

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 865**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)

C07D 213/42 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)

C07D 239/69 (2006.01)

C07D 263/50 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2009 E 09785018 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2323987**

54 Título: **Inhibidores de N-miristoil transferasa**

30 Prioridad:

02.09.2008 GB 0815947

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.09.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF DUNDEE (100.0%)
Dundee DD1 4HN, GB**

72 Inventor/es:

**BRAND, STEPHEN;
WYATT, PAUL;
THOMPSON, STEPHEN;
HARRISON, JUSTIN;
NORCROSS, NEIL;
GILBERT, IAN;
CLEGHORN, LAURA;
BAYLISS, TRACY;
SMITH, VICTORIA y
BRENK, RUTH**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 546 865 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de N-miristoil transferasa

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos para uso como inhibidores de N-miristoil transferasa.

5 Antecedentes de la invención

10 La modificación de las proteínas por miristoilación es requerida para el direccionamiento subcelular, la conformación de proteínas y la actividad biológica de muchas proteínas importantes en células eucariotas, incluyendo las requeridas para transcripción de señales y funciones reguladoras importantes en el crecimiento celular (Towler et al. J Biol Chem 1987; 262:1030 - 6. 20: Wolven et al. Mol Biol Cell 1997; 8:1159 - 73.). La reacción de miristoilación, la transferencia de ácido mirístico de la miristoil-coenzima A (CoA) a los grupos amino de residuos de glicina terminales, es catalizada por la enzima distribuida ubicuamente N-miristoil-CoA:proteína, N-miristoil transferasa (NMT). La reacción requiere solamente miristoil-CoA y una proteína que contenga una secuencia de péptidos adecuada, y se presenta a través de un mecanismo ordenado Bi Bi. Esta modificación ocurre primariamente como un proceso cotraducción (Wilcox et al Science 1,987, 238: 1275 - 8. 22; Deichaite et al Mol Cell Biol 1988; 8:.. 4295-301), aunque la miristoilación también puede ocurrir postraducción (Pillai et al Proc Natl Acad Sci EE.UU. 1987; 84: 7654 - 8. 24: King et al.. J Biol Chem 1989; 264: 7772- 5.).

20 La N-miristoiltransferasa (NMT) ha demostrado ser esencial en los parásitos protozoarios cinetoplástidos, *Leishmania*, *Tripanosoma brucei* y *Plasmodium falciparum*. La demostración de la esencialidad por estudios genéticos en estos parásitos ha sido apoyada por validación química limitada. Los inhibidores de miristoil CoA no específicos inhiben el crecimiento de *T. brucei* y *Leishmania* en cultivo. Un escrutinio de compuestos desarrollados como inhibidores de NMT fúngica identificó un cierto número de inhibidores tanto de NMT de *T. brucei* como de *T. brucei* en cultivo. El escrutinio de NMT de *Plasmodium falciparum* recombinante ha identificado una serie de análogos de benzotiazol con valores IC₅₀ <50 µM, con selectividad sobre NMT1 humana. Dos compuestos de las series cuando se prueban a una concentración de 10 µM contra parásitos cultivados *in vitro* redujeron la parasitemia en >80% (Bowyer et al., Biochemical Journal (2007), 408 (2), 173-180.)

30 Dos isozimas de las enzimas NMT de mamíferos, NMT1 de NMT2, han sido clonadas y comparten ~77% de identidad (Giang DK, Cravatt BF. A second mammalian N-miristoyltransferase. J Biol Chem 1998; 273:6595 - 8.) Presentándose la mayor parte de la divergencia en los dominios amino-terminales. También se han observado variantes de empalme de NMT1 en algunas células. Posiblemente estas variaciones amino-terminales permiten la localización de la diferenciación celular de las isozimas, permitiendo por lo tanto bien sea la miristoilación de proteínas basada en ribosoma cotraducción o basadas en citosol postraducción. La NMT1 y la NMT2 tienen selectividad relativa similar, pero distinguible, como se demuestra por una comparación *in vitro* de la actividad de las isozimas sobre un panel limitado de péptidos de sustrato (Giang y Cravatt, J Biol Chem 1998; 273: 6595 - 8. 27; Aitken A, Biochem Soc Trans 1989; 17: 871- 5.).

40 El papel de miristoilación está aún siendo elucidado; sin embargo, está creciendo la evidencia de su participación en muchos estados de enfermedad, tales como cáncer (Selvakumar, P. et al., Progress in Lipid Res., 2006, (46), 1-36), epilepsia (Selvakumar, P. et al., Biochem. Biophys Res. Comm. 2005, (335), 1132-1139), enfermedad de Alzheimer, isquemia, diabetes, VIH (Shoji, S. et al., JP2006223173) y osteoporosis. Las proteínas celulares miristoiladas tienen diversas funciones biológicas en oncogénesis y transducción de señales. Ejemplos incluyen la subunidad catalítica de la proteína quinasa dependiente de cAMP4, diversas tirosina quinasas (pp60src, pp60yes, pp56lck, pp59fyn/syn, y c-Abl), la α-subunidad de calcineurina (Lakshmikuttyamma, A et al., Progress in Neurobiol. 2008, 84 (1), 77-84), el sustrato de C quinasa miristoilado rico en alanina, y la α-subunidad de varias proteínas de enlazamiento de nucleótidos de guanina y factores de ribosilación de ADP.

50 Un incremento en la actividad y expresión de NMT ha sido demostrado en un cierto número de tipos de tumor, sugiriendo que los inhibidores de NMT serían agentes anti-cáncer potenciales. Además la familia Src de las tirosina quinasas (por ejemplo, c-Src, Yes, y Fyn) son proteínas oncogénicas que requieren miristoilación con el fin de hacerlas funcionar en las células.

5 Funcionalmente la caracterización de las dos isozimas NMT en células humanas utilizando ARNs de interferencia pequeños (ARNsi) para cada isozima demostró disminuir los niveles de proteína NMT1 NMT2 en al menos 90%. La anulación de NMT1 inhibió la replicación de células asociadas con una pérdida de activación de c-Src y su objetivo FAK. La disminución de la apoptosis inducida por la isozima de NMT teniendo NMT2 un efecto 2,5 veces mayor que NMT1. La Inyección intratumoral de ARNsi para NMT1 o ARNsi de control no funcionó de la misma manera. En general, los datos indican que NMT1 y NMT2 tienen funciones de superposición solo parcialmente y que la NMT1 es crítica para la proliferación de las células tumorales (Ducker et al, Mol Cancer Res 2005;.. 3 (8) agosto de 2005).

10 Los virus y bacterias carecen usualmente de N-miristoiltransferasa de manera que consecuentemente, sus proteínas son procesadas por NMTs de sus huéspedes eucariotas (Maurer-Stroh et al., Trends in Microbiology (2004), 12 (4), 178-185.). Por ejemplo, N-miristoiltransferasa humana (hNMT) cataliza la N-miristoilación de varias proteínas del VIH-1, incluyendo Pr160gag-pol, Pr55gag, la proteína p17 de cápsido derivada del procesamiento proteolítico de gag, y el factor neg. (nef). La N-miristoilación de Pr160gagpol y Pr55gag es requerida para la replicación de los virus. La reducción de los niveles de ARNm de las isoformas de NMT humanas y las actividades de NMT han sido demostradas en el curso de la infección por VIH-1 en la línea de células T humana, CEM. En consecuencia, los inhibidores de NMT sintéticos novedosos fueron significativamente más citotóxicos para la línea de células T infectadas con VIH-1, CEM/LAV-1, en comparación con células CEM no infectadas (Takamune et al., FEBS Letters (2002), 527 (1-3), 138-142.)

20 Los análogos de ácido mirístico designados como sustratos alternativos para NMT han demostrado inhibir la proliferación de VIH-1 (Bryant et al., Perspectives in Drug Discovery and Design (1993), 1(1), 193-209.; Devadas et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1993), 3(4), 779-84.) y hepatitis B (Parang et al., Antiviral Research (1997), 34 (3), El 75-90.). Además, los análogos del ácido mirístico han demostrado inhibir VIH-1 (Adams et al., Eur. Pat. Appl. (1992), 20 pp. EP 480 901 A1) y la replicación del virus de Varicela Zoster (Gilbert et al., Antiviral Chemistry & Chemotherapy (1994), 5 (3), 182-6.).

25 La NMT ha demostrado genéticamente ser esencial para un cierto número de cepas fúngicas, tales como *Candida albicans* (Weinberg et al., Microbiología Molecular (1995), 16 (2), 241-50.), *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans* (Logia et al., PNAS EE.UU. (1994), 91 (25), 12008-12.) y *Aspergillus fumigatus* (Cook, WE et al., Patente de los Estados Unidos 20020025524 (2002), tanto en cultivo como en modelos animales de infección.

30 Dado el papel diverso de las miristoil transferasas y su asociación con una gran variedad de enfermedades y trastornos, hay necesidad de encontrar inhibidores adicionales de la miristoil transferasa.

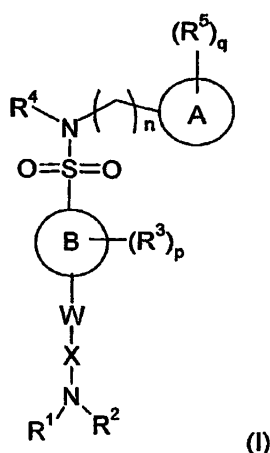
Los presentes inventores han provisto compuestos de sulfonamida que son inhibidores de N-miristoil transferasas.

Afirmaciones de la invención

35 La presente invención se relaciona con una clase de sulfonamidas N-heterocíclicas para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT. Más particularmente, la invención de un familia de N-heteroarilsulfonamidas las cuales están sustituidas [en la posición meta- o para] por una unidad estructural que porta una amina sustituida opcionalmente para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con NMT.

40 De acuerdo con un primer aspecto de la invención se provee un derivado de sulfonamida que comprende un grupo sulfonamida que se enlaza a un grupo de cabeza N-heterocíclico y un grupo de cola a través de un enlazante arilo o heteroarilo unido a la cola en donde la cola incluye una unidad estructural protonable tal como una alquilamina primaria, secundaria o terciaria (o un heterociclo protonable tal como imidazol) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.

45 En un aspecto preferido de la invención un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.



en donde

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

5 El anillo A, aquí denominado como grupo de "cabeza", es un grupo arilo que contiene nitrógeno sustituido opcionalmente en donde cada carbono de nitrógeno sustituidos en el anillo A está opcional e independientemente sustituidos por uno o más R^5 y en donde si el Anillo A contiene una unidad estructural -NH- ese nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente por C_{1-6} alquilo (por ejemplo metilo); y en donde R^4 y el anillo A junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un grupo cíclico.

