trifluorometil)fenol (1,2 g, 7,5 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (0,8 ml, 7,5 mmol) en DMF anhidra (15 ml), en una atmósfera de argón, se le añadió carbonato de potasio (1,04 g, 7,5 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C durante 4 h antes de verterse sobre hielo. El precipitado resultante se aisló por filtración a vacío, se lavó de forma exhaustiva con agua, se secó a vacío para proporcionar el compuesto deseado (1,4 g, 70 %) como un sólido de color crema, que se usó sin purificación adicional. EM (ESI): 267,1 (M + H)<sup>+</sup>.



10

**B) N-(4-fluorobencil)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metanamina**

- 15 A una mezcla de 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzaldehído (1,4 g, 5,2 mmol) en dicloroetano anhidro (10 ml), a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió (4-fluorofenil)metanamina (0,6 ml, 5,2 mmol). La mezcla se agitó durante 3 minutos antes de que se añadiera ácido acético (0,42 ml, 7,3 mmol) gota a gota mediante una jeringa. Después de 30 minutos adicionales, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,6 g, 7,3 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 20 h, la reacción se interrumpió con NaOH acuoso 1 N (30 ml) y a continuación se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (sistema ISCO, eluyendo con un 0-5 % MeOH en CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto deseado (0,51 g, 24 %) en forma de un aceite incoloro. EM (ESI): 376,1 (M + H)<sup>+</sup>.
- 20



**C) Ácido 5-cloro-3-(N-(4-fluorobencil)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)encil)sulfamoil)-2-hidroxi-benzoico**

- 25 N-(4-fluorobencil)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metanamina (0,10 g, 0,27 mmol) se convirtió en el compuesto deseado (0,17 g, 87 %) de una forma similar a la preparación del ácido 3-cloro-5-(N-((4'-clorobifenil-3-il)-metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoil)-4-hidroxi-benzoico (compuesto B del ejemplo 207), excepto en que se usó ácido 5-cloro-2-hidroxi-benzoico (Alfa Aesar) en lugar de ácido 3-cloro-4-hidroxi-benzoico y se usó N-(4-fluorobencil)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-metanamina (0,10 g, 0,27 mmol) en lugar de 1-(4'-clorobifenil-3-il)-N-(4-fluorobencil)-metanamina. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 7,71 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H),

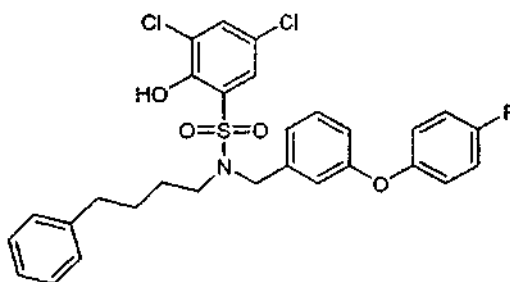


7,55 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,17–7,09 (m, 4H), 6,98–6,78 (m, 6H), 4,41 (s, 2H), 4,36 (s, 2H). EM (ESI): 608,1 (M – H)<sup>-</sup>.

**D) 5-cloro-3-(N-(4-fluorobencil)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)bencil)-sulfamoil)-2-hidroxi-N-fenil-benzamida**

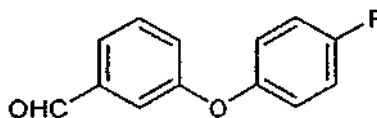
5 El ácido 5-cloro-3-(N-(4-fluorobencil)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)bencil)sulfamoil)-2-hidroxibenzoico (0,08 g, 0,14 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,04 g, 37 %) de una forma similar a la preparación de N-bencil-3-cloro-5-(N-((4'-cloro-bifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)sulfamoil)-4-hidroxibenzamida (compuesto C del ejemplo 207), excepto en que se usó ácido 5-cloro-3-(N-(4-fluorobencil)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)bencil)sulfamoil)-2-hidroxi-benzoico en lugar de ácido 3-cloro-5-(N-((4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)sulfamoil)-4-hidroxi-benzoico y se usó anilina (0,2 ml, 2,2 mmol) en lugar de fenilmetanamina. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,45 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,28–7,20 (m, 5H), 7,07 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,01 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,96 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,52 (s, 2H). EM (ESI): 685,1 (M + H)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 209**



**3,5-dicloro-N-(3-(4-fluorofenoxi)bencil)-2-hidroxi-N-(4-fenilbutil)bencenosulfonamida**

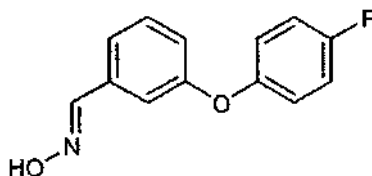
15



**A) 3-(4-fluorofenoxi)-benzaldehído**

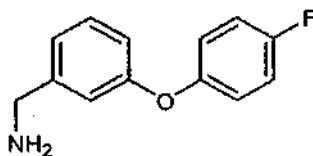
20 A una mezcla de 3-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 40,9 mmol, 1,0 equiv.) y 4-fluorobromobenceno (14,3 g, 81,7 mmol, 2 equiv.) en piridina se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,5 g, 61,4 mmol, 1,5 equiv.) seguido de polvo de cobre (1,3 g, 20,5 mmol, 0,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 60 h antes de filtrarse para retirar el polvo de cobre. El filtrado se destiló a continuación a presión reducida para retirar la piridina. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 10–20 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el compuesto deseado (3,0 g, 35 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,96 (s, 1H), 7,61–7,58 (t, 1H), 7,50–7,48 (t, 1H), 7,42–7,41 (t, 1H), 7,28–7,24 (m, 1H), 7,11–6,99 (m, 4H). EM (ESI): 218,0 (M + H)<sup>+</sup>.

25



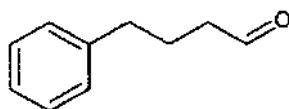
**B) Oxima de (E)-3-(4-fluorofenoxi)-benzaldehído**

30 A una mezcla de 3-(4-fluorofenoxi)benzaldehído (3,0 g, 13,8 mmol, 1,0 equiv.) en metanol se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,06 g, 15,2 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, antes de concentrarse a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para obtener el producto deseado (3 g, 94 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,12 (s, 1H), 7,42–7,38 (t, 1H), 7,32–7,31 (d, 1H), 7,27–7,23 (t, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,13–7,10 (m, 2H), 7,01–6,99 (m, 1H). EM (ESI): 232,2 (M + H)<sup>+</sup>.



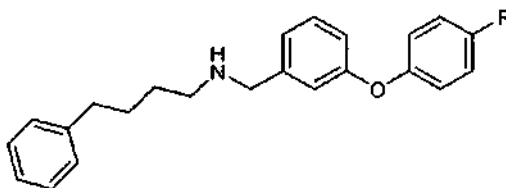
**C) 3-(4-fluorofenoxi)fenil)metanamina**

5 A una mezcla de oxima de (*E*)-3-(4-fluorofenoxi)-benzaldehído (3,0 g, 12,9 mmol, 1,0 equiv.) en etanol, se le añadió níquel Raney (300 mg, 10 % p/p) seguido de amoníaco acuoso (10 % en volumen). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a presión de hidrógeno durante 4 h, antes de filtrarse. El filtrado se concentró a alto vacío para obtener el compuesto deseado (1,8 g, 64 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,30–7,17 (m, 3H), 7,07–6,80 (m, 4H), 6,79–6,76 (t, 1H), 3,67 (s, 1H). EM (ESI): 218,2 (M + H)<sup>+</sup>.



**D) 4-fenilbutanal**

10 A una mezcla de 4-fenilbutan-1-ol (1,0 g, 6,6 mmol, 1,0 g) en DCM, se enfrió hasta 0 °C, se le añadió peryodinano de Dess Martin (8,4 g, 19,9 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, antes de diluirse con DCM y se lavó con un 10 % de disolución de NaHCO<sub>3</sub> ac. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (600 mg, 61 %); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,77–9,76 (s, 1H), 7,32–7,27 (m, 2H), 7,23–7,18 (m, 3H), 2,69–2,65 (t, 2H), 2,45–2,49 (t, 2H), 1,94–2,00 (m, 3H). EM (ESI): 166,2 (M + H)<sup>+</sup>.



**E) N-(3-(4-fluorofenoxi)benzil)-4-fenilbutan-1-amina**

20 A una mezcla de 3-(4-fluorofenoxi)-fenil)metanamina (200 mg, 0,092 mmol, 1,0 equiv.) en metanol se le añadió 4-fenilbutanal (136 mg, 0,92 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, a continuación se enfrió hasta 0 °C, antes de añadir NaBH<sub>4</sub> (105 mg, 2,76 mmol, 3,0 equiv.) en porciones. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de inactivarse con un 10 % de disolución de NaHCO<sub>3</sub> ac. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y la solución acuosa obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto deseado (200 mg, 62 %); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,33–6,86 (m, 13H), 3,72–3,50 (s, 2H), 2,63–2,50 (m, 4H), 1,65–1,54 (m, 4H). EM (ESI): 350,2 (M + H)<sup>+</sup>.