10 El anillo B es un grupo arilo o heteroarilo o sustituido opcionalmente donde cada carbono o heteroátomo sustituido en el anillo B es opcional e independientemente sustituido por uno o más R^3 ;

W es seleccionado de un hidrocarbilo sustituido opcionalmente con R^{11} , un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido y un carbociclilo opcionalmente sustituidos con uno o más de grupos halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi;

15 X es seleccionado de un hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R^{11} y un carbociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de grupos halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi;

en donde uno de W y X puede estar ausente;

20 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de hidrógeno, R^{12} , hidrocarbilo (e.g. C_{1-6} alquilo, alqueno, alquino, o haloalquilo) opcionalmente sustituido con R^{12} , y $-(CH_2)_m$ -heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{12} ; en donde R^1 y R^2 tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un heterociclo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; en donde R^1 y/o R^2 tomados juntos con W o X pueden formar un heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; y en donde uno o más de R^3 y R^5 tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un carbociclo, por ejemplo heterociclilo, opcionalmente sustituido con R^{12} ; l es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

25 en donde cada R^{11} y R^{12} es seleccionado independientemente de halógeno, trifluorometilo, ciano, tio, nitro, oxo, $=NR^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CONR^{12}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-SONR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-CSR^{13}$, $-N(R^{13})R^{14}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$, $-SO_2N(R^{13})R^{14}$ y R^{15} ;

en donde R^{13} y R^{14} son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o R^{15} ;

30 en donde R^{15} es seleccionado de hidrocarbilo (e.g. C_{1-6} alquilo, alqueno, alquino, o haloalquilo), carbociclilo y $-(CH_2)_m$ -heterociclilo, y cada R^{15} está opcional e independientemente sustituido con uno o más de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo o cicloalquilo y C_{1-6} alcoxi; m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

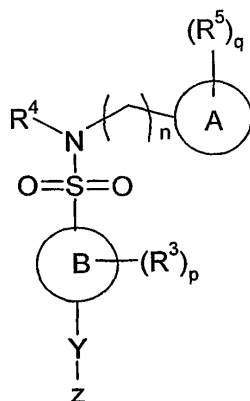
p es 0, 1, 2, 3 o 4; aquí los valores de R^4 pueden ser el mismo o diferente;

q es 0, 1, 2, 3 o 4; en donde los valores de R^5 pueden ser el mismo o diferente;

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un derivado de sulfonamida que comprende un grupo sulfonamida que enlaza un grupo de cabeza heteroarilo y un grupo central arilo o heteroarilo para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.

- 5 En un segundo aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (II) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.



(II)

en donde n, el anillo A, el anillo B, R³, R⁴, R⁵, p y q son como se define aquí;

- 10 Y y Z, pudiendo estar ausente uno de ellos o ambos, son seleccionados independientemente de hidrógeno, R¹⁶, hidrocarbilo (e.g. C₁₋₆ alquilo, alquenilo, alquinilo, o haloalquilo) opcionalmente sustituido con R¹⁶, y -(CH₂)_r-heterociclilo opcionalmente sustituido con R¹⁶, en donde cada R¹⁶ es seleccionado independientemente de halógeno, trifluorometilo, ciano, tio, nitro, oxo, =NR¹⁷, -OR¹⁷, -SR¹⁷, -C(O)R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -OC(O)R¹⁷, -NR¹⁷COR¹⁸, -NR¹⁷CONR¹⁸, -NR¹⁷CO₂R¹⁸, -S(O)R¹⁷, -S(O)₂R¹⁷, -SONR¹⁷, -NR¹⁷S(O)₂R¹⁸, -CSR¹⁷, -N(R¹⁷)R¹⁸, -C(O)N(R¹⁷)R¹⁸, -SO₂N(R¹⁷)R¹⁸ y R¹⁹; r es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 15 en donde R¹⁷ y R¹⁸ son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o R¹⁹;

en donde R¹⁹ es seleccionado de hidrocarbilo (e.g. C₁₋₆ alquilo, alquenilo, alquinilo, o haloalquilo), carbociclilo y -(CH₂)_s-heterociclilo, y cada R¹⁹ está opcional e independientemente sustituido con uno o más de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi;

s es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 20 o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferiblemente Y está ausente y Z es halógeno, por ejemplo Br o Cl. Preferiblemente todavía, el anillo B es arilo, por ejemplo un anillo aromático de 6 miembros que incluye benceno.

n puede ser 0 o 1. Preferiblemente n es 0.

- 25 Los compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas, tales como ácidos libres, bases libres, ésteres y otros profármacos, sales y tautómeros, por ejemplo, y la invención incluye todas las formas variantes de los compuestos.

Hidrocarbilo

- 30 El término "hidrocarbilo" tal como se utiliza aquí incluye referencia a uniones estructurales que consisten exclusivamente de átomos de hidrógeno y carbono; tal unidad estructural puede comprender una unidad estructural alifática y/o una aromática. La unidad estructural puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo hidrocarbilo incluyen C₁₋₆

alquilo (e.g. C₁, C₂, C₃ o C₄ alquilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o tert-butilo); C₁₋₆ alquilo sustituido por arilo (e.g. bencilo) o por cicloalquilo (e.g. ciclopropilmetilo); cicloalquilo (e.g. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo); alquenilo (e.g. 2-butenilo); alquinilo (e.g. 2-butinilo); arilo (e.g. fenilo, bencilo, naftilo o fluorenilo) y similares.

5 Alquilo

Los términos "alquilo" y "C₁₋₆ alquilo" tal como se utilizan aquí pueden ser usados de manera intercambiable e incluyen referencia a una unidad estructural alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Este término incluye referencia de grupos tales como metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo), butilo (n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o tert-butilo), pentilo, hexilo y similares. En particular, alquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Haloalquilo se relaciona con un radical alquilo que tiene preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, sustituidos con uno o más átomos de haluro por ejemplo CH₂CH₂Br, CF₃ o CCl₃.

10

Alquenilo

Los términos "alquenilo" y "C₂₋₆ alquenilo" tal como se utilizan aquí pueden ser utilizados de manera intercambiable e incluyen referencia a una unidad alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que tienen, además, al menos un doble enlace, en estereoquímica E o Z cuando sea aplicable. Este término incluye referencia a grupos tales como etenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo y 3-hexenilo y similares.

15

Alquinilo

Los términos "alquinilo" y "C₂₋₆ alquinilo", tal como se utilizan aquí pueden ser utilizados de manera intercambiable e incluyen referencia a una unidad alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que tienen, además, al menos un triple enlace. Este término incluye referencia a grupos tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo y 3-hexinilo y similares.

20

25 Alcoxi

Los términos "alcoxi" y "C₁₋₆ alcoxi" tal como se utilizan aquí pueden ser utilizados de manera intercambiable e incluyen referencia a -O-alquilo, en donde alquilo es una cadena recta o ramificada y comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En una clase de realizaciones, alcoxi tiene 1, 2, 3 o 4 de átomos de carbono. Este término incluye referencia a grupos tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, tert-butoxi, pentoxi, hexoxi y similares.

30

Cicloalquilo

El término "cicloalquilo" tal como se utiliza aquí incluye referencia a una unidad estructural alicíclica que tiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono. El grupo puede ser un sistema de anillo puenteado o policíclico. Más frecuentemente los grupos cicloalquilo son monocíclicos. Este término incluye referencia de grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares.

35

Arilo

El término "arilo" tal como se utiliza aquí incluye referencia a un sistema de anillo aromático que comprende 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 átomos de carbono de anillo. Arilo es frecuentemente fenilo pero puede ser un sistema de anillo policíclico, que tiene dos o más anillos, al menos uno de los cuales es aromático. Este término incluye referencia a grupos tales como fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, indenilo, antrilo y similares.

40

Carbociclilo

El término "carbociclilo", tal como se utiliza aquí incluye referencia a una unidad estructural en anillo saturada (por ejemplo cicloalquilo) o insaturada (por ejemplo arilo) que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 átomos de carbono de anillo. En particular, carbociclilo incluye un anillo o sistema de anillo de 3 a 10 miembros y, en particular, un anillo de 5 ó 6 miembros, el cual puede ser saturado o insaturado. Una unidad estructural carbocíclica es seleccionada, por ejemplo, de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, biciclo[2.2.2]octilo, fenilo, bencilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, indenilo, antrilo y similares.

45

Heterociclilo

5 El término "heterociclilo" tal como se utiliza aquí incluye referencia a una unidad estructural de anillo heterocíclico saturada (por ejemplo heterocicloalquilo) o insaturada (por ejemplo heteroarilo) que tiene de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 átomos de anillo, al menos uno de los cuales es seleccionado de nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio y azufre. En particular, un heterociclilo incluye un anillo o sistema de anillos de 3 a 10 miembros y más particularmente un anillo de 5 ó 6 o 7 miembros el cual puede ser saturado o insaturado.

10 Una unidad estructural heterocíclica es, por ejemplo, seleccionada de oxirano, azirano, 1,2-oxatolano, imidazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirano, tiopirano, tiantreno, isobenzofurano, benzofurano, cromo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, bencimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, especialmente tiomorfolino, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, bencimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, isoquinolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo, octahydroisoquinolilo, benzofurano, dibenzofurano, benzotiofeno, dibenzotiofeno, ftalazino, naftpiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbazolilo, (β)-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazano, fenazino, fenotiazino, fenoxazinilo, cromo, isocromo, cromo y similares.

Heterocicloalquilo

20 El término "heterocicloalquilo" tal como se utiliza aquí incluye referencia a una unidad estructural heterocíclica que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono de anillo y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. El grupo puede ser un sistema de anillo policíclico pero más frecuentemente es monocíclico. Este término incluye referencia a grupos tales como azetidino, pirrolidinilo, tetrahydrofurano, piperidinilo, oxirano, pirazolidinilo, imidazolilo, indolizidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, quinolinidinilo y similares.

Heteroarilo

30 El término "heteroarilo" tal como se utiliza aquí incluye referencia a un sistema de anillo heterocíclico aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 átomos de anillo, al menos uno de los cuales es seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo puede ser un sistema de anillo policíclico, que tiene dos o más anillos, al menos uno de los cuales es aromático, pero es más frecuentemente monocíclico. Este término incluye referencia a grupos tales como pirimidinilo, furano, benzo[b]tiofeno, tiofeno, pirrolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piridinilo, benzo[b]furano, pirazinilo, purinilo, indolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, fenotiazino, triazino, ftalazino, 2H-cromo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, pteridinilo y similares.

Halógeno

35 El término "halógeno" tal como se utiliza aquí incluye referencia a F, Cl, Br o I. En particular, halógeno puede ser F o Cl.

Sustituido

40 El término "sustituido" tal como se utiliza aquí en referencia a una unidad estructural significa que uno o más, especialmente hasta 5, más especialmente 1, 2 o 3, de los átomos de hidrógeno en dicha unidad estructural son reemplazados independientemente uno de otro por el número correspondiente de los sustituyentes descritos. El término "opcionalmente sustituido" tal como se utiliza aquí significa sustituido o no sustituido.

45 Desde luego se entenderá que los sustituyentes están solamente en posiciones donde sean químicamente posibles, siendo la persona experimentada en la técnica capaz de decidir (bien sea experimentalmente o teóricamente) sin esfuerzo inapropiado si una sustitución en particular es posible. Por ejemplo, los grupos amino o hidroxilo con hidrógeno libre pueden ser inestables si se unen a átomos de carbono con enlaces insaturados (por ejemplo, olefínicos). Adicionalmente, desde luego se entenderá que los sustituyentes descritos aquí pueden por sí mismos ser sustituidos por cualquier sustituyente, sujeto a la restricción antes mencionada para que sustituciones apropiadas sean reconocidas por la persona experimentada en el arte.

Independientemente

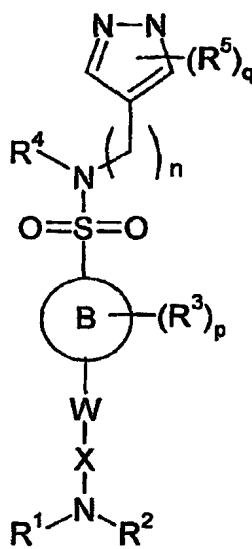
5 Cuando dos o más unidades estructurales son descritas como "cada uno independientemente" seleccionadas de una lista de átomos o grupos, esto significa que las unidades estructurales pueden ser las mismas o diferentes. La identidad de cada unidad estructural por lo tanto es independiente de las identidades de uno o más otras unidades estructurales.