**F) 3,5-dicloro-N-(3-(4-fluorofenoxi)benzil)-2-hidroxi-N-(4-fenilbutil)-bencenosulfonamida**

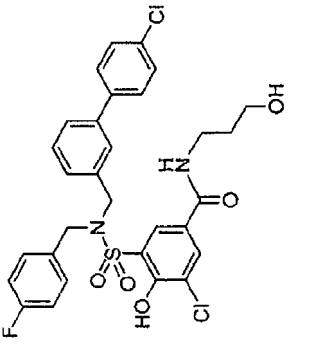
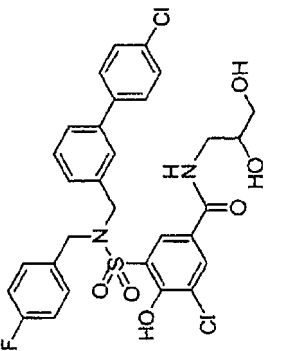
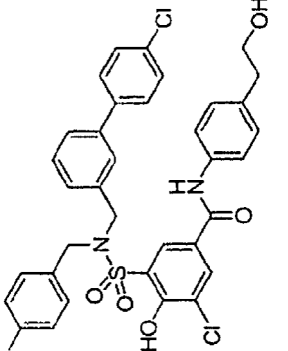
30 A una mezcla de N-(3-(4-fluorofenoxi)benzil)-4-fenilbutan-1-amina (100 mg, 28,6 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 ml), se le añadió trietilamina (86 mg, 85 mmol, 3 equiv.) seguido de cloruro de 2-hidroxi-3,5-diclorobencenosulfonilo (75 mg, 28,6 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de diluirse con DCM (100 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 28 %); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,67–7,66 (d, 1H), 7,58–7,57 (d, 1H), 7,30–7,26 (t, 1H), 7,23–7,20 (t, 2H), 7,15–7,00 (m, 6H), 6,97–6,94 (m, 2H), 6,88–6,84 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,26–3,22 (t, 2H), 2,46–2,43 (t, 2H), 1,42–1,34 (m, 4H). EM (ESI): 574,0 (M - H)<sup>-</sup>.


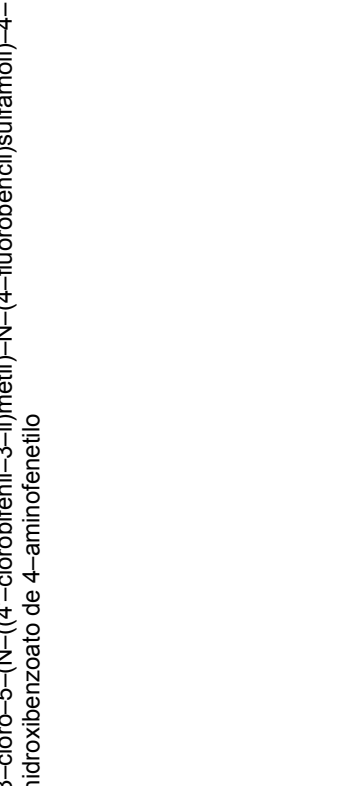
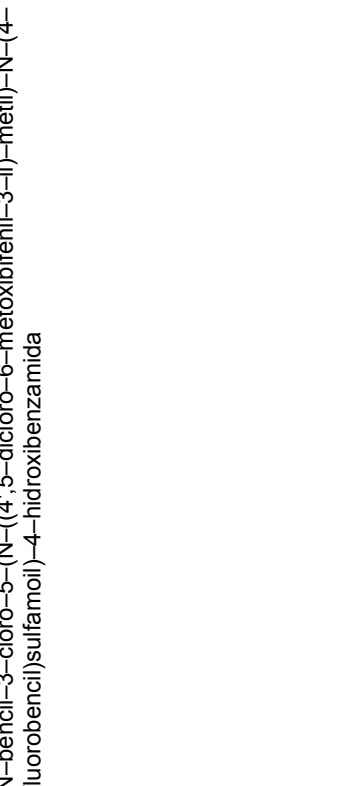
**35 EJEMPLOS 210 a 229**



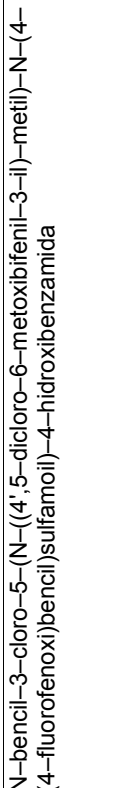
Los siguientes ejemplos se prepararon usando unos procedimientos similares a los de los ejemplos 208 y 209:

ES 2 378 754 T3




Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC $t_R$ (minutos)*	LCMS
210		3-cloro-5-(N-(4-(4-clorobencil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoi)-4-hidroxi-N-fenilbenzamida	A 3,99	(M + H) <sup>+</sup> 635,1
211		3-cloro-5-(N-(4-(4-clorobencil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoi)-4-hidroxi-N-isopropilbenzamida	A 3,87	(M + H) <sup>+</sup> 601,1
212		3-cloro-5-(N-(4-(4-clorobencil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoi)-4-hidroxi-N-fenilbenzamida	B 4,54	(M + H) <sup>+</sup> 559,0

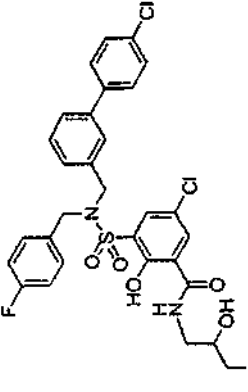
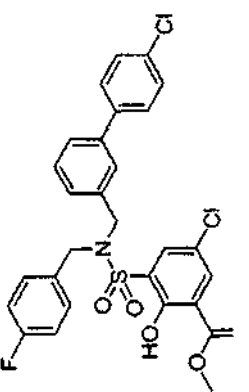
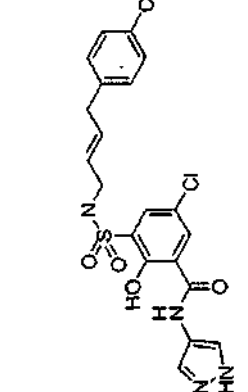
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
213		3-cloro-5-(N-(4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoi)-4-hidroxi-N-(3-hidroxiopropil)benzamidada	B 4,48	(M + H) <sup>+</sup> 617,1
214		3-cloro-5-(N-(4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoi)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-hidroxi-benzamidada	A 3,63	(M + H) <sup>+</sup> 633,1
215		3-cloro-5-(N-(4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoi)-4-hidroxi-N-(4-(2-hidroxi-etil)fenil)benzamidada	B 4,50	(M + H) <sup>-</sup> 679,17

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
216		3-cloro-5-(N-(4-(4-fluorobencil)-3-ii)metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoi)-4-hidroxibenzoato de metilo	B 4,83	(M - H) <sup>-</sup> 572,2
217		3-cloro-5-(N-(4-(4-clorobifenil-3-ii)metil)-N-(4-fluorobencil)sulfamoi)-4-hidroxibenzoato de 4-aminofenitilo	B 4,15	(M + H) <sup>+</sup> 679,2
218		N-bencil-3-cloro-5-(N-(4',5-dicloro-6-metoxibifenil-3-ii)-metil)-N-(4-fluorobencil)sulfamoi)-4-hidroxibenzoamida	C 22,380	(M - H) <sup>-</sup> 711

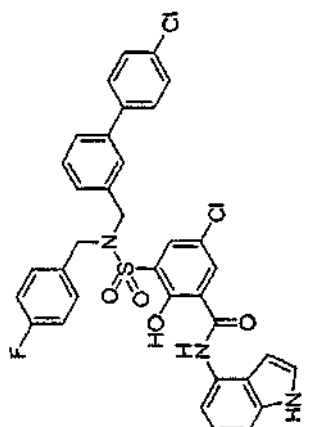
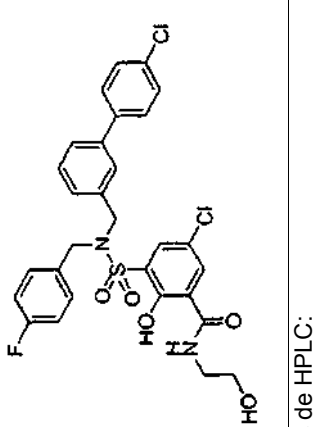
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
219		N-bencil-3-cloro-5-(N-(4-fluoro-bencil)-N-(4-(4-(trifluorometil)-fenoxi)bencil)sulfamoi)-4-hidroxi-benzamida	B 4,76	(M + H) <sup>+</sup> 699,0
220		N-bencil-3-cloro-5-(N-(4,5-dicloro-6-metoxibencil-3-il)-metil)-N-(4-(4-fluorofenoxi)bencil)sulfamoi)-4-hidroxi-benzamida	C 23,775	(M - H) <sup>-</sup> 803
221		N-bencil-3-cloro-5-(N-(4,5-dicloro-6-metoxibencil-3-il)-metil)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)bencil)sulfamoi)-4-hidroxi-benzamida	C 24,328	(M - H) <sup>-</sup> 853

ES 2 378 754 T3

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC $t_R$ (minutos)*	LCMS
222		<p>3-(N-(2-(1H-indol-1-yl)etil)-N-((4',5-dicloro-6-metoxibifenil-3-il)-metil)sulfamoi)-N-bencil-5-cloro-4-hidroxibenzamida</p>	0 24,028	(M - H) <sup>-</sup> 746
223		<p>5-cloro-3-(N-(4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)sulfamoi)-2-hidroxi-N-fenilbenzamida</p>	B 5,34	(M + H) <sup>+</sup> 635,0
224		<p>N-bencil-5-cloro-3-(N-(4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)sulfamoi)-2-hidroxibenzamida</p>	B 5,15	(M + H) <sup>+</sup> 649,0

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
225		5-cloro-3-(N-(4-(4-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoi)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2-hidroxibenzamida	B 4,71	(M + H) <sup>+</sup> 633,0
226		5-cloro-3-(N-(4-(4-cloro-bifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoi)-2-hidroxibenzoato de metilo	B 4,17	(M - H) <sup>-</sup> 572,3
227		5-cloro-3-(N-(4-(4-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoi)-2-hidroxipirazol-4-il)benzamida	B 4,82	(M + H) <sup>+</sup> 625,0



Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
228		5-cloro-3-(N-(4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoi)-2-hidroxi-N-(1H-indol-4-il)benzamida	B 4,92	(M + H) <sup>+</sup> 674,0
229		5-cloro-3-(N-(4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-sulfamoi)-2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)benzamida	B 4,79	(M + H) <sup>+</sup> 603,0

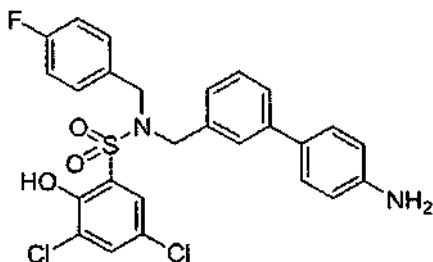
\*condiciones de HPLC:

A) YMC S5 ODS, columna de 4,6 x 50 mm: pase de 6 minutos con un gradiente de 4 minutos de un 10-90 % de MeOH acuoso con un 0,2 % de H<sub>3</sub>P0<sub>4</sub>.

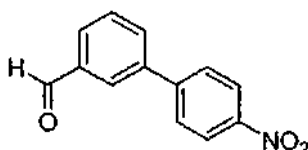
B) YMC CombiScreen ODS-A S5, columna de 4,6 x 50 mm: pase de 6 minutos con un gradiente de 4 minutos de un 10-90 % de MeOH acuoso con un 0,2 % de H<sub>3</sub>P0<sub>4</sub>.

C) XBridge Phenil, columna 3,5µ de 4,6 x 150 mm: pase de 35 minutos con un gradiente de 25 minutos de un 14 a un 95 % de MeCN ac. con TFA al 0,05 %.

## EJEMPLO 230

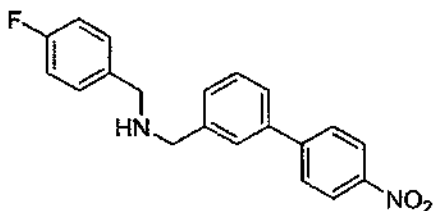


N-((4'-aminobifenil-3-il)metil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida



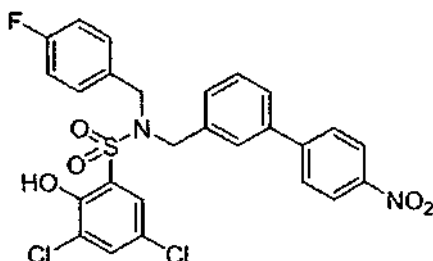
## 5 A) 4'-nitrobifenil-3-carbaldehído

A un matraz sellable que contiene una mezcla de 3-bromobenzaldehído (1,8 ml, 15 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 g, 15 mmol) en DMF anhidra (20 ml) y agua (10 ml), se le añadieron ácido 4-nitrofenilborónico (2,5 g, 15 mmol) y a continuación acetato de paladio (II) (0,17 g, 0,75 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla antes de que se cerrara herméticamente el matraz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 días, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera antes de que la totalidad de mezcla se filtrara a través de una capa de Celite®. Las capas acuosas y orgánicas del filtrado se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (sistema ISCO CombiFlash Companion, 120 g, columna ultrarrápida de sílice de fase normal de RediSep, eluyendo con un 10-50 % de EtOAc en hexano) proporcionó el compuesto deseado (1,7 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,05 (s, 1H), 8,31-8,25 (m, 2H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,93-7,81 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H). EM (ESI): 228,1 (M + H)<sup>+</sup>.



## B) N'-(4-fluorobencil)-1-(4'-nitrobifenil-3-il)metanamina

4'-nitrobifenil-3-carbaldehído (0,73 g, 3,2 mmol) se convirtió en el compuesto deseado (0,82 g, 71 %) de una forma similar a la preparación de 1-(4'-clorobifenil-3-il)-N-(4-fluorobencil)metanamina (compuesto A del ejemplo 207). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34-8,30 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,64 (s a, 1H), 7,58-7,42 (m, 3H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,84 (s, 2H). EM (ESI): 337,4 (M + H)<sup>+</sup>.



## 25 C) 3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)2-hidroxi-N-((4'-nitrobifenil-3-il)metil)-bencenosulfonamida

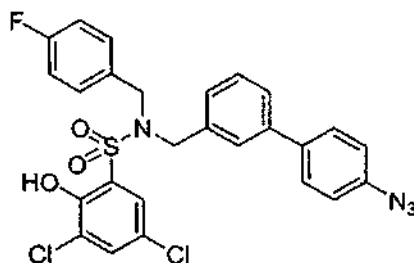
N-(4-fluorobencil)-1-(4'-nitrobifenil-3-il)metanamina (0,76 g, 2,3 mmol) se convirtió en el compuesto deseado (0,92 g, 70 %) de una forma similar a la preparación de ácido 3-cloro-5-(N-((4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)sulfamoil)-4-hidroxi-benzoico (compuesto B del ejemplo 207), excepto en que se usó N-(4-

fluorobencil)-1-(4'-nitro-bifenil-3-il)metanamina en lugar de 1-(4'-clorobifenil-3-il)-N-(4-fluorobencil)metanamina y se usó cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencen-1-sulfonilo (0,65 g, 2,5 mmol) en lugar de ácido 3-cloro-5-(clorosulfonil)-4-hidroxibenzoico. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,78-7,72 (m, 3H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,37 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 3H), 7,06 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,51 (s, 2H). EM (ESI): 559,2 (M - H) $^-$ .

**D) N-((4'-aminobifenil-3-il)metil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

Una mezcla de 3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (0,2 g, 0,4 mmol) e hierro (0,1 g, 2,1 mmol) en ácido acético (5 ml) se calentó a 70 °C, en una atmósfera de nitrógeno. Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite<sup>®</sup>. La almohadilla se aclaró de forma exhaustiva con EtOAc seguido de  $\text{CHCl}_3$ . Los filtrados combinados se concentraron a vacío. El producto en bruto se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  a continuación se pasó a través de una columna ultrarrápida de sílice de fase normal de RediSep (12 g) eluyendo con  $\text{CHCl}_3$ . Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,77 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,24-7,03 (m, 8H), 6,93 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,63-6,58 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,43 (s, 2H). EM (ESI): 531,0 (M + H) $^+$ .

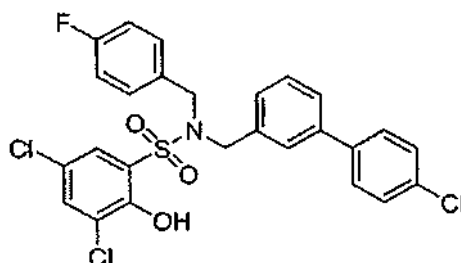
**EJEMPLO 231**



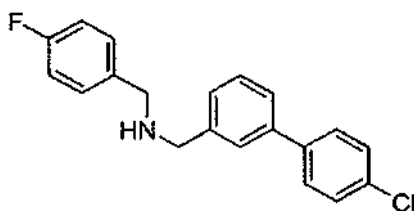
**N-((4'-azidobifenil-3-il)metil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

A una mezcla enfriada con hielo de N-((4'-aminobifenil-3-il)metil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida (0,08 g, 0,15 mmol) en acetonitrilo anhidro (1 ml) y THF anhidro (1 ml) se le añadió nitrito de terc-butilo (0,03 ml, 0,22 mmol) seguido de la adición gota a gota de azidotrimetilsilano (0,02 ml, 0,17 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se le añadieron THF anhidro (0,5 ml) y acetonitrilo anhidro (0,5 ml). Después de 16 h adicionales, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de que se añadieran nitrito de terc-butilo (0,06 ml, 0,44 mmol) y azidotrimetilsilano (0,07 ml, 0,52 mmol). Dos horas más tarde, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en  $\text{CHCl}_3$ , a continuación se pasó a través de una columna ultrarrápida de sílice de fase normal de RediSep (4 g) eluyendo con hexano, seguido de  $\text{CHCl}_3$ . Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,04 g, 50 %) como un vidrio de color marrón. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,80-7,75 (m, 1H), 7,57 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,56-7,45 (m, 3H), 7,32 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,28-7,18 (m, 5H), 7,15-7,03 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,49 (s, 2H). EM (ESI): 555,3 (M - H) $^-$ .

**EJEMPLO 232**



**3,5-dicloro-N-((4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**



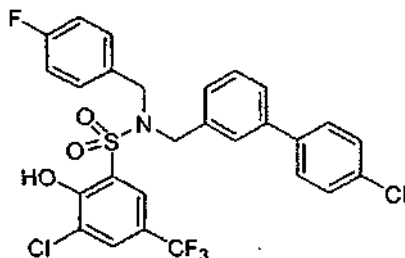
**A) 1-(4'-clorobifenil-3-il)-N-(4-fluorobencil)metanamina**

A una solución de sal de HCl de (4'-clorobifenil-3-il)metanamina (Chem-Impex International, Inc., 0,6 g, 2,36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) y 2-propanol (6,00 ml) se le añadió 4-fluorobenzaldehído (0,28 ml, 2,60 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 h. y se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,75 g, 3,54 mmol) en N<sub>2</sub>. Después de agitar a ta durante 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se agitó durante 10 minutos y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y la disolución filtrada se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0-10 % de acetato de etilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto deseado (0,63 g, 73 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62-7,41 (m, 6H), 7,37-7,32 (m, 3H), 7,09-7,01 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,83 (s, 2H). EM (ESI): 326,0 (M + H)<sup>+</sup>.