10 El anillo A es preferiblemente un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el anillo A puede ser un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que incluye, pero no se limita a, pirazol, imidazol, imidazolina, triazol o tetrazol opcionalmente sustituidos. Alternativamente el anillo A puede ser un heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que incluye, pero no se limita a, piridina, 3 amino piridina, 4 amino piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina y tetrazina opcionalmente sustituidas.

La misma puede comprender otros heteroátomos de anillo además de N, por ejemplo O o S. Por ejemplo el anillo A puede ser isoxazol opcionalmente sustituido.

Preferiblemente todavía el anillo A es pirazol, piridina o isoxazol opcionalmente sustituido.

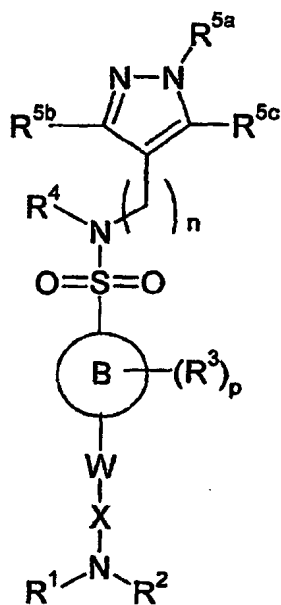
15 Así en un aspecto preferido de la invención un compuesto de la fórmula (III) para el uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.



(III)

en donde n, el anillo B, W, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , p y q son como se define aquí.

20 En un aspecto adicional preferido de la invención, un compuesto de fórmula (III) (i) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.



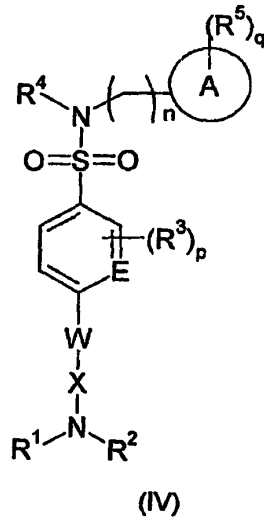
(III)(i)

en donde n, el anillo B, W, X, R¹, R², R³, R⁴, p y q son como se define aquí y R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} son seleccionados independientemente de hidrógeno, R¹², hidrocarbilo (e.g. C₁₋₆ alquilo, alquenilo, alquinilo, o haloalquilo) opcionalmente sustituido con R¹², y -(CH₂)_r-heterociclilo opcionalmente sustituido con R¹².

- 5 En una realización, un compuesto de fórmula (III) (i) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad relacionados con el NMT en donde R^{5a} es C₁₋₆ alquilo (e.g. metilo).

- 10 Preferiblemente el anillo B es un arilo (por ejemplo benceno) o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente en donde cada carbono o heteroátomo sustituible en el anillo B puede estar opcional e independientemente sustituido por halógeno por ejemplo, seleccionado de uno de F, Cl y Br. El anillo B puede ser un arilo de 5 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O. A manera de ejemplo el anillo B puede ser tiofeno. Alternativamente el anillo B puede ser un arilo de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O. A manera de ejemplo el anillo B puede ser un heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros, por ejemplo piridina.

- 15 Así puede proveerse un compuesto de fórmula IV para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.

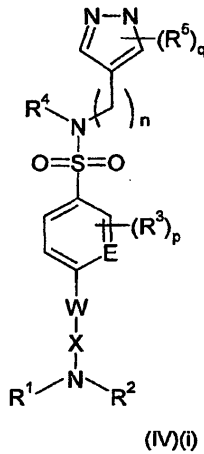


en donde n, el anillo A, W, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, p y q son como se define aquí; y E es seleccionado independientemente de C y N.

5 En una realización la invención provee un compuesto de fórmula (IV) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT en donde E es N.

En otra realización la invención provee un compuesto de fórmula (IV) en donde E es C para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.

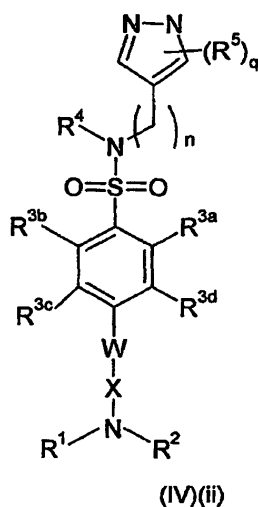
En un aspecto preferido de la invención, un compuesto de fórmula (IV) (i) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.



10

en donde n, W, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, p y q son como se define aquí; y E es seleccionado independientemente de C y N.

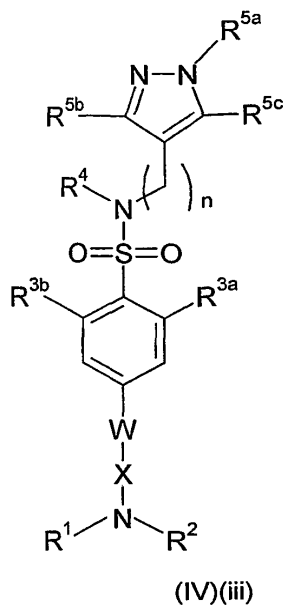
En un aspecto adicional preferido de la invención un compuesto de fórmula (IV) (ii) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT



en donde n , W , X , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , p y q son como se define aquí; y en donde R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son seleccionados independientemente de hidrógeno, R^{12} , hidrocarbilo (e.g. C_{1-6} alquilo, alqueno, alquino, o haloalquilo) opcionalmente sustituido con R^{12} , y $-(CH_2)_p$ -heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{12} .

- 5 Preferiblemente, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno (e.g. Cl o F) y C_{1-6} alquilo o haloalquilo.

En un aspecto preferido adicional de la invención, un compuesto de fórmula (IV) (iii) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.



- 10 Preferiblemente R^{3a} y/o R^{3b} es halógeno por ejemplo Cl o F.

En un aspecto preferido de la invención W está ausente y X es carbociclilo por ejemplo, heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{11} . Preferiblemente X es arilo, por ejemplo heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{11} .

- 15 En una realización de la invención, W es arilo sustituido opcionalmente con R^{11} y X es C_{1-6} alquilo, por ejemplo CH_2 .

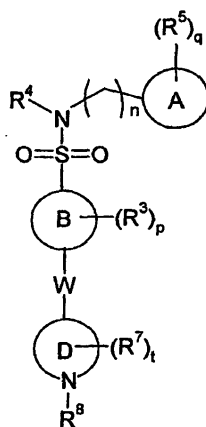
Preferiblemente R^1 y R^2 están unidos con N para formar un heterociclo que contiene N de cinco a siete miembros protonable, por ejemplo piperidina, azepano o azocan, opcionalmente sustituidos con uno o más R^{12} .

5 Preferiblemente, al menos uno de R^1 o R^2 es una amina. Preferiblemente todavía R^1 y R^2 , en donde R^1 o R^2 es una amina, están unidos con N para formar un heterociclo que contiene N protonable por ejemplo piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más R^{12} .

10 Preferiblemente R^4 es seleccionado de hidrógeno o C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} Alquilo y C_{1-6} alcoxi o carbociclilo, por ejemplo cicloalquilo o arilo. Los inventores han encontrado que la sustitución del átomo de nitrógeno de la sulfonamida potencia la penetración de los compuestos en el ratón CNS. Así, preferiblemente todavía R^4 es C_{1-6} alquilo, por ejemplo, metilo o C_{1-6} alquilo sustituido con fluoro, por ejemplo monofluoroalquilo, difluoroalquilo o trifluoroalquilo.

Preferiblemente R^5 es seleccionado de hidrógeno y C_{1-6} alquilo por ejemplo metilo.

La invención provee de adicionalmente un compuesto de fórmula V para el uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.



(V)

15

en donde n, el anillo A, W, el anillo B, R^3 , R^4 , R^5 , p y q son como se define aquí; t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; el anillo D es heterociclo de 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, por ejemplo piperidina, en donde cada carbono o nitrógeno sustituible en el anillo D es opcional e independientemente sustituido por uno o más R^7 ; R^7 es seleccionado independientemente de hidrógeno R^{20} , hidrocarbilo (e.g. C_{1-6} alquilo, alqueno, alquino, o haloalquilo) opcionalmente sustituido con R^{20} , y $-(CH_2)_v$ -heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{20} ; v es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

20

en donde cada R^{20} es seleccionado independientemente de halógeno, trifluorometilo, ciano, tio, nitro, oxo, $=NR^{21}$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-NR^{21}COR^{22}$, $-NR^{21}CONR^{22}$, $-NR^{21}COR^{22}$, $-NR^{21}CO_2R^{22}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-SONR^{21}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $-CSR^{21}$, $-N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})R^{22}$ y R^{23} ;

25

en donde R^{21} y R^{22} son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o R^{23} ;

en donde R^{23} es seleccionado de hidrocarbilo (e.g. C_{1-6} alquilo, alqueno, alquino, o haloalquilo), carbociclilo y $-(CH_2)_w$ -heterociclilo, y cada R^{23} está opcional e independientemente sustituido con uno o más de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi;

30

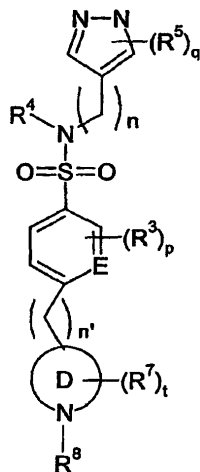
w es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R^8 es seleccionado de la lista de sustituyentes opcionales representados por el grupo R^4

Preferiblemente R^8 es hidrógeno o metilo. Preferiblemente todavía R^8 es metilo.

Preferiblemente W es alquilo, en particular C₁₋₆ alquilo, opcionalmente sustituido con oxo.

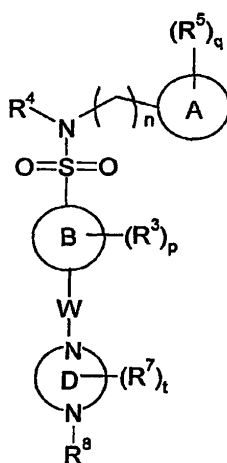
En un aspecto preferido de la invención, un compuesto de fórmula (V) (i) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.



(V)(i)

- 5 en donde el anillo D, E, n, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, p, q y t son como se define aquí; n' es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. Preferiblemente E es C.

La invención provee adicionalmente un compuesto de fórmula VI para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad relacionados con NMT.



(VI)

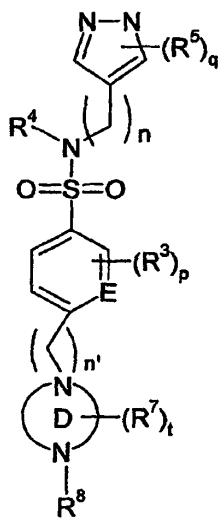
- 10 en donde n, el anillo A, W, el anillo B, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, p, q y t son como se define aquí; el anillo D es un heterociclo de 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, por ejemplo 1,4-piperazina, en donde cada carbono o nitrógeno sustituibles en el anillo D estado opcional independientemente sustituido por uno o más R⁷.

- 15 En una realización la invención provee un compuesto de fórmula (VI) para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos relacionados con NMT en donde W es cicloalquilo, por ejemplo heterocicloalquilo tal como piperidinilo.

En una realización de la invención un compuesto de fórmula VI para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT en donde W es C₁₋₆ alquilo por ejemplo propilo.

Preferiblemente el anillo B es un anillo benceno o piridinilo. Así, en un aspecto preferido la invención provee un compuesto de fórmula (VI) (i) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT

5

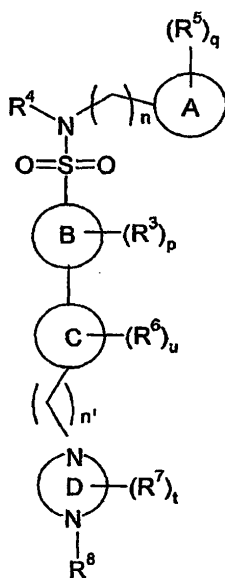


(VI)(i)

en donde n, n', el anillo D, E, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, p, q y t son como se define aquí. Preferiblemente E es C.