**B) 3,5-dicloro-N-((4'-clorobifenil-4-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

A una solución de 1-(4'-clorobifenil-3-il)-N-(4-fluorobencil)metanamina (70 mg, 0,22 mmol) en THF (4 ml) se le añadieron cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonilo (61,8 mg, 0,24 mmol) y TEA (0,08 ml, 0,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el compuesto del título (46 mg, 39 %) como un sólido vidrioso. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,59 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,36-7,35 (m, 5H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 5H), 7,05-7,03 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90-6,85 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,41 (s, 2H). EM (ESI): 550,0 (M - H)<sup>-</sup>.

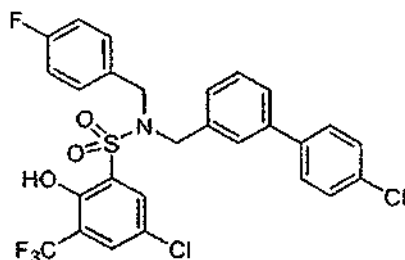
**EJEMPLO 233**



**3-cloro-N-((4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida**

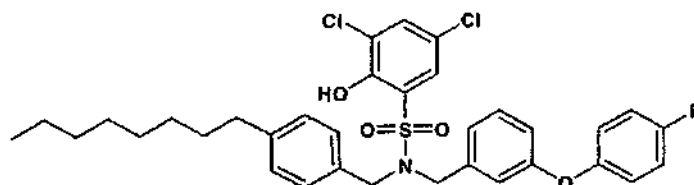
1-(4'-clorobifenil-3-il)-N-(4-fluorobencil)metanamina (compuesto A del ejemplo 232, 200 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM seco (20 ml), a continuación se agitó y se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió lentamente trietilamina (186 mg, 1,86 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloruro de 3-cloro-2-hidroxi-5-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo (180 mg 0,6 mmol 1,0 equiv.) disuelto en DCM a la anterior disolución y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (240-280) usando un 20-30 % de acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 56 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,92 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,43 (d, 5H), 7,32-7,29 (t, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,15-7,13 (d, 1H), 6,98-6,94 (t, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,58-4,53 (d, 2H). EM (ESI): 585,8 (M + H)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 234**

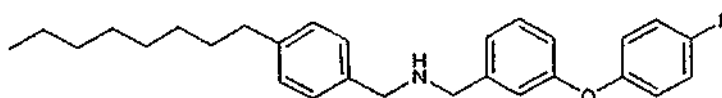


**5-cloro-N-((4'-clorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida**

El compuesto se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se describe para el ejemplo 233, EM (ESI): 585,7 (M + H)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 235**

5

**3,5-dicloro-N-(3-(4-fluorofenoxi)bencil)-2-hidroxi-N-(4-octilbencil)bencenosulfonamida****A) N-(3-(4-fluorofenoxi)bencil)-1-(4-octilfenil)metanamina**

A una mezcla de 3-(4-fluorofenoxi)fenil)metanamina (compuesto C del ejemplo 209, 150 mg, 0,69 mmol, 1,0 equiv.) en metanol se le añadió 4-octilbenzaldehído (Apin Chemicals Ltd., 145 mg, 0,69 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h antes de enfriarse hasta 0 °C y se trató, en porciones, con NaBH<sub>4</sub> (80 mg, 2,08 mmol, 3,0 equiv.). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con un 10 % de disolución de NaHCO<sub>3</sub> ac. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y la solución acuosa obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para obtener el producto deseado (220 mg, 78 %). RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,33–7,29 (t, 1H), 7,21–7,19 (d, 2H), 7,14–7,06 (m, 5 H), 7,02–6,96 (m, 3H), 6,88–6,85 (m, 1H), 3,70–3,68 (d, 4 H), 2,60–2,57 (t, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,31–1,28 (m, 10H), 0,90–0,87 (t, 3H). EM (ESI): 420,2 (M + H)<sup>+</sup>.

10

15

**B) 3,5-dicloro-N-(3-(4-fluorofenoxi)bencil)-2-hidroxi-N-(4-octilbencil)-bencenosulfonamida**

A una mezcla de N-(3-(4-fluorofenoxi)bencil)-1-(4-octilfenil)metanamina (100 mg, 0,238 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió trietilamina (72 mg, 0,72 mmol, 3,0 equiv.) seguido de cloruro de 2-hidroxi-3,5-diclorobencenosulfonilo (62 mg, 0,238 mmol, 1,0 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 16 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,64–7,63 (d, 1H), 7,55–7,54 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,19–7,11 (m, 2H), 7,09–7,02 (m, 4H), 6,95–6,91 (m, 2H), 6,88–6,86 (d, 1H), 6,80–6,78 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43–4,40 (d, 4H), 3,35–3,30 (m, 6H), 2,55–2,51 (t, 2H), 1,57–1,56 (t, 3H), 1,3 (s, 10H), 0,87–0,91 (t, 3H). EM (ESI): 644,0 (M – H)<sup>-</sup>.

20

25

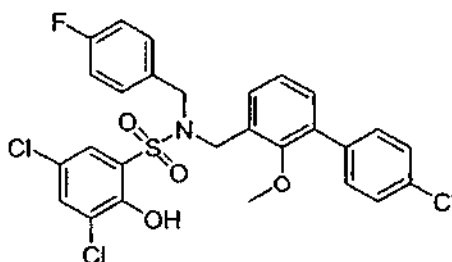
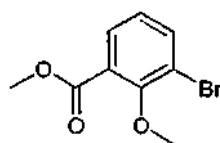
**EJEMPLOS 236 a 239**

Los siguientes ejemplos se prepararon usando unos procedimientos similares a los que se describen anteriormente:

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
236		3,5-dicloro-N-(3-(4-fluorofenoxi)-bencil)-2-hidroxi-N-(4-pentil-bencil)-bencenosulfonamida	24,643	(M – H) <sup>-</sup> 602,0
237		3,5-dicloro-N-(3-(4-fluorofenoxi)-bencil)-2-hidroxi-N-nonil-bencenosulfonamida	25,449	(M – H) <sup>-</sup> 582,0

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
238		3,5-dicloro-N-(2,6-dimetilhept-5-enil)-N-(3-(4-fluorofenoxi)-bencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	24,541	(M - H) <sup>-</sup> 580,0
239		3,5-dicloro-N-(3-(4-fluorofenoxi)-bencil)-2-hidroxi-N-(3,5,5-trimetilhexil)-bencenosulfonamida	24,263	(M - H) <sup>-</sup> 566,0

\*condiciones de HPLC: XBridge Phenil, columna 3,5 µ de 4,6 x 150 mm: pase de 35 minutos con un gradiente de 25 minutos de un 14 a un 95 % de MeCN ac. con TFA al 0,05 %.

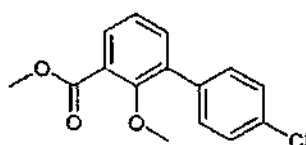
**EJEMPLO 240****3,5-dicloro-N-((4'-cloro-2-metoxibifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida**

5

**A) 3-bromo-2-metoxibenzoato de metilo**

Se disolvió ácido 3-bromo-2-metoxibenzoico (2 g, 8,65 mmol, 1,0 equiv.) en DCM seco y se agitó durante 10 minutos, se enfrió hasta 0 °C y se trató lentamente con cloruro de oxalilo (3,3 g, 25,9 mmol, 3 equiv.). Se le añadió metanol en piridina gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y la masa de reacción se diluyó con agua. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado (1,9 g, 90 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,93 (s, 6H), 7,02–6,06 (t, 1H), 7,72–7,76 (m, 2H). EM (ESI): 247,0 (M + H)<sup>+</sup>.

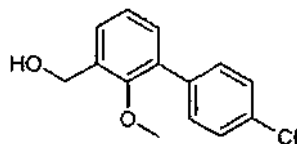
10

**B) 4'-cloro-2-metoxibifenil-3-carboxilato de metilo**

3-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (1,9 g, 7,75 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en tolueno y se trató con ácido 4-

15

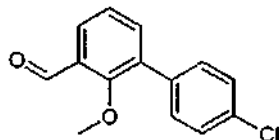
5 cloro-fenil-borónico (1,2 g, 7,75 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y se desgasificó a vacío. Se añadieron a continuación tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,447 g, 0,387 mmol, 0,05 equiv.) y  $K_2CO_3$  (1,6 g, 11,62 mmol, 1,5 equiv.) a la mezcla. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h a 120 °C y se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y la masa de reacción se diluyó con agua. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60–120) eluyendo con un 5–10 % de acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar el producto deseado (1,7 g, 80 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,49 (s, 3H), 3,93–3,95 (s, 3H), 7,20–7,25 (t, 1H), 7,39–7,53 (m, 5H), 7,74–7,78 (t, 1H). EM (ESI): 277,1 (M + H)<sup>+</sup>.



10

### C) 4'-cloro-2-metoxibifenil-3-il)-metanol

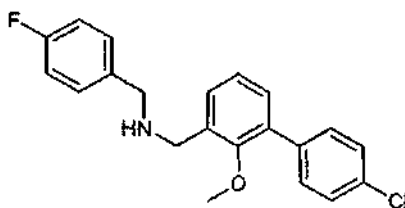
15 4'-cloro-2-metoxibifenil-3-carboxilato de metilo (1,7 g, 6,14 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en THF seco en nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadió lentamente una disolución de LAH 1 M (0,349 g, 9,22 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Una disolución de  $NH_4Cl$  acuosa saturada se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a vacío para dar el producto deseado (1,4 g, 92 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  3,42 (s, 3H), 3,88–3,90 (d, 1H), 4,77–4,78 (m, 2H), 7,18–7,21 (t, 1H), 7,26–7,29 (t, 1H), 7,34–7,43 (m, 3H), 7,51–7,54 (t, 2H). EM (ESI): 248,2 (M + H)<sup>+</sup>.