En un compuesto preferido de la invención W es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. Así en un aspecto preferido adicional de la invención, un compuesto de fórmula VII para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT

10



(VII)

en donde n, el anillo A, el anillo B, el anillo D, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, p, q y t son como se define aquí; u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; el anillo C es un grupo cíclico opcionalmente sustituido en donde cada carbono o heteroátomo

5 sustituable en el anillo C esta opcional e independientemente sustituido por uno o más R^6 ; R^6 es seleccionado independientemente de hidrógeno, R^{20} , hidrocarbilo (e.g. C_{1-6} alquilo, alquenilo, alquinilo, o haloalquilo) opcionalmente sustituido con R^{20} , y $-(CH_2)_v$ -heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{20} ; v es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; en donde cada R^{20} es seleccionado independientemente de halógeno, trifluorometilo, ciano, tio, nitro, oxo, $=NR^{21}$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $OC(O)R^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $SO_2N(R^{21})R^{22}$ y R^{23} ;

en donde R^{21} y R^{22} son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o R^{23} ;

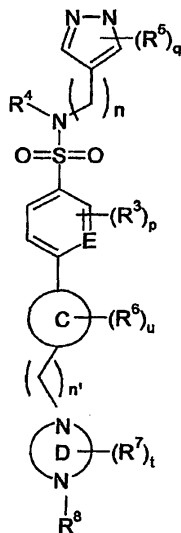
10 en donde R^{23} es seleccionado de hidrocarbilo (e.g. C_{1-6} alquilo, alquenilo, alquinilo, o haloalquilo), carbociclilo y $-(CH_2)_w$ -heterociclilo, y cada R^{23} está opcional e independientemente sustituido con uno o más de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo y C_{1-6} alcoxi;

w es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n' es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8.

En una realización de la invención, un compuesto de fórmula VII en la que el anillo B y anillo C arilo son para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.

15 En un aspecto preferido, la invención provee un compuesto de fórmula VII (i) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.



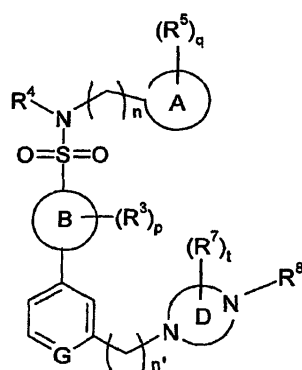
(VII)(i)

en donde n, n', en anillo C, el anillo D, E, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , p, q, t y u son como se define aquí. Preferiblemente E es C.

20 El anillo C puede ser un carbociclo, por ejemplo arilo. Alternativamente el anillo C puede ser un heterociclo por ejemplo, heterocicloalquilo (por ejemplo piperidinilo) o heteroarilo. Preferiblemente el anillo C es arilo (por ejemplo fenilo) o heteroarilo (piridinilo).

25 Preferiblemente el anillo D es un heterociclo de 6 o 7 miembros, por ejemplo un heterociclo de 6 miembros. Preferiblemente el anillo D es un heterociclo saturado. A manera de ejemplo, el anillo D puede ser pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, piperidina o piperazina (por ejemplo 1,4-piperazina) opcionalmente sustituidas. Alternativamente, el anillo D puede ser un heterociclo insaturado por ejemplo un pirol, pirazol, imidazol, imidazolina, piridina, pirazina, pirimidina o triazina opcionalmente sustituidos. Preferiblemente todavía, el anillo D es un imidazol opcionalmente sustituido.

30 Así en un aspecto preferido de la invención un compuesto de la fórmula VIII para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.



(VIII)

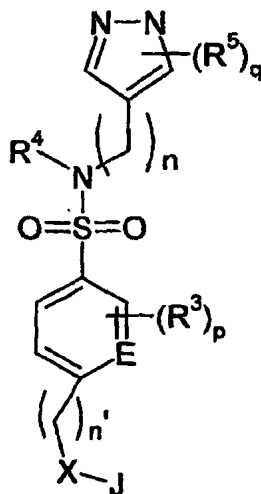
en donde n, n', el anillo A, el anillo B, el anillo D, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, p, q y t son como se define aquí; G es seleccionado independientemente de C y N.

5 En una realización un compuesto de la fórmula VIII en donde G es C para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastornos relacionados con NMT.

En una realización alternativa un compuesto de fórmula VIII en donde G es N para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastornos relacionados con NMT.

10 En un aspecto de la invención, el anillo D es seleccionado de piperidin-4-ilo, 1-metilo piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metilo piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, 1-metilo piperidin-2-ilo, piperazin-4-ilo, 1-metilo piperazin-4-ilo, 1,4-homopiperazin-4-ilo, 1-meti-1,4-homopiperazin-4-ilo, 1-metilo pirolidin-3-ilo, 1-metilo pirolidin-2-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, quinuclidin-3-ilo, quinuclidin-4-ilo.

La invención provee adicionalmente un compuesto de fórmula IX(a) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.



(IX)

15 en donde n, n', E, X, R³, R⁴, R⁵, p y q son como se define aquí y en donde J es independientemente un heterociclo que contiene nitrógeno, por ejemplo heteroarilo, o una amina. Preferiblemente E es C.

J puede ser seleccionado de piperidin-4-ilo, 1-metilo piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metilo piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, 1-metilo piperidin-2-ilo, piperazin-4-ilo, 1-metilo piperazin-4-ilo, 1,4-homopiperazin-4-ilo, 1-meti-1,4-homopiperazin-4-ilo, 1-metilo pirolidin-3-ilo, 1-metilo pirolidin-2-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo,

quinuclidin-3-ilo, quinuclidin-4- ilo. Alternativamente J puede ser seleccionado de $-NH_2$, una amina secundaria de fórmula $-NHR$ y una amina terciaria de fórmula $-NRR'$, donde R y R' son independientemente C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi o carbociclilo, por ejemplo cicloalquilo o arilo

- 5 Preferiblemente R^4 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi o carbociclilo, por ejemplo cicloalquilo o arilo. Preferiblemente R^3 es cloro, fluoro metilo. Preferiblemente n' es 0, 1 o 2.

Preferiblemente X es oxígeno o C_{1-6} alquilo e.g. CH_2 .

- 10 La presente invención provee adicionalmente de un compuesto de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT que comprende el racemato, el enantiómero S o R o una mezcla de los mismos, de un compuesto de acuerdo con la invención. Preferiblemente, el compuesto es el enantiómero S o el enantiómero R para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastornos relacionados con NMT.

- 15 Ejemplos ilustrativos, pero no limitantes de los compuestos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención, se muestran en la Tabla 1.

Ejemplos preferidos de compuestos de la invención incluyen DDD85646, DDD86481, DD99742, DDD99837, DDD100097, DDD100144, DDD100153, DDD100156, DDD100159, DDD100160, DDD100161 y DDD100868 como se muestra en la Tabla 1.

- 20 Ejemplos preferidos adicionales de compuestos de la invención incluyen DD99742, DDD100097, DDD100144, DDD100153 como se muestra en la Tabla 1. Un ejemplo preferido alternativo de un compuesto de la invención es DDD85646.

- 25 En los Esquemas mostrados en los Ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de la invención (los materiales de partida son hechos de acuerdo con procedimientos conocidos en el arte o como se ilustran aquí). Así en un aspecto adicional de la invención, un proceso para la manufactura de uno cualquiera o más de los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la invención. Así la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I que comprende las etapas de reacción del Ejemplo 1.

- 30 Cualquier mezcla de los productos finales o intermediarios obtenida puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, de manera conocida, hasta los productos finales o intermediarios, por ejemplo, por cromatografía, destilación, cristalización fraccionada, o por la formación de una sal si es apropiado o posible bajo las circunstancias.

- 35 Los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT pueden estar en la forma de sales. En particular, las sales pueden ser sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación pueden ser sintetizadas a partir de los compuestos originales que contienen una unidad estructural básica o ácida por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., US, 1985, p. 1418; también véase Stahl et al, Eds, "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties Selection and Use", Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley-VCH, 2002.
- 40

- 45 La divulgación incluye así sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT en donde el compuesto original es modificado haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Por ejemplo las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternarias que son formadas, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de tales sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-
- 50

- fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tosilato y undecanoato. Sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y así sucesivamente. También, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferiores, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfato de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.
- 5
- 10 La invención incluye profármacos para las especies farmacéuticas activas de la invención para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT por ejemplo en los cuales uno o más grupos funcionales están protegidos o derivados pero pueden ser convertidos *in vivo* en el grupo funcional, como en el caso de ésteres de ácidos carboxílicos convertibles *in vivo* en el ácido libre, o en el caso de las aminas protegidas, al grupo amino libre. El término "profármaco", tal como se utiliza aquí, representa
- 15 en particular compuestos que son transformados rápidamente *in vivo* en el compuesto original, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. Una discusión exhaustiva en T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987; H Bundgaard, ed, Design of Prodrugs, Elsevier, 1985; y Judkins, et al. Synthetic communications, 26(23), 4351-4367 (1996).
- 20 También para mencionar como activaciones metabólicas de profármacos son la activación por nucleótidos, activación por fosforilación y activación por descarboxilación. Para información adicional, véase "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", R B Silverman (particularmente el capítulo 8, páginas 497 a 546).
- Así el uso de grupos protectores está descrito por completo en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T W
- 25 Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991).
- Así, será evidente para los experimentados en la técnica que, aunque los derivados protegidos de los compuestos de la divulgación pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden ser administrados, por ejemplo, por vía parenteral u oral, y posteriormente metabolizados en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados son por lo tanto
- 30 ejemplos de "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos descritos están incluidos dentro del alcance de la divulgación.
- Algunos grupos mencionados aquí (especialmente aquellos que contienen heteroátomos y enlaces conjugados) pueden existir en formas tautoméricas y todos estos tautómeros están incluidos en el alcance de la divulgación. Más generalmente, muchas especies pueden existir en equilibrio, como por ejemplo en el caso
- 35 de ácidos orgánicos y sus aniones contraparte; una referencia aquí a especies de acuerdo con lo anterior se incluye referencia a todas las formas en equilibrio de las mismas.
- Los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT pueden contener también uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden exhibir por lo tanto actividad óptica y/o diastereoisomerismo. Todos los diastereoisómeros pueden ser separados
- 40 usando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros pueden ser aislados por separación de una mezcla racémica u otra de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden hacerse por reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados bajo condiciones que no producirán racemización o epimerización, o por formación de derivados,
- 45 por ejemplo con un ácido homoquiral seguida por separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales (por ejemplo, HPLC, cromatografía sobre sílica). Todos los estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la divulgación. Cuando se divulga un enantiómero o diastereómero individuales, la divulgación también cubre los otros enantiómeros o diastereómeros, y también racematos; en este aspecto, se hace referencia particular a los compuestos específicos que aparecen aquí en lista.
- 50 También pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente divulgación. La presente divulgación contempla los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono y designa tales isómeros como de la configuración Z o E, en donde el término "Z" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace

carbono-carbono y el término "E" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono.

- 5 La divulgación incluye por lo tanto todas las formas variantes de los compuestos definidos para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT, por ejemplo cualquier tautómero o cualquier sal, éster, ácido u otra variante farmacéuticamente aceptable de los compuestos definidos y sus tautómeros así como sustancias que, por administración, son capaces de proveer directa o indirectamente un compuesto tal como se definió más arriba o proveer una especie que es capaz de existir en equilibrio con tal compuesto.