### D) 4'-cloro-2-metoxibifenil-3-carbaldehído

20 A una solución de 4'-cloro-2-metoxibifenil-3-il)-metanol (800 mg, 3,21 mmol, 1,0 equiv.) en DCM seco a 0 °C se le añadió clorocromato de piridinio (3,0 g, 3,91 mmol, 4,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se filtró en una almohadilla de sílice y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (60–120) eluyendo con un 5–10 % de acetato de etilo/hexano para proporcionar el producto deseado (0,430 g, 54 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  3,83–3,94 (s, 3H), 7,02–7,05 (t, 1H), 7,14–7,16 (d, 1H), 7,46–7,48 (t, 1H), 7,57–7,59 (t, 1H), 7,61–7,63 (m, 2H), 7,74–7,76 (d, 1H). EM (ESI): 248,0 (M + H)<sup>+</sup>.

25



### E) 1-(4'-cloro-2-metoxibifenil-3-il)-N-(4-fluorobencil)-metanamina

30 Una solución de 4'-cloro-2-metoxibifenil-3-carbaldehído (400 mg, 1,744 mmol, 1,0 equiv.) y 4-fluorofenil)-metanamina (190 mg, 1,744 mmol, 1 equiv.) en metanol seco se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió  $NaBH_4$  (131 mg, 3,4 mmol, 2 equiv.) lentamente y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C y se inactivó con un 10 % de disolución de  $NaHCO_3$  ac. a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una 1 h adicional a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron a vacío y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado (0,590 g, 95 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,36 (s, 3H), 3,82–3,86 (d, 4H), 7,00–7,05 (t, 3H), 7,14–7,18 (t, 1H), 7,23–7,25 (t, 1H), 7,35–7,40 (d, 4H), 7,51–7,54 (d, 2H). EM (ESI): 356,2 (M + H)<sup>+</sup>.

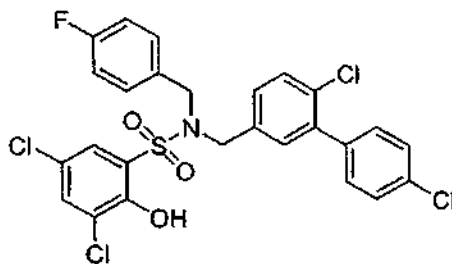
35

### F) 3,5-dicloro-N-((4'-cloro-2-metoxibifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida

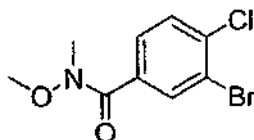
40 Una solución de 1-(4'-cloro-2-metoxibifenil-3-il)-N-(4-fluorobencil)metanamina (590 mg, 1,684 mmol, 1,0 equiv.) en DCM seco en nitrógeno a 0 °C y se trató lentamente con trietilamina (492 mg, 4,8 mmol, 3 equiv.). La mezcla de

40

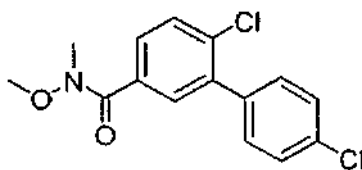
reacción se agitó durante 10 minutos y se trató con una solución de cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencen-1-sulfonilo (527 mg, 2,018 mmol, 1,2 equiv.) se disolvió en DCM. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró. El residuo se purificó por columna cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60–120) eluyendo con un 15–20 % de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (0,400 g, 50 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,32 (s, 3H), 4,52–4,53 (d, 4H), 7,04–7,08 (m, 3H), 7,17–7,24 (m, 4H), 7,43–7,52 (m, 5H), 7,77 (s, 1H). EM (ESI): 577,8 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ .

**EJEMPLO 241**

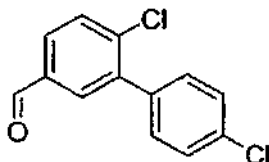
10 **3,5-dicloro-N-((4',6-diclorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

**A) 3-bromo-4-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida**

Se disolvió ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (1,0 g, 4,24 mmol, 1,0 equiv.) en DMF seca y se agitó durante 10 minutos. La solución se enfrió a 0 °C y se trató con clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,828 mg, 8,48 mmol, 2,0 equiv.), 1-hidroxibenzotrizol (860 mg, 6,36 mmol, 1,5 equiv.), N,N-diisopropil-etilamina (820 mg, 6,37 mmol, 1,5 equiv.), y EDC HCl (1,2 g, 6,37 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (60–120) eluyendo con un 5–10 % de acetato de etilo/hexano para proporcionar el producto deseado (1 g, 85 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,34 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 7,47–7,49 (d, 1H), 7,71–7,74 (d, 1H), 7,85–7,88 (d, 1H). EM (ESI): 278,2 ( $\text{M}^+$ ).

**B) 4',6-dicloro-N-metoxi-N-metilbifenil-3-carboxamida**

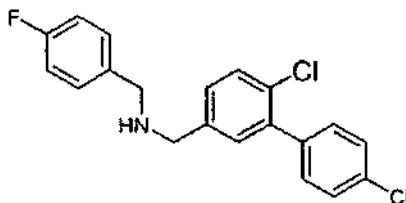
Se disolvió 3-bromo-4-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (1,0 mg, 3,8 mmol, 1,0 equiv.) y ácido 4-cloro-fenil-borónico (787 mg, 5 mmol, 1,3 equiv.) en tolueno y se agitó durante 10 minutos. La solución se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y se desgasificó a vacío. Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (223 mg, 0,19 mmol, 0,05 equiv.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (696 mg, 5 mmol, 1,3 equiv.) a la reacción. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h en nitrógeno y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (60–120) eluyendo con un 5–10 % de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto deseado (1 g, 90 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,37–3,39 (s, 3H), 3,60–3,64 (s, 3H), 7,10–7,13 (t, 1H), 7,25–7,27 (t, 1H), 7,43–7,48 (m, 3H), 7,60–7,63 (m, 3H). EM (ESI): 310,2 ( $\text{M}^+$ ).





**C) 4', 6-diclorobifenil-3-carbaldehído**

5 4',6-dicloro-N-metoxi-N-metilbifenil-3-carboxamida (1,0 g, 3,2 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en THF seco y se agitó durante 10 minutos. La solución se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se le añadió DIBAL-H (disolución 1 M, 1,83 g, 12,9 mmol, 4 equiv., 13 ml) lentamente a lo largo de 15-30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se inactivó con una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se le añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a vacío para dar el producto deseado (0,7 g, 87 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,06-7,09 (d, 2H), 7,24-7,27 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,55-7,58 (d, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H).



10

**D) 1-(4', 6-diclorobifenil-3-il)-N-(4-fluorobencil)metanamina**

15 4', 6-diclorobifenil-3-carbaldehído (1,0 g, 3,98 mmol, 1 equiv.) y 4-fluorofenil-metanamina (0,498 g, 3,98 mmol, 1 equiv.) se disolvieron en metanol seco. La solución resultante se agitó durante 10 minutos, se calentó a reflujo durante 2 h y se enfrió hasta  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $\text{NaBH}_4$  (0,2945 g, 7,96 mmol, 2 equiv.) se le añadió lentamente y la mezcla se agitó durante 30 minutos a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción se interrumpió mediante la adición de 10 % de disolución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se agitó durante 1-2 h a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a vacío y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado (1,2 g, 86 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,76-3,81 (s, 4H), 7,00-7,08 (m, 4H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 4H). EM (ESI): 360,2 ( $\text{M}^+$ ).

**E) 3,5-dicloro-N-((4',6-diclorobifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida**

20 1-(4',6-diclorobifenil-3-il)-N-(4-fluorobencil)metanamina (200 mg, 0,555 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM seco y la solución resultante se agitó durante 10 minutos y se enfrió hasta  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se le añadió trietilamina (168 mg, 1,6 mmol, 3equiv.) a la anterior disolución y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se le añadió cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibenceno-1-sulfonilo disuelto en DCM lentamente durante un periodo de 10 minutos y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120) eluyendo con un 5-10 % de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,14 g, 46 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,47 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,91-6,98 (m, 3H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 4H), 7,33-7,35 (d, 1H), 7,43-7,45 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,67 (d, 1H). EM (ESI): 583,8 ( $\text{M} - \text{H}^-$ ).

**EJEMPLOS 242 a 266**

Los siguientes ejemplos se prepararon usando unos procedimientos similares a los que se describen anteriormente:

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC $t_R$ (minutos)*	LCMS
242		3,5-dicloro-N-((4',5-dicloro-bifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	A 23,588	( $\text{M} - \text{H}^-$ ) 583,8
243		3,5-dicloro-N-((4,4'-dicloro-bifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	A 23,573	( $\text{M} - \text{H}^-$ ) 583,8

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
244		3,5-dicloro-N-((4'-cloro-6-metilbifenil-3-il)metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	B 27,519	(M - H) <sup>-</sup> 562,0
245		N-((5-bromo-4'-clorobifenil-3-il)metil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	A 24,116	(M - H) <sup>-</sup> 625,8
246		3,5-dicloro-N-((4'-cloro-5-metoxibifenil-3-il)-metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	A 22,559	(M - H) <sup>-</sup> 578,0
247		3,5-dicloro-N-((4'-cloro-4-metoxibifenil-3-il)-metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	A 22,691	(M - H) <sup>-</sup> 578,0
248		3,5-dicloro-N-((4'-cloro-5,6-dimetoxibifenil-3-il)-metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	A 22,706	(M - H) <sup>-</sup> 610,0
249		3,5-dicloro-N-((4',5-dicloro-6-metoxibifenil-3-il)-metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	A 23,425	(M - H) <sup>-</sup> 612
250		3,5-dicloro-N-((4'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	A 22,879	(M - H) <sup>-</sup> 578,0

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS (M - H) <sup>-</sup>
251		3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-N-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)bencil)-bencenosulfonamida	C 3,988	(M - H) <sup>-</sup> 598,0
252		3,5-dicloro-N-((4',5-dicloro-6-metoxibifenil-3-il)metil)-2-hidroxi-N-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)bencil)-bencenosulfonamida	E 14,451	(M - H) <sup>-</sup> 754
253		3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-N-((4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)bencenosulfonamida	A 22,976	(M - H) <sup>-</sup> 584,0
254		N-((4'-terc-butilbifenil-3-il)-metil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	B 23,918	(M - H) <sup>-</sup> 572,0
255		3,5-dicloro-N-((3'-clorobifenil-3-il)-metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	A 22,870	(M - H) <sup>-</sup> 548,0
256		N-((4'-butilbifenil-3-il)-metil)-3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	A 24,655	(M - H) <sup>-</sup> 571,2

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
257		3,5-dicloro-N-((2'-clorobifenil-3-ii)-metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	B 26,080	(M + H) <sup>+</sup> 550,0
258		1,5-dicloro-N-((4'-clorobifenil-4-ii)-metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	D 4,451	(M - H) <sup>-</sup> 549,9
259		3,5-dicloro-N-((4'-clorobifenil-3-ii)metil)-2-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)-bencil)bencenosulfonamida	A 23,639	(M - H) <sup>-</sup> 598,0
260		3,5-dicloro-N-((4'-clorobifenil-3-ii)-metil)-N-(4-fluorofenetil)-2-hidroxibencenosulfonamida	D 4,448	((M - H) <sup>-</sup> 561,9
261		3,5-dicloro-N-((4'-clorobifenil-3-ii)-metil)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ii)-2-hidroxibencenosulfonamida	D 4,050	(M + H) <sup>+</sup> 557,8
262		N-(2-(1H-indol-1-ii)etil)-3,5-dicloro-N-((4'-clorobifenil-3-ii)metil)-2-hidroxibencenosulfonamida	C 4,63	(M + H) <sup>+</sup> 587,0

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)*	LCMS
263		N-(2-(1H-indol-1-yl)etil)-3,5-dicloro-N-((4',5-dimio-6-metoxibifenil-3-il)metil)-2-hidroxibencenosulfonamida	A 24,727	(M - H) <sup>-</sup> 648
264		3,5-dicloro-N-((4'-clorobifenil-3-il)-metil)-N-(4-(4-fluorofenoxi)-bencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	C 4,76	(M - H) <sup>-</sup> 641,9
265		3,5-dicloro-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxibencenosulfonamida	C 4,04	(M + H) <sup>+</sup> 523,9
266		3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxil-N-(3-metilbencil)-bencenosulfonamida	C 4,09	(M + H) <sup>+</sup> 454,0

\*condiciones de HPLC:

A) XBridge Phenil, columna 3,5 µ de 4,6 x 150 mm: pase de 35 minutos con un gradiente de 25 minutos de un 14 a un 95 % de MeCN ac. con TFA al 0,05 %.

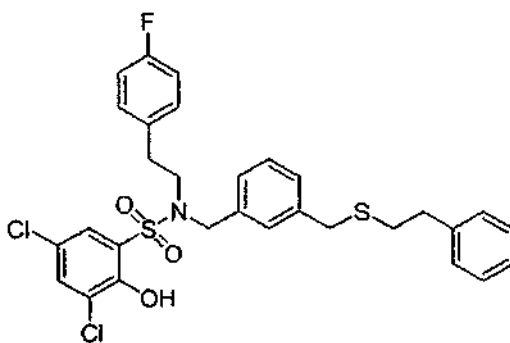
B) Sunfire C18, columna 3,5 µ de 4,6 x 150 mm: pase de 35 minutos con un gradiente de 25 minutos de un 14 a un 95 % de MeCN ac. con TFA al 0,05 %.

C) Chromolith S5 ODS, columna de 4,6 x 50 mm: pase de 5 minutos con un gradiente de 4 minutos de un 10-90 % de MeOH acuoso con TFA al 0,1 %.

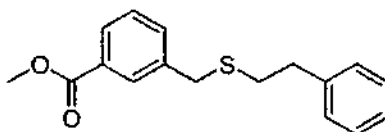
D) YMC S5 ODS, columna Ballistic de 4,6 x 50 mm: pase de 6 minutos con un gradiente de 4 minutos de un 10-90 % de MeOH acuoso con un 0,2 % de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

E) XBridge Phenil, columna 3,5 µ de 4,6 x 150 mm: pase de 20 minutos con un gradiente de 12 minutos de un 10 a un 100 % de MeOH ac. con NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1,0 mM

#### EJEMPLO 267

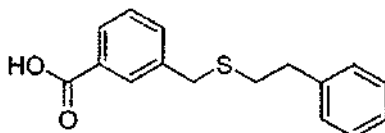


**3,5-dicloro-N-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-N-(3-(feniltiometil)encil)bencenosulfonamida**



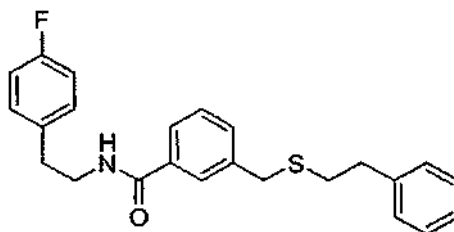
**A) 3-(feniltiometil)benzoato de metilo**

- 5 A una solución de feniletil-mercaptano (0,66 g, 4,80 mmol) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (1,0 g, 4,37 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,84 g, 8,73 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera tres veces y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El filtrado se concentró a vacío para dar un aceite de color amarillo claro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexanos, para dar el producto deseado (1,2 g, 96 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,96–7,94 (m, 1H), 7,55–7,53 (m, 1H), 7,42 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,33–7,28 (m, 2H), 7,25–7,17 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,89–2,85 (m, 2H), 2,69–2,65 (m, 2H). EM (ESI): 287,1 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .
- 10



**B) ácido 3-(feniltiometil)benzoico**

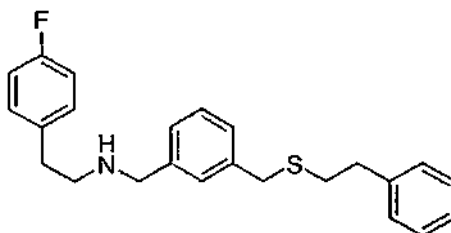
- 15 A una solución de 3-(feniltiometil)benzoato de metilo (1,15 g, 4,02 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4,00 ml) se le añadió una disolución de NaOH acuoso 1 N (6 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó con una solución 1 N de HCl. El sólido se filtró y se secó a vacío para dar el producto deseado (1,05 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83–7,81 (m, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,45 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,29–7,25 (m, 2H), 7,20–7,17 (m, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,91–2,78 (m, 2H), 2,63–2,59 (m, 2H). EM (ESI): 273,1 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .
- 20



**C) N-(4-fluorofenil)-3-(feniltiometil)benzamida**

- A una solución de ácido 3-(feniltiometil)benzoico (0,5 g, 1,84 mmol) en DMF (8 ml) se le añadieron EDC (0,49 g, 2,57 mmol), HOBT (0,28 g, 1,84 mmol) y 4-fluorofenilamina (0,24 ml, 1,84 mmol). La mezcla de reacción transparente se agitó a ta durante 2 h y se diluyó con acetato de etilo y disolución de HCl acuosa 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 20 % de acetato de etilo en diclorometano para dar el producto deseado (0,34 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,35 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,20–7,11 (m, 5H), 6,97 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,67–3,63 (m, 2H), 2,94–2,79 (m, 4H),
- 25
- 30

2,63–2,61 (m, 2H). EM (ESI): 394,1 (M + H)<sup>+</sup>.



**D) 2-(4-fluorofenil)-N-(3-(feniltiometil)bencil)etanamina**

5 A una solución de N-(4-fluorofenil)-3-(feniltiometil)benzamida (0,3 g, 0,76 mmol) en THF (5 ml) se le añadió complejo borano-THF (disolución 1 M en THF, 12 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió MeOH y 2 ml de TFA, y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. La mezcla resultante se concentró y el residuo se diluyó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida gel de sílice eluyendo con 20 % de acetato de etilo en hexanos, lo que contenía un 10 % de amoniaco 2 M en MeOH para dar el producto deseado (0,18 g, 58 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32–7,14 (m, 11H), 7,01–6,95 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,91–2,80 (m, 6H), 2,73–2,64 (m, 2H). EM (ESI): 380,1 (M + H)<sup>+</sup>.

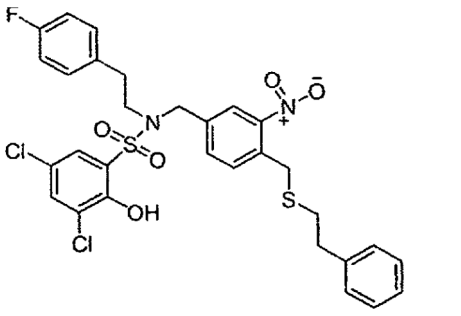
**E) 3,5-dicloro-N-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-N-(3-(feniltiometil)bencil)benzenosulfonamida**

15 A una solución de 2-(4-fluorofenil)-N-(3-(feniltiometil)bencil)etanamina (70 mg, 0,184 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibenzenosulfonilo (63 mg, 0,24 mmol) y N,N-diisopropiletamina (0,1 ml, 0,55 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH. La mezcla se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron a vacío y se liofilizaron para dar el compuesto del título (50 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,15 (s, 1H), 7,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,34–7,15 (m, 9H), 6,98–6,89 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,35 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,69–2,63 (m, 4H). EM (ESI): 602,0 (M - H)<sup>-</sup>.