Formulaciones farmacéuticas y Uso

- 10 Los compuestos de la invención en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable poseen actividad farmacológica. Están previstos por lo tanto para uso como agentes farmacéuticos. En particular inhiben la actividad de la N-miristoiltransferasa.

- 15 Cuando se usan en terapia, los compuestos de la invención serán administrados normalmente por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, por cualquier otra ruta parenteral, como una aspersión oral o nasal o vía inhalación. Los compuestos pueden ser administrados en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden profármaco o compuesto activo así como un compuesto libre o, por ejemplo, una sal de adición ácida o básica orgánica o inorgánica no tóxica farmacéuticamente aceptable, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y del paciente que va ser tratado y de la ruta administración, las composiciones pueden ser administradas en dosis variables.

- 20 Típicamente, por lo tanto, los compuestos farmacéuticos de la invención pueden ser administrados oralmente o parenteralmente ("parenteralmente" tal como se utiliza aquí, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular) a un huésped para obtener un efecto inhibitor. En el caso de animales más grandes, tales como humanos, los compuestos pueden ser administrados solos o como composiciones en combinación con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 25 Los niveles de dosificación reales de ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser variados de tal manera que se obtenga una cantidad de los compuestos activos que sea efectiva para alcanzar la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración en particular. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la ruta de administración, la severidad de la condición que está siendo tratada y la condición e historia médica previa del paciente que está siendo tratado. Sin embargo, está dentro de la experiencia de la técnica generar dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para alcanzar el efecto terapéutico deseado y para incrementar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

- 35 En el tratamiento, prevención, control, mejora, o reducción del riesgo de condiciones que requieren inhibición de la actividad de quinasa, un nivel de dosificación apropiado generalmente será alrededor de 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día el cual puede ser administrado en dosis individuales o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferiblemente alrededor de 0,5 hasta aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser alrededor de 0,01 a 250 mg/kg por día, aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día, o
- 40 aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este rango la dosificación puede ser 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 o 5 a 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones son provistas preferiblemente en la forma de tabletas que contienen 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a ser tratado.
- 45 Los compuestos pueden ser administrados en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día. El régimen de dosificación puede ser ajustado para proveer la respuesta terapéutica óptima.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee así una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con NMT que incluye un compuesto de la invención, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT a través de inyección parenteral comprenden de manera adecuada soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas

farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones estériles inyectables justo antes del uso. Ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de surfactantes.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de microorganismos puede ser asegurada mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol o ácido fenol sórbico. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares o cloruro de sodio, por ejemplo. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser lograda mediante la inclusión de agentes (por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina) que retrasan la absorción.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable hacer más lenta la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en el agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de reserva inyectables se hacen adecuadamente formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables, por ejemplo polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación de fármaco puede ser controlada. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de reserva pueden prepararse también atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales. Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana o incorporando agentes esterilizadores en la forma de composiciones estériles sólidas que pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril o en otro medio inyectable estéril justo antes del uso.

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo es mezclado típicamente con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o uno o más de: a) agentes de relleno o de extensión tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglomerantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes de desintegración tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes para retardo de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternarios; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden ser empleadas como agentes de relleno en cápsulas de gelatina llenas blanda y dura utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicol de alto peso molecular, por ejemplo.

De manera adecuada, las formulaciones orales contienen un auxiliar de la disolución. El auxiliar de disolución no está limitado en cuanto a su identidad en tanto sea farmacéuticamente aceptable. Ejemplos incluyen agentes con superficie activa no iónicos, tales como ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano (por ejemplo, trioleato de sorbitano), polietilenglicol, polioxietileno aceite de castor hidrogenado, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano, ésteres de polioxietileno alquilo, ésteres de metoxipolioxietileno alquilo, ésteres de polioxietileno alquilfenilo, ésteres de ácidos grasos de polietileno, polioxietileno alquilaminas, polioxietileno tioéteres, copolímeros de polioxietileno polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno glicerol, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, ésteres de ácidos monograsos de propileno glicol, ésteres de ácidos monograsos de polioxietileno propileno glicol, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitol, alquilolamidas de ácidos grasos, y óxidos de alquilamina; ácidos biliares y sales de los mismos (por ejemplo, ácido quenodesoxicólico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido deshídricólico y sales de los mismos, y conjugados de glicina o taurina de los mismos);

agentes con actividad superficial iónicos, tales como laurilsulfato de sodio, jabones de ácidos grasos, sulfonatos de alquilo, fosfatos de alquilo, éter fosfatos, sales de ácidos grasos de aminoácidos básicos; jabón de trietanolamina, y sales de alquilo de amonio cuaternario; y agentes con actividad superficial anfotérica, tales como betaínas y sales de ácidos aminocarboxílicos.

5 Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden ser preparadas con recubrimientos y corazas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberan los ingredientes activos solamente, o preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal, y/o de manera retardada. Ejemplos de composiciones de embebimiento incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes antes mencionados.

Los compuestos activos pueden estar en forma finamente dividida, por ejemplo, pueden ser micronizados.

15 Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en el arte tales como agua u otros solventes, agentes de solubilización y emulsificantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de castor y de sésamo). Glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, endulzantes, saborizantes y agentes para perfumar. Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitano, microcelulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden ser preparados mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en la cavidad rectal o vaginal y liberan el compuesto activo.

Los compuestos de la presente invención para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastornos relacionados con NMT pueden ser administrados también en la forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas son derivados generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas son formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares los cuales son dispersados en un medio acuoso. Puede utilizarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas puede. Las composiciones presentes para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p 33 et seq.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aspersiones, ungüentos e inhalantes. El compuesto activo es mezclado bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, regulador o propelente necesario que pueda ser requerido. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos para el ojo, polvos y soluciones también son contempladas dentro del alcance de esta invención.

De manera ventajosa, los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT pueden ser oralmente activos, tener una rápida aparición de su actividad y baja toxicidad.

Los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT pueden tener la ventaja de que son más eficaces, menos tóxicos, de acción más

prolongada, tener un rango más amplio de actividad, ser más potentes, producir menores efectos laterales, ser absorbidos más fácilmente que, o tener otras propiedades farmacológicas útiles, en relación con compuestos conocidos en la técnica anterior.

5 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en la terapia de una variedad de enfermedades y condiciones relacionadas con NMT. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos que pueden ser evitados, aliviados o tratados por modulación/inhibición de la actividad de la N-miristoil transferasa (NMT) (denominadas aquí como enfermedades o trastornos relacionados con NMT). Tales enfermedades o trastornos relacionados con NMT incluyen pero no están limitados a trastornos hiperproliferativos, por ejemplo cáncer, infecciones microbianas, enfermedades/trastornos neurológicos y diabetes y condiciones asociadas.

10 Tal como se utiliza aquí, el término "cáncer" se refiere a células que tienen la capacidad de crecimiento autónomo, esto es, un estado o condición anormal caracterizado por el crecimiento celular proliferante rápidamente. El término es entendido incluyendo todos los tipos de crecimientos cancerosos o procesos oncogénicos, tejidos metastásicos o células, tejidos u órganos transformados de manera maligna, independientemente del tipo histopatológico o estado de invasión. El término "cáncer" incluye enfermedades malignas de los diversos sistemas de órganos, tales como aquellos que afectan, por ejemplo, pulmón, mama, tiroides, sistema linfático, sistema gastrointestinal y tracto genitourinario, así como adenocarcinomas que incluyen enfermedades malignas tales como la mayoría de los cánceres de colon, carcinoma de células renales, cáncer de próstata y/o tumores testiculares, carcinoma de células no pequeñas del pulmón, cáncer del intestino delgado y cáncer del esófago. El término "carcinoma" es reconocido en la técnica y se refiere a enfermedades malignas de tejidos epiteliales o endocrinos que incluyen carcinomas del sistema respiratorio, carcinomas del sistema gastrointestinal, carcinomas del sistema genitourinario, carcinomas testiculares, carcinomas de mama, carcinomas prostáticos, carcinomas del sistema endocrino, y melanomas. Carcinomas de ejemplo incluyen aquellos que se forman a partir de tejidos de la cervix, pulmón, próstata, mama, cabeza y cuello, colon y ovario.

15 El término "carcinoma" también incluye carcinosarcomas, por ejemplo, los que incluyen tumores malignos compuestos de tejidos carcinomatosos y sarcomatosos. Un "adenocarcinoma" se refiere a un carcinoma derivado de tejido glandular o en el cual las células tumorales forman estructuras glandulares reconocibles. El término "sarcoma" es reconocido en la técnica y se refiere a tumores malignos de derivación mesenquimal. Tipos adicionales de cáncer incluyen leucemia, cáncer de piel, intracraneal y de cerebro.

20 Por "infección microbiana" se entiende una infección causada por una bacteria, parásito, protozoo, virus u hongos incluyendo levaduras. Un "patógeno" se define en general como cualquier organismo que causa una enfermedad.

25 Un patógeno parasítico puede ser derivado de un parásito seleccionado de, pero no limitado a, el grupo consistente de *Trypanosoma spp.* (e.g. *T. cruzi*, *T. brucei*, *T. congolense*), *Leishmania spp.* (e.g. *L. major*, *L. donovani*, *L. braziliensis*), *Giardia spp.*, *Trichomonas spp.* (e.g. *Tr. vaginalis*), *Entamoeba spp.* (e.g. *E. histolytica*), *Naegleria spp.*, *Acanthamoeba spp.* (e.g. *A. castellanii*), *Schistosoma spp.* (e.g. *S. mansoni*, *S. japonicum*), *Plasmodium spp.* (e.g. *P. falciparum*), *Cryptosporidium spp.*, *Isospora spp.*, *Balantidium spp.*, *Loa Loa*, *Ascaris lumbricoides*, *Dirofilaria immitis*, *Toxoplasma ssp.* (e.g. *To. gondii*), *Onchocerca spp.* (e.g. *O. voluallno*).

30 Un patógeno viral puede ser derivado de un virus seleccionado de, pero no limitado al grupo consistente de: Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH 1 y 2); Virus de leucemia de células T humanas (HTLV 1 y 2); virus del Ébola; virus del papiloma humano (e.g. HPV-2, HPV-5, HPV-8 HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-52, HPV-54 y HPV-56), papovavirus; rinovirus; poliovirus; virus del herpes; adenovirus; Virus de Epstein Barr; virus de la influenza, virus de hepatitis B y C, virus Variola, rotavirus o coronavirus SRAS.

35 Un patógeno fúngico puede ser derivado de un hongo (incluyendo levaduras) seleccionado de, pero no limitándose a, los géneros *Candida spp.*, (e.g. *C. albicans*, *C. tropicalis*), *Aspergillus spp.* (e.g. *A. fumigatus*), *Cryptococcus spp.* (e.g. *Cryptococcus neoformans*), y *Saccharomyces spp.* (e.g. *Saccharomyces cerevisiae*), *Pneumocystis spp.* (e.g. *Pneumocystis carinii*).

40 Tal como se utiliza aquí "enfermedad/trastorno neurológico" puede incluir trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo enfermedad de Parkinson, Trastorno de Hiperactividad con Déficit de Atención (ADHD), depresión (trastorno bipolar) y esquizofrenia y adicción; trastornos neurodegenerativos (por ejemplo enfermedad de Alzheimer, Síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral

Amiotrófica, corea senil, corea de Sydenham, autismo, trauma de cabeza y médula espinal, dolor agudo y crónico, epilepsia y ataques, demencia, distonía, tremor, autismo, isquemia cerebral y muertes de células neuronales) y trastornos relacionados con la apoptosis (particularmente apoptosis neuronal).

5 Así la invención provee del uso de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT.

10 En un uso preferido de acuerdo con la invención la enfermedad o trastorno relacionado con NMT es cáncer. Los compuestos de la invención pueden ser útiles en la terapia de una variedad de cáncer que incluye, pero no se limita a, cáncer de próstata, mama, cerebro (por ejemplo glioma), vesícula biliar, colon, ovario y oral (por ejemplo, de células escamosas) o leucemia.

15 En un uso adicional preferido de acuerdo con la invención la enfermedad o trastorno relacionados con NMT es una infección microbiana por ejemplo una infección por parásitos, viral o fúngica. A manera de ejemplo la infección por parásitos puede ser causada por *Trypanosoma spp.* (e.g. *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*) o *Leishmania spp.* (e.g. *L. major*, *L. donovani*) o *Plasmodium spp.* (e.g. *P. falciparum*). La infección viral puede ser causada por VIH, por ejemplo VIH1 o VIH2 o hepatitis B. La infección fúngica puede ser causada por un hongo seleccionado del grupo consistente de *Candida albicans*, *Aspergillus Fumigatus*, *Pneumocystis carinii* y *Cryptococcus neoformans*. La infección microbiana puede incluir *Leishmaniasis*, *Trypanosomiasis*, *Malaria*, (*Invasive*) *Aspergillosis*, *Candidiasis*, *Pneumocystis pneumonia* y *Cryptococcosis*. La infección microbiana puede incluir *Leishmaniasis*, *Tripanosomiasis*, *Malaria*, *Aspergilosis* (*Invasiva*), *Candidiasis*, *Neumocistitis*, *Neumonía* y *Criptococosis*.

20

En un uso adicional de acuerdo con la invención la enfermedad o trastornos relacionados con NMT es una enfermedad o trastornos neurológicos por ejemplo epilepsia o enfermedad de Alzheimer.

Aún un uso adicional acuerdo con la invención la enfermedad o trastorno relacionados con NMT es diabetes, isquemia u osteoporosis.

25 La invención provee adicionalmente los compuestos o composiciones divulgados aquí para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionados con NMT en un sujeto que incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición de la invención. Preferiblemente el sujeto es un mamífero por ejemplo un humano.

30 Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser administrados en combinación con un agente quimioterapéutico. Así en un aspecto adicional la invención provee un método para incrementar la eficacia de un agente quimioterapéutico en un mamífero que tiene cáncer, comprendiendo dicho método la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En un aspecto adicional la invención provee un método para inhibir la actividad de una o más NMT (NMT1 y NMT2), comprendiendo dicho método poner en contacto la una o más NMT con una cantidad efectiva del compuesto de la invención *in vitro*.

40 Tal como se utiliza aquí, "tratamiento" se refiere a la intervención clínica en un intento por alterar el transcurso natural del individuo o célula que están siendo tratados, y puede llevarse a cabo bien sea para profilaxis o durante el transcurso de una patología clínica. Efectos deseables incluyen la prevención de la aparición o recurrencia de la enfermedad, alivio de síntomas, disminución de cualquier consecuencia patológica directa o indirecta de la enfermedad, disminución de la rata de progresión de enfermedad, mejora o cuidado paliativo del estado de la enfermedad, y remisión o prognosis mejorada. El término "tratamiento" tal como se utiliza aquí pretende incluir el tratamiento y prevención de las condiciones/trastornos indicados.

Se provee adicionalmente un paquete o conjunto de partes que comprende:

- 45 (1) un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe aquí; Junto con
 (2) instrucciones para utilizar dicho compuesto o sal en un método descrito aquí.

El paquete definido aquí puede comprender más de una unidad de dosificación, con el fin de proveer dosis repetitivas. Si está presente más de una unidad de dosificación, tales unidades pueden ser la misma, o pueden ser diferentes en términos de la dosis de composición de agente activo y/o forma física.

5 A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta especificación, las palabras "comprenden" y "contienen" y variaciones de las palabras, por ejemplo "que comprende" y "comprende", significa "que incluye pero no se limita a", y no pretende (y no lo hace) excluir otras unidades estructurales, aditivos, componentes, integrantes o etapas.

10 A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta especificación, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera otra cosa. En particular, cuando se utiliza un artículo indefinido, la especificación debe entenderse como que contempla la pluralidad así como la singularidad, a menos que el contexto requiera otra cosa.

Se entiende que rasgos, integrantes, características, compuestos, unidades estructurales químicas o grupos descritos en conjunción con un aspecto particular, realización o ejemplo de la invención son aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descritos aquí a menos que sean incompatibles con los mismos.

15 Ejemplo 1

Materiales y métodos

Se usan las siguientes abreviaturas:

Pd(dppf)Cl₂.DCM - complejo [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II)-

diclorometano;

THF – tetrahidrofurano,

20 EtOAc - acetato de etilo;

DMF - N,N-dimetilformamida;

MeOH - metanol;

Boc - t-butoxicarbonilo;

EtOH - etanol;

CHCl₃ - cloroformo;

DCM - diclorometano;

AcOH - ácido acético;

DIPEA - diisopropiletilamina;

EtOH – etanol

25 Pir - piridina;

Ar - arilo;

DMSO - dimetilsulfóxido;

iPr - isopropilo;

Et₂O - dietiléter;

Me - metilo;

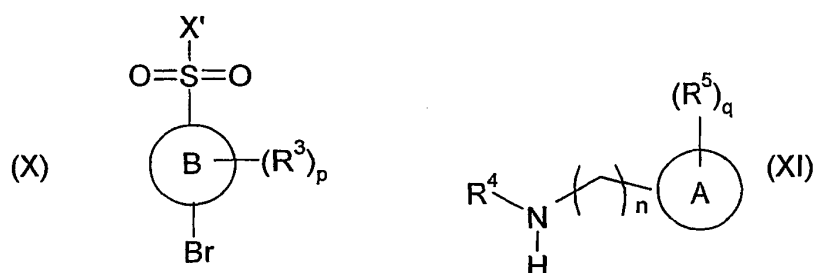
Todos los RMN fueron obtenidos bien sea a 500MHz en un espectrómetro Bruker Avance II o a 300MHz en un espectrómetro Bruker DPX 300.

30 Todos los LCMS fueron obtenidos utilizando un espectrómetro de masas Bruker Daltonics en combinación con un cromatógrafo líquido de alta presión serie Agilent 1100.

Todos los Intermediarios y Ejemplos fueron nombrados con la ayuda de Beilstein Autonom o recibieron nombres que parecían consistentes con la convención IUPAC.

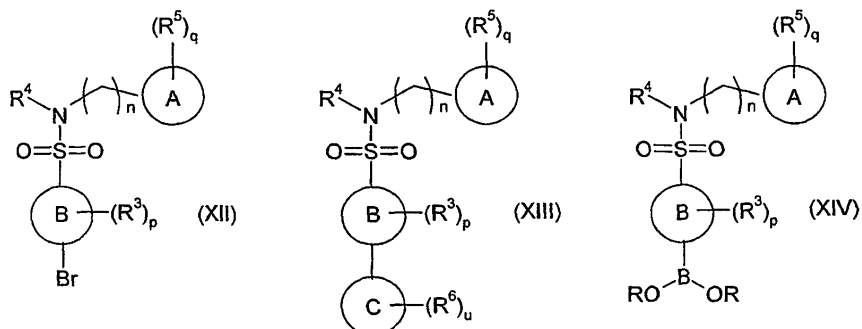
Métodos generales de síntesis de compuestos

35 La siguiente es una descripción de un proceso para preparar un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 5 a) Se hace reaccionar un compuesto sulfonilo de las fórmula (X) por un compuesto intermediario de la fórmula (XI) en la cual X' representa un grupo saliente por ejemplo halo, por ejemplo, cloro, en la presencia o ausencia de un diluyente por ejemplo un solvente orgánico, por ejemplo diclorometano o cloroformo y opcionalmente en la presencia de una base, por ejemplo una amina orgánica por ejemplo DIPEA, trietilamina etc., pero preferencialmente piridina, a una temperatura en el rango de 0-150°C.

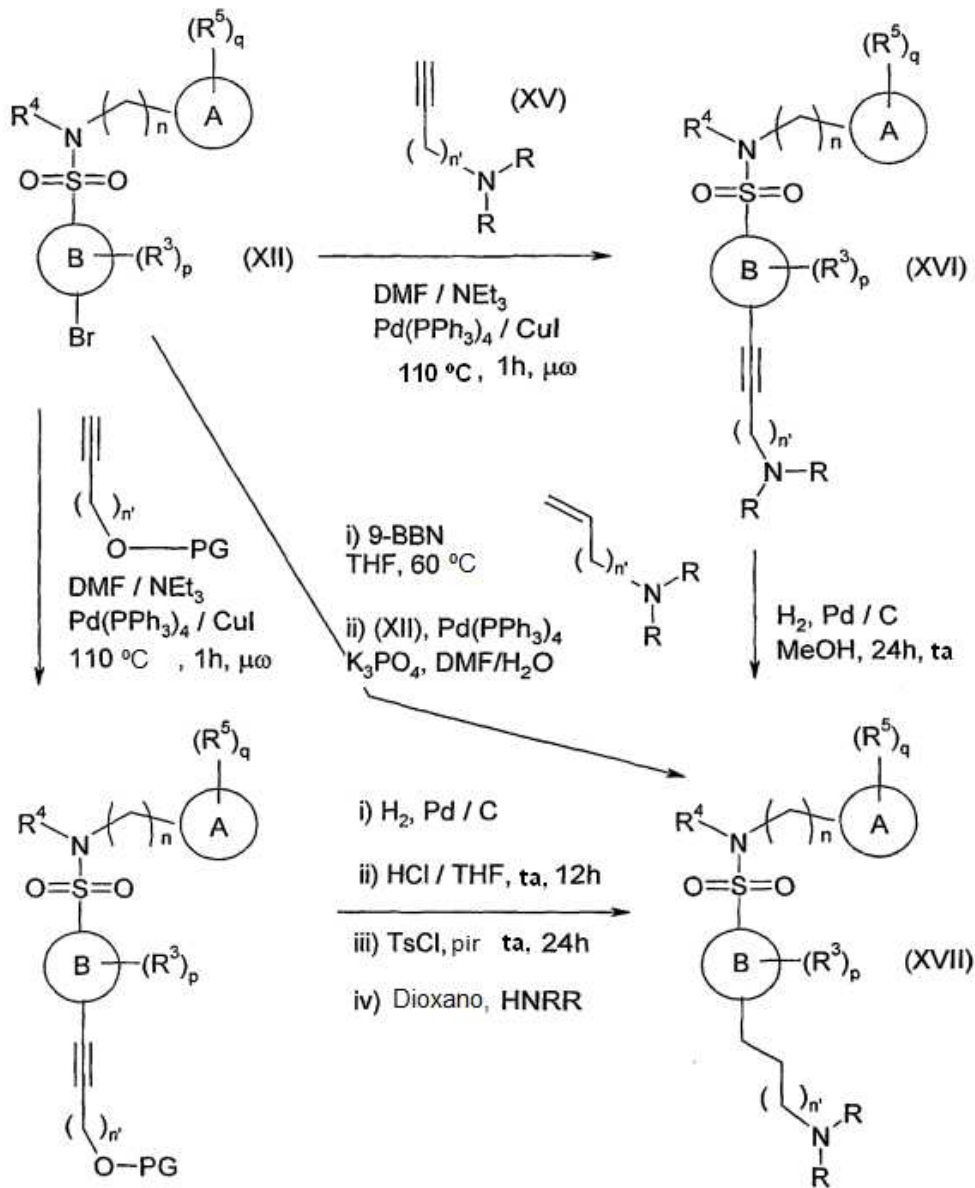
- 10 Cuando no están disponibles comercialmente los materiales de partida de la fórmula (XI) derivados de heterociclos que portan aminas tales como piridina, isoxazol y pirazol, pueden ser preparados por métodos análogos a los descritos en los ejemplos acompañantes o por métodos estándar bien conocidos en la técnica (Labeeuw, O. et al. Tett. Asymm., 2004, 15, 1899-1908 y Blay, G. et al. Tetrahedron, 2006, 62, 8069-8076).