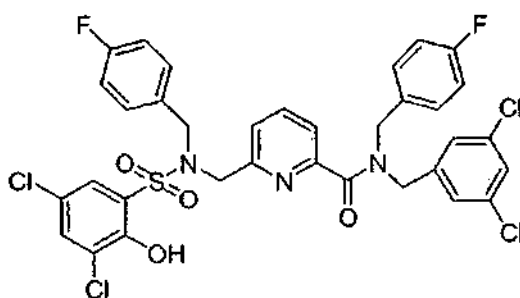
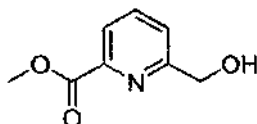
**EJEMPLOS 268 a 269**

Los siguientes ejemplos se prepararon usando unos procedimientos similares a los que se describen para el ejemplo 267:

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (minutos)	LCMS
268		3,5-dicloro-N-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-N-(3-(feniltiometil)-bencil)-benzenosulfonamida	4,5	(M - H) <sup>-</sup> 602,1

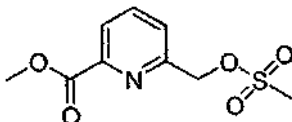
269		3,5-dicloro-N-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-N-(3-nitro-4-(fenetiltiometil)-benzil)-benzenosulfonamida	4,30	(M - H) <sup>-</sup> 647,2
-----	---	---	------	-------------------------------

## EJEMPLO 270

5 **6-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobenzil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-N-(3,5-diclorobenzil)-N-(4-fluorabenril)picolinamida**A) **6-(hidroximetil)picolinato de metilo**

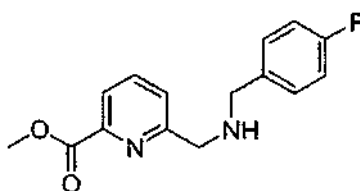
10 A una solución de piridin-2,6-dicarboxilato de 2-etil-6-metilo (3,0 g, 14,3 mmol) en MeOH (20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadió lentamente NaBH<sub>4</sub> (1,95 g, 51,6 mmol) en varias partes a -40 °C. Después de 10 min, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió 5 ml de HCl 1 N y la mezcla se agitó durante 20 min. Los disolventes se retiraron a vacío y el residuo se diluyó con CHCl<sub>3</sub> y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y la disolución filtrada se concentró a vacío para dar el compuesto deseado (2,6 g, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,02 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H). EM (ESI): 168,1 (M + H)<sup>+</sup>.

15

B) **6-((metilsulfoniloxi)metil)picolinato de metilo**

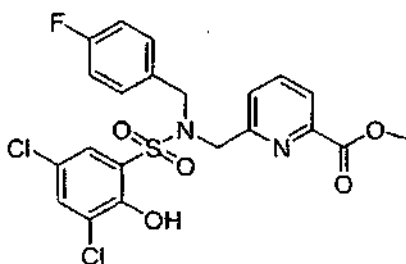
20 A una solución de 6-(hidroximetil)picolinato de metilo (2,6 g, 15,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (1,81 ml, 23,3 mmol) y TEA (5,42 ml, 38,9 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se diluyó con CHCl<sub>3</sub> y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el filtrado se concentró para dar el compuesto deseado (4,2 g, 85 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). EM (ESI): 246,1 (M + H)<sup>+</sup>.





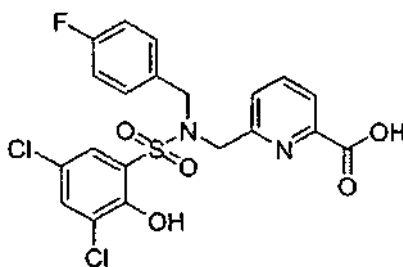
**C) 6-((4-fluorobencilamino)metil)picolinato de metilo**

5 A una solución de 6-((metilsulfonilo)metil)picolinato de metilo (0,4 g, 1,63 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (15 ml) se le añadieron 4-fluorobencilamina (0,75 ml, 6,52 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8 g, 2,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h, se filtró y la disolución filtrada se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar el compuesto deseado (140 mg, 31 %) en forma de un aceite. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35–7,31 (m, 2H), 7,04–6,99 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (s, 2H). EM (ESI): 275,1 (M + H)<sup>+</sup>.



10 **D) 6-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)picolinato de metilo**

15 A una solución de 6-((4-fluorobencilamino)metil)picolinato de metilo (140 mg, 0,51 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencen-1-sulfonilo (147 mg, 0,56 mmol) y TEA (0,142 ml, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el producto deseado (0,19 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,93–7,80 (m., 2H), 7,65–7,53 (m, 3H), 7,27–7,25 (m, 2H), 6,94–6,90 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,98 (s, 3H). EM (ESI): 499,0 (M + H)<sup>+</sup>.



**E) Ácido 6-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)picolínico**

20 Una mezcla de 6-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)picolinato de metilo (0,185 g, 0,37 mmol), NaOH 1 N (2 ml), THF (2 ml) y MeOH (2 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo y HCl 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y la disolución filtrada se concentró para dar el producto deseado (0,18 g, 99 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06–7,03 (m, 2H), 6,93 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,40 (s, 2H). EM (ESI): 485,0 (M + H)<sup>+</sup>.

**F) 6-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)-N-(3,5-diclorobencil)-N-(4-fluorobencil)picolinamida**

30 A una solución de ácido 6-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxifenilsulfonamido)metil)picolínico, HCl (70 mg, 0,13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se le añadieron EDC (39 mg, 0,20 mmol) y HOBt (20,5 mg, 0,13 mmol), seguido de N-(3,5-diclorobencil)-1-(4-fluorofenil)metanamina (46 mg, 0,16 mmol) y TEA (0,2 ml, 1,44 mmol). La mezcla de reacción de color rojo resultante se agitó a ta durante 3 h, se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo y NaOH 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl 1 N y salmuera y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se

combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el compuesto del título (48 mg, 47,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,70–7,68 (m, 1H), 7,57–7,54 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,24–7,17 (m, 3H), 7,12–7,11 (m, 2H), 6,98–6,89 (m, 4H), 6,69 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,54–4,53 (m, 2H), 4,47–4,46 (m, 3H), 4,37 (s, 1H), 4,31 (s, 1H). EM (ESI): 752,1 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

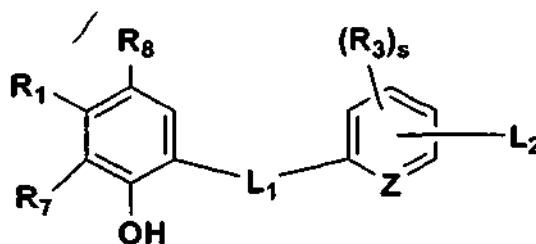
## 5 EJEMPLOS 271 a 275

Los siguientes ejemplos se prepararon usando unos procedimientos similares a los que se describen anteriormente:

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	HPLC $t_R$ (minutos)	LCMS ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$
271		6-((3,5-dicloro-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-fenilsulfonamido)-metil)-N-(4-fluorobencil)-picolinamida	3,92	592,1
272		3,5-dicloro-N-((6-(4-clorobencil)piridin-2-il)-metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	4,15	567,2
273		3,5-dicloro-N-((6-(4-clorofenoxi)piridin-2-il)-metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	4,21	569,2
274		3,5-dicloro-N-(4-clorobencil)-N-((6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-metil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	4,34	569,2
275		3,5-dicloro-N-((6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-metil)-N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-bencenosulfonamida	4,21	553,0

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

o sal del mismo, en la que

5 L<sub>1</sub> es -SO<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-;

L<sub>2</sub> es un residuo carbocíclico C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>6</sub>, arilo sustituido con 0-6 R<sub>6</sub>, y heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-N(R<sub>4</sub>)-R<sub>5</sub>, -CO-N(R<sub>4</sub>)-(CHR)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, -O-R<sub>5a</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>5a</sub>, -CO-R<sub>5b</sub>;

n es 0, 1, 2 ó 3;

10 1 es 0, 1, 2 ó 3;

Z es CH, N o N-óxido;

R, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo;

R<sub>1</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, NO<sub>2</sub>, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CHR)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-2 R<sub>1a</sub>, alcoxilo, ariloxilo sustituido con 0-2 R<sub>1a</sub>;

15 R<sub>1a</sub> seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, CN, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CHR)<sub>r</sub>SH, (CHR)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>2</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-9</sub>, alqueno C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo sustituido con 0-5 R<sub>2a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>2a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterocicloalquilo sustituido con 0-3 R<sub>2a</sub>,

25 R<sub>2a</sub>, en cada aparición, se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, CN, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CHR)<sub>r</sub>SH, (CHR)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, alquilo C<sub>1-6</sub>, (CHR)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, (CHR)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-3 R<sub>3a</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-(CHR)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-3 R<sub>3a</sub>, y heterociclo sustituido con 0-2 R<sub>3a</sub>;

30 R<sub>3a</sub>, en cada aparición, se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, CN, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CHR)<sub>r</sub>SH, (CHR)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, (CHR)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, (CHR)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-2 R<sub>4a</sub>, y (CHR)<sub>r</sub>-heterociclo sustituido con 0-2 R<sub>4a</sub>;

35 R<sub>4a</sub>, en cada aparición, se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, CN, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CHR)<sub>r</sub>SH, (CHR)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CHR)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CHR)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