- 15 b) Hacer reaccionar un compuesto de sulfonamida intermediario de fórmula (XII) con un ácido arilo o heteroarilo borónico apropiadamente sustituido o un reactivo adecuadamente análogo al mismo, tal como un éster aril o heteroaril pinacol borónico, en la presencia de un catalizador metálico, por ejemplo, Pd o derivados de los mismos, tales como Pd(dppf)Cl₂.DCM o Pd(PPh₃)₄, y en un solvente tal como DMF o THF, opcionalmente con agua como cosolvente, y una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina o fosfato de potasio, y en el rango de temperatura de 0-170°C, para proveer un compuesto de fórmula (XIII).

- 20 Cuando los ácidos borónicos o ésteres borónicos apropiados no están disponibles comercialmente, los compuestos de la fórmula (XIII) pueden ser preparados haciendo reaccionar un haluro de arilo o heteroarilo apropiadamente sustituido con el intermediario (XIV), donde B(OR)₂ es típicamente -B(OH)₂ o cualquier éster reactivo adecuadamente derivado del mismo, el cual por sí mismo puede ser preparado a partir del intermediario (XII) mediante una reacción de boronación apropiada con un agente boronante, por ejemplo bispinacolatodiboro o pinacolborano de acuerdo con el método de (Murata, M; Oyama, T.; Watanabe, S; Masuda, Y., J. Org. Chem. 2000, 65, 164-168).

- 25 c) hacer reaccionar un compuesto intermediario de la fórmula (XII) con un alquinos apropiadamente sustituido de fórmula (XV) en la presencia de un haluro de cobre (I), por ejemplo yoduro de cobre (I), un catalizador metálico por ejemplo Pd o derivados del mismo, tales como Pd(PPh₃)₂Cl₂ o Pd(PPh₃)₄, y un solvente tal como DMF o THF, con una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina, diisopropilamina o acetato de sodio, y en el rango de temperatura de 0-170 °C.



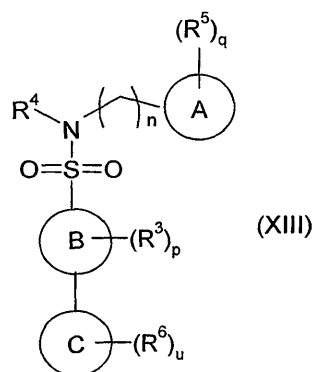
d) hacer reaccionar un compuesto intermediario de la fórmula (XII) con un alqueno apropiadamente sustituido en la presencia de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano un catalizador metálico por ejemplo tetrakis-trifenilfosfina paladio (0) o Pd(dppf)Cl₂. DCM y en un solvente tal como DMF o THF, con una base orgánica o inorgánica tal como tritilamina, diisopropilamina o fosfato de potasio, y en el rango de temperatura 0-170°C, de acuerdo con los métodos descritos por Suzuki et al. (Miyaura, M.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A., J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 314-321) y Lynch et al. (Lynch, C. L. Bioorg. Med. Chem. Letts., 2003, 13, 119-123).

Se entenderá que ciertos compuestos de la invención obtenidos inicialmente a partir de cualquiera de los procesos anteriores pueden ser elaborados, cuando sea apropiado, para obtener otros ciertos compuestos de

la invención por técnicas conocidas para los experimentados en la técnica. A manera de ejemplo, la conversión de un compuesto de la fórmula (XVI) o un compuesto de la fórmula (XVII) donde $n=1$ o 2 , puede efectuarse mediante el uso de un agente reductor, por ejemplo gas hidrógeno, en combinación con un catalizador de un metal de transición heterogéneo u homogéneo, tal como Pd sobre carbón o catalizador de Wilkinson. Alternativamente, pueden emplearse condiciones de hidrogenación por transferencia para efectuar la misma transformación, por ejemplo utilizando dosilhidrazona o ácido fórmico, y el uso de un metal de disolución en un solvente prótico, por ejemplo litio en amoníaco líquido.

Se entenderá que la conversión de un compuesto de la fórmula (XIII) en un compuesto de la fórmula (XVII) puede efectuarse también a través de un proceso de cinco etapas que comprende (i) reacción del intermediario (XII) con un alquino que porta un alcohol adecuadamente protegido, por ejemplo tetrahydro-2-(2-propinilo)-2H-pirano; (ii) reducción catalítica del alquino con un agente reductor adecuado; (iii) desprotección del alcohol por tratamiento con HCL en un solvente prótico adecuado, tal como metanol; (iv) conversión del alcohol a un grupo saliente adecuadamente reactivo tal como halo, por ejemplo, cloro o bromo, o grupos sulfonilo, por ejemplo p-toluenosulfonilo o metanosulfonilo; y (v) desplazamiento del intermediario del mismo obtenido mediante una amina apropiadamente sustituida por ejemplo piperazina u homopiperazina o un análogo adecuadamente sustituido de las mismas, en un solvente tal como DMF o THF.

Un compuesto de fórmula (XII), en donde $R^4 = H$, puede ser convertido en el correspondiente compuesto de fórmula (XII), en donde $R^4 =$ (alquilo o alquilo sustituido o alcarilo sustituido, etc.), por reacción con un haluro de alquilo o alcarilo apropiado, tal como yoduro de metilo o bromuro de bencilo en la presencia de una base fuerte, típicamente hidróxido de sodio, en un solvente en cuyo caso la reacción puede llevarse a cabo en DMF a temperatura elevada. Un compuesto de fórmula (XII) en donde $R^4 = H$, puede ser convertido en el compuesto correspondiente de fórmula (XII) en donde $R^4 = CF_3CH_2-$ o CHF_2CH_2- , por reacción con el trifluorometanosulfonato de fluoroalquilo apropiado en la presencia de una base, típicamente carbonato de potasio, en un solvente tal como acetonitrilo. Un compuesto de fórmula (XII) donde $R^4 = H$, puede ser convertido en el compuesto correspondiente de fórmula (XII), en donde $R^4 = CHF_2$ por reacción con clorodifluoroacetato de sodio y carbonato de potasio en acetonitrilo.

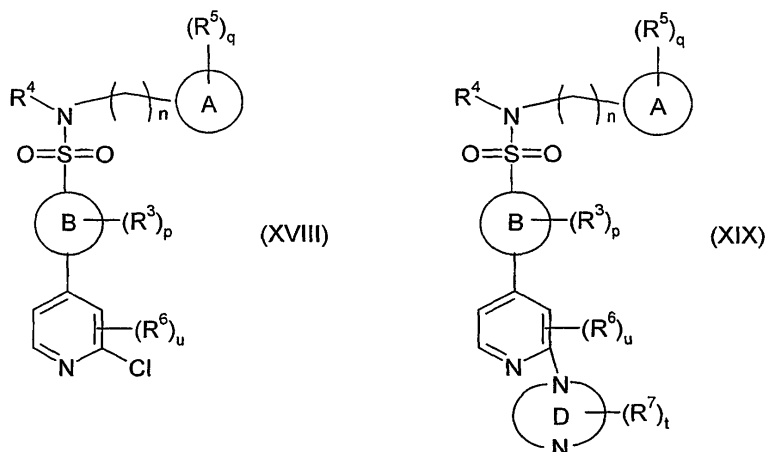


Un compuesto de fórmula (XIII), en donde $(R^6)_u$ representa un grupo $-(CH_2)_n-$ formilo, en la posición *ortho*, *meta* o *para*, y $n=0,1$ o 2 , puede ser convertido al correspondiente compuesto donde $(R^6)_u$ representa una unidad estructural $-(CH_2)_n-NRR'$ en la posición *ortho*, *meta* o *para* y $n=0,1$ o 2 en donde NRR' representa una unidad estructural amina sustituida tal como dimetilamino-, dietilamino-, piperidina-1-il-, piperazin-1-il-, 4-metilpiperazin-1-il- o análogos sustituidos relacionados de piperazina, por reacción con una amina apropiada de fórmula $HNRR'$, por ejemplo N-metilpiperazina en la presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

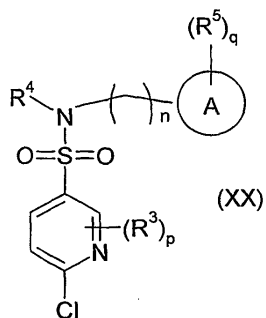
Un compuesto de fórmula (XIII) donde $(R^6)_u$ representa un grupo $-(CH_2)_n-$ alcohol en la posición *ortho*, *meta* o *para* y $n=0,1$ o 2 pueden ser convertido al correspondiente compuesto donde $(R^6)_u$ representa un $-(CH_2)_n-R$ en la posición *ortho*, *meta* o *para* y $n=1$ o 2 , donde R es imidazol-1-ilo o análogo del mismo, por ejemplo 2-metilimidazol-1-ilo, a través de un proceso de dos etapas que comprende; (i) conversión del alcohol a un grupo saliente adecuado, tal como halo por ejemplo cloro, o sulfonilo por ejemplo metanosulfonilo o para-toluenosulfonilo; (ii) desplazamiento del intermediario del mismo obtenido por un imidazol apropiadamente

sustituido por ejemplo 2-metilimidazol o un análogo adecuadamente sustituido del mismo, en un solvente tal como DMF o THF, con una base tal como carbonato de potasio.

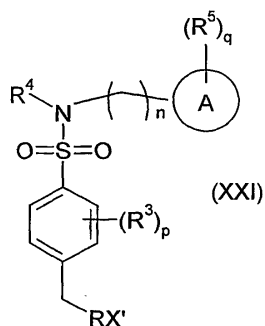
- 5 Un compuesto de la fórmula (XIII) donde $(R^6)_u$ representa un grupo hidroxilo en la posición *ortho*, *meta* o *para* puede ser convertido al correspondiente compuesto en donde $(R^6)_u$ representa un imidazol o un imidazol sustituido, por ejemplo 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-4-ilo y 1-metil-imidazol-5-ilo, a través de un proceso de dos etapas que comprende; (i) conversión del fenol a un trifluorometanosulfonato por reacción con ácido trifluorometanosulfónico y trietilamina, en DCM a 0°C, seguido por (ii) reacción de Suzuki del intermediario del mismo obtenido con un bromo o yodo - imidazol apropiadamente sustituidos, por ejemplo 1-metil-2bromimidazol bajo condiciones previamente descritas aquí.
- 10



- 15 Un compuesto de la fórmula (XVIII), puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (XIX), por tratamiento con una amina cíclica o acíclica primaria o secundaria en un solvente tal como etanol a temperatura elevada, tal como 150°C. Alternativamente, la transformación puede ser efectuada por reacción de una amina en la presencia de un catalizador de un metal de transición, por ejemplo paladio, y una base fuerte de acuerdo con los métodos descritos Buchwald *et al.* (Wolf, J.P.; Buchwald, S.L.i J. Org. Chem., 2000, 65, 1158).



De la misma manera, un compuesto de la fórmula (XX) puede ser convertido a un compuesto de la invención, bajo condiciones análogas.