40 R<sub>5</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, residuo carbocíclico C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>6</sub>, arilo sustituido con 0-5 R<sub>6</sub>, y heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>6</sub>;

- $R_{5a}$  es arilo sustituido con 0–5  $R_6$ ;
- $R_{5b}$  es arilo sustituido con 0–5  $R_6$  o heterociclilo sustituido con 0–5  $R_6$ ;
- $R_6$  se selecciona de hidrógeno, H, F, Cl, Br,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ , =O,
- 5  $N_3$ ,  $(CHR)_rOH$ ,  $(CHR)_rSH$ ,  $(CHR)_rOR_b$ ,  $(CHR)_rS(O)_pR_b$ ,  $(CHR)_rC(O)R_d$ ,  $(CHR)_rNR_aR_a$ ,  $(CHR)_rC(O)NR_aR_a$ ,  $(CHR)_rC(O)NR_aOR_b$ ,  $(CHR)_rNR_aC(O)R_d$ ,  $(CHR)_rNR_aC(O)OR_b$ ,  $(CHR)_rOC(O)NR_aR_a$ ,  $(CHR)_rNR_aC(O)NR_aR_a$ ,  $(CHR)_rC(O)OR_d$ ,  $(CHR)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $(CHR)_rNR_aS(O)_pR_b$ ,  $SO_2F$ , o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0–2  $R_e$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , un residuo  $(CHR)_r$ -carbocíclico  $C_{3-6}$  sustituido con 0–5  $R_e$  y un  $(CHR)_r$ -heterociclilo sustituido con 0–5  $R_e$ ;
- 10  $R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0–2  $R_e$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$  sustituido con 0–2  $R_e$ , alquino  $C_{3-6}$  sustituido con 0–2  $R_e$ , un residuo  $(CH_2)_r$ -carbocíclico  $C_{3-10}$  sustituido con 0–5  $R_e$  y un  $(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0–2  $R_e$ ;
- $R_b$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0–2  $R_e$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$  sustituido con 0–2  $R_e$ , alquino  $C_{3-6}$  sustituido con 0–2  $R_e$ , un residuo  $(CH_2)_r$ -carbocíclico  $C_{3-10}$  sustituido con 0–5  $R_e$  y un  $(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0–2  $R_e$ ;
- 15  $R_d$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0–2  $R_e$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$  sustituido con 0–2  $R_e$ , alquino  $C_{3-6}$  sustituido con 0–2  $R_e$ , un residuo  $(CH_2)_r$ -carbocíclico  $C_{3-10}$  sustituido con 0–5  $R_e$  y un  $(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0–2  $R_e$ ;
- $R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , Cl, F, Br, CN,  $NO_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-5}$ ,  $(CF_2)_rCF_3$ ,  $(CH_2)_rO$ -alquilo  $C_{1-5}$ , OH, SH,  $(CH_2)_rS$ -alquilo  $C_{1-5}$ ,  $(CH_2)_rNR_fR_f$ , y  $(CH_2)_r$ -fenilo;
- 20  $R_f$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-5}$ , y cicloalquilo  $C_{3-6}$ , y fenilo;
- $R_7$  se selecciona de F, Cl,  $CF_3$ ,  $C(O)NR_aR_a$ , y  $C(O)OR_b$ ;
- $R_8$  se selecciona de hidrógeno, F, Cl,  $CF_3$ ,  $C(O)NR_aR_a$ , y  $C(O)OR_b$ ; p, en cada aparición, se selecciona independientemente de 0, 1, y 2; r, en cada aparición, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, y 4; s se selecciona de 0, 1, y 2.
- 25 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que
- $R_1$  se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, alquilo  $C_{1-6}$ , y  $-(CHR)_r$ -fenilo sustituido con 0–2  $R_{1a}$ ;
- $R_2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-9}$ , alqueno  $C_{1-9}$ ,  $-(CH_2)_r$ -ciclohexilo sustituido con 0–5  $R_{2a}$ ,  $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0–5  $R_{2a}$ , e indolinilo sustituido con 0–1  $R_{2a}$ ;
- 30  $R_{2a}$ , en cada aparición, se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , Cl, Br, F,  $NO_2$ , CN,  $(CHR)_rOH$ ,  $(CHR)_rOR_b$ ,  $(CHR)_rS(O)_pR_b$  y un residuo  $(CHR)_r$ -carbocíclico  $C_{3-6}$  sustituido con 0–5  $R_e$ .
3. El compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que
- $R_3$  se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl,  $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0–3  $R_{3a}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , y  $-O(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0–3  $R_{3a}$ ;
- $R_{3a}$ , en cada aparición, se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ ,  $(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $CF_3$ , Cl, Br, F,  $NO_2$ , y CN;
- 35  $R_4$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0–1  $R_e$ , ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y  $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0–2  $R_{4a}$  y  $(CHR)_r$ -heterociclo sustituido con 0–2  $R_{4a}$ ;
- $R_{4a}$ , en cada aparición, se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ ,  $(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , Cl, Br, F,  $NO_2$ , CN,  $(CH_2)_rS(O)_pR_b$ ,  $(CHR)_rC(O)R_d$  y un residuo  $(CHR)_r$ -carbocíclico  $C_{3-6}$  sustituido con 0–5  $R_e$ .
4. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
- 40  $R_1$  es hidrógeno;
- $R_2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-9}$ ,  $-(CH_2)_r$ -ciclohexilo sustituido con 0–5  $R_{2a}$ ,  $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0–2  $R_{2a}$ , e indolinilo;
- $R_{2a}$ , en cada aparición, se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-2}$ , Cl, Br, F,  $NO_2$ , CN,  $(CH_2)_rOH$ ,  $(CH_2)_rOR_b$ ,  $(CH_2)_rS(O)_pR_b$  y un residuo  $(CHR)_r$ -carbocíclico  $C_{3-6}$  sustituido con 0–2  $R_e$ .
- 45 5. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

- R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Br, Cl, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-1 R<sub>3a</sub>, y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-1 R<sub>3a</sub>;
- R<sub>4</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, y (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-2 R<sub>4a</sub>;
- 5 R<sub>4a</sub>, en cada aparición, se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, Cl, Br, F, NO<sub>2</sub>, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)pR<sub>b</sub>, (CHR)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>.
6. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 5, en el que
- R<sub>5</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, ciclopropilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, arilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, en el que el arilo se selecciona de fenilo y naftilo, y heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, en el que el heterociclilo se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridinilo, piridinil-N-óxido, piperazinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzodiazepinonilo, indolilo, y quinoxalina-dionilo;
- 10 R<sub>5a</sub> es fenilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, o naftilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>;
- R<sub>5b</sub> es fenilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub> o heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>6</sub>, en el que el heterociclilo se selecciona de piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.
7. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 6, en el que
- 15 R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, =O, N<sub>3</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)pR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)pNR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)pR<sub>b</sub>, SO<sub>2</sub>F, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub> y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, en el que el residuo carbocíclico se selecciona de fenilo y ciclohexilo y un (CHR)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, en el que el heterociclilo se selecciona de piperidinilo, pirazinilo, y piridinilo.
- 20 8. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 7, en el que
- R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, =O, N<sub>3</sub>, (CHR)<sub>r</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, S(O)pR<sub>b</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(O)OR<sub>d</sub>, S(O)pNR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, SO<sub>2</sub>F, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub> en el que alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo y t-butilo y un residuo (CHR)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, en el que el residuo carbocíclico se selecciona de fenilo y ciclohexilo y un (CHR)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, en el que el heterociclilo se selecciona de piperidinilo, pirazinilo, y piridinilo;
- 25 9. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 8, en el que
- R<sub>7</sub> se selecciona de Cl, CF<sub>3</sub>, C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, y C(O)OR<sub>b</sub>;
- R<sub>8</sub> se selecciona de hidrógeno y Cl, CF<sub>3</sub>, C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, y C(O)OR<sub>b</sub>;
- 30 R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y un residuo (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> en el que el residuo carbocíclico se selecciona de fenilo y ciclohexilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-indolilo, y (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-pirazolilo;
- R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub>, CF<sub>3</sub> y un residuo (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, en el que el residuo carbocíclico se selecciona de fenilo y ciclohexilo;
- 35 R<sub>d</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sub>e</sub>, CF<sub>3</sub> y un residuo (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocíclico C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, en el que el residuo carbocíclico se selecciona de fenilo y ciclohexilo; R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, Cl, F, Br, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-5</sub>, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O-alquilo C<sub>1-5</sub>, OH, SH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S-alquilo C<sub>1-5</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>r</sub>R<sub>r</sub>, y (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo.
- 40 10. Los compuestos de las reivindicaciones 1 a 9, en los que
- R<sub>2</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ciclohexilo sustituido con 0-5 R<sub>2a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-2 R<sub>2a</sub>, e indolinilo.
11. Una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de las reivindicaciones 1 a 10, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 45 12. Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en terapia.
13. Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 10, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer.
14. Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 10, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso de

5 acuerdo con la reivindicación 13, en el que el cáncer se selecciona de mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer  
pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de  
mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello  
uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer óseo, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de  
10 colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal, y  
duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer esofágico, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino,  
cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de  
tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y del  
conducto biliar), tumor de sistema nervioso central primario o secundario, tumor cerebral primario o secundario,  
15 enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia  
linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen de células T o células B, melanoma, mieloma  
múltiple, cáncer oral, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer del riñón y uréter, carcinoma de células  
renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central, linfoma de sistema nervioso central  
primario, linfoma no de Hodgkin, tumores de eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma de pituitaria, cáncer  
corticosuprarrenal, cáncer de vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma,  
retinoblastoma, o una combinación de los mismos.