Un compuesto de la fórmula (XXI), donde RX' representa un grupo saliente adecuado, tal como cloro o bromo o metanosulfonilo o para-toluenosulfonilo, puede ser convertido a un compuesto de fórmula (XXI) donde RX' representa $-NRaRb$, por tratamiento con una amina de la fórmula $HNRaRb$ bajo condiciones que emplean un solvente por ejemplo DMF, DMSO, o etanol y una base inorgánica u orgánica, por ejemplo NEt_3 , DIPEA, carbonato de potasio o carbonato de sodio, como ejemplos, a una temperatura en el rango de 0 a 170°C.

De la misma forma, un compuesto de la fórmula (XXI), donde RX' representa un grupo salientes adecuado, tal como cloro o bromo o metanosulfonilo o para-toluenosulfonilo, puede ser convertido de fórmula (XXI), en donde RX' representa $-SRa$ por tratamiento con un compuesto que porta Tiol de fórmula $HSRa$ bajo condiciones análogas a las descritas.

De la misma manera, un compuesto de fórmula (XXI) donde RX' representa un grupo saliente adecuado, tal como cloro o bromo o metanosulfonilo o para-toluenosulfonilo, puede ser convertido a un compuesto de fórmula (XXI) donde RX' representa $-ORa$, por tratamiento con un compuesto que porta alcohol de fórmula $HORa$ bajo condiciones análogas a las descritas. De la misma manera un compuesto de la fórmula (XXI), donde RX' representa un grupo saliente adecuado, tal como cloro o bromo o metanosulfonilo o para-toluenosulfonilo, puede ser convertido a un compuesto de fórmula (XXI) donde RX' representa $-C'HRaRb$, por tratamiento con un compuesto de fórmula $H_2C'RaRb$, donde Ra y/o Rb son grupos funcionales capaces de hacer que el compuesto representado por $H_2C'RaRb$ como un nucleófilo basado en carbono siga a la desprotonación bajo condiciones básicas. Tales compuestos representados por $H_2C'RaRb$ incluyen, pero no se limitan a, dialquilmalonato y tiazolidin-1,3-diona, por ejemplo.

Los compuestos de acuerdo con esta invención inhiben de manera potente la actividad de NMT-1 y/o NMT-2 humanas, fúngicas y de parásitos.

Ensayo de Inhibición Enzimática

La medición de la capacidad de los compuestos para inhibir las isoformas de las enzimas NMT-1 y/o NMT-2 de humano, especies de tripanosoma (*T. brucei*), leishmania (*L. major*) y fúngica (*A. fumigatus*) se llevó a cabo utilizando una modificación de la plataforma de ensayo de proximidad de centelleo descrita previamente por Georgopapadakou, N. H. et al. (22nd International Congress on Chemotherapy, 2001, Abstract P16.001), como sigue;

La N-miristoil transferasa es una enzima que cataliza la adición del ácido mirístico de la miristoil coenzima A al residuo N-terminal de glicina de numerosas proteínas y péptidos de sustrato con las subsecuente liberación de coenzima A. Puede utilizarse la miristoil coenzima A marcada con 3H (GE Healthcare) en la reacción para transferir ácido 3H -mirístico a un péptido de sustrato biotinilado (GCGGSKVKPQQPAK (Biotin)-Amida, Pepceuticals Inc). La reacción puede medirse mediante el enlazamiento subsecuente del péptido marcado a perlas para ensayo de proximidad por centelleo (SPA) recubiertas con estreptavidina (GE Healthcare) y monitorización de la excitación de la partícula β del agente de centelleo embebido.

Los compuestos fueron solubilizados en DMSO a una concentración máxima de 10mM y diluidos en forma seriada en pasos logarítmicos medios para alcanzar un rango de concentraciones de ensayo final de 100 μ M a 1nM. El compuesto en cada concentración (final 100 veces) fue agregado a placas de 384 pozos blancos en un volumen de 0.5ml. Se agregó entonces la enzima N-miristoil transferasa de humano, *A. fumigatus*, *T. Brucei* o *L. major*, disuelta en una concentración de trabajo de 10nM en regulador de ensayo (Tris/HCl 30mM, pH 7.4, EGTA 0.5mM, EDTA 0.5 mM, DTT 1.25 mM, Triton X-100 al 0.1 %), a las columnas 1 a 11 y 13 a 23 de las placas en un volumen de 20ml. A las columnas 12 y 24, se agregaron 20ml de regulador de ensayo

para proveer un control sin enzima. Después de incubación durante 5 minutos a temperatura ambiente los sustratos (GCGGSKVKPQPPQAK (Biotin)-Amida y miristoil coenzima A,) disueltos en regulador de ensayo, fueron agregados a todos los pozos en un volumen de 20ml para iniciar la reacción. Las concentraciones finales de péptido y ³H-miristoil coenzima A fueron 0.5mM y 125nM respectivamente y la actividad específica del radio marcado fue 8Ci/mmol. Las placas fueron incubadas entonces a temperatura ambiente por hasta 50 minutos (dependiendo del periodo de linealidad para las especies enzimáticas diferentes) antes de que las perlas de SPA, suspendidas en un 1mg/ml en una solución de detención (Ácido fosfórico 200mM/NaOH pH 4, MgCl₂ 750mM) fueran agregadas en un volumen de 40ml. Las placas fueron leídas entonces en un luminómetro de microplacas TopCount y analizadas calculando el porcentaje de inhibición en comparación con los controles de ensayo máximo y mínimo. Las curvas de efecto de la concentración fueron ajustadas utilizando regresión no lineal usando XLFit 4.2 y se determinaron los valores IC₅₀.

Ensayo de eficacia antitripanosoma in-vitro

La medición de la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento de celular de Tripanosoma (*T. brucei brucei*) y humanas (MRC5, células de fibroblasto de pulmones humanos) se llevó a cabo utilizando una modificación del ensayo de viabilidad celular descrito previamente por Raz, B. et al. (Acta. Trop. 68:139-14,1997);

Los compuestos fueron solubilizados en DMSO a una concentración máxima de 10mM y diluidos en serie en pasos logarítmicos medios para alcanzar un rango de concentraciones de ensayo final de 50μM a 0.5nM. El compuesto en cada concentración (final 200 veces) fue agregado a placas de cultivo de tejidos de 96 pozos claros en un volumen de 1μl. Se agregaron entonces 2000 células por pozo en medio de crecimiento relevante (HMI-9 para *T. brucei* como lo describió Hurumi, H. et al. J. Parasitol. 75(6):985-989, 1989; MEM con FBS al 10% para MRC5) a las columnas 1 a 11 de las placas en un volumen de 199μl. A la columna 12, se agregaron 200μl medio para proveer un control sin células. Las placas fueron incubadas entonces a 37°C en una atmósfera CO₂ al 5% durante 69 horas, antes de la adición de 20μl de una solución de rezasurina 500μM, y un periodo de incubación adicional de 4 horas. Las placas fueron leídas entonces sobre un lector de placas fluorescentes BioTek flx800 y el porcentaje de inhibición fue comparado con los controles de ensayo máximo y mínimo. Las curvas de efecto de la concentración fueron ajustadas utilizando regresión no lineal usando XLFit 4.2 y se determinaron los valores de EC₅₀.

Ensayo antiproliferativo in-vitro

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la proliferación de un panel de líneas celulares cancerosas humanas fue determinado utilizando el siguiente protocolo; i) las células fueron sembradas en placas de 96 pozos a una densidad celular de 3000/pozo y se dejaron adherir durante la noche antes de la adición del compuesto o del control de vehículo. ii) los compuestos de prueba fueron preparados a partir de soluciones de reserva 10mM en DMSO para dar un rango de concentración final de 100 μM, 30 μM, 10 μM, 3 μM, 1μM, 0.3μM, 0.1μM, 0.03 μM y 0.01 μM con un contenido constante de DMSO a 1%. iii) los compuestos de prueba fueron incubados con las células durante 72 horas a 37°C, CO₂ a 5% en una atmósfera humidificada. iv) se agregó entonces azul de Alamar al 10% (v/v) y se incubó durante 6 horas adicionales, y se detectó el producto fluorescente utilizando el lector de placas BMG FLUOstar. v) se utilizó Paclitaxel como un inhibidor de control estándar. vi) los datos fueron analizados utilizando una ecuación logística de cuatro parámetros en GraphPad Prism.

Los siguientes intermediarios y Ejemplos ilustran la preparación y propiedad de los compuestos de acuerdo con la invención con referencia a la siguiente figura:

La figura 1 muestra una gráfica de supervivencia de Kaplan Meier para DDD85646 en un modelo agudo de infección por tripanosomiasis.

45 Intermediario 1

4-Bromo-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida Procedimiento típico para preparación de una sulfonamida a partir de una amina y un cloruro de sulfonilo;

se agregó cloruro de 4-bromobenceno sulfonilo (5,0g, 19,6mmol) porción a porción a una solución en agitación de 4-amino-1,3,5-trimetil-1H-pirazol (2,45g, 19,6mmol) en piridina (50ml) a temperatura ambiente. La reacción fue agitada durante 24 horas y luego concentrada hasta sequedad *in vacuo*. El residuo resultante fue diluido con DCM (100ml), se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio (0,5M, 100 ml), se separó la fase

orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró hasta sequedad *in vacuo*. La trituración desde Et₂O y recolección por filtración al vacío dio el compuesto del título en forma de un sólido fino blancuzco (5,1g, 14,8mmol, 79%). δH (D-6 DMSO, 300K). m/z (ES⁺, 70V) 344.1 (MH⁺).

Intermediario 2 (DDD73234)

5 4-Bromo-2,6-dicloro-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de cloruro de 4-bromo-2,6-diclorobencenosulfonilo (5,0g, 15,4mmol) y 4-amino-1,3,5-trimetil-1H-pirazol (1,93g, 15,4mmol) en piridina (35ml) según el método del intermedio 1, para dar el compuesto del título como un sólido naranja (5,64g, 13,7mmol, 89%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.75 (1H, s), 8.00 (2H, s), 3.57 (3H, s), 1.93 (3H,s), 1.72 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 413.9 (MH⁺).

10 Intermediario 3 (DDD86208)

4-Bromo-2-cloro-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de 4-bromo-6-clorobenceno sulfonilo sal de cloruro, (5.0g, 17.3mmol) y 4-amino-1,3,5-trimetil-1H-pirazol (2.16g, 17.3mmol) en piridina (35ml) según el método del intermedio 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (4.1g, 10.8mmol, 62%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.52 (1H, s), 8.05 (1H, d J 1.6Hz), 7.72-7.63 (3H, m), 3.54 (3H, s), 1.89 (3H, s), 1.69 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 379.9 (MH⁺).

Intermediario 4 (DDD88004)

4-Bromo-3,6-difluoro-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de 2,5-difluoro-4-bromobencenosulfonilo sal de cloruro, (2g, 6.9mmol) y 4-amino-1,3,5-trimetil-1H-pirazol (858mg, 6.9mmol) en piridina (30ml) según el método del intermedio 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1.9g, 5.0mmol, 73%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.77 (1 H, s), 8.12 (1 H, dd, J 5.5Hz 9.0Hz), 7.55 (1 H, dd J 6.6Hz 7.5Hz), 3.58 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.74 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 380.0 (MH⁺).

Intermediario 5 (DDD73235)

25 Ácido 6-Cloro-piridina-3-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

Preparado a partir de 6-cloropiridina-3-sulfonilo sal de cloruro, (4.8g, 22.7mmol) y 4-amino-1,3,5-trimetil-1H-pirazol (2.84g, 22.7mmol) en piridina (35ml) según el método del intermedio 1, para dar el compuesto del título en forma de un Sólido blanco (5.13g, 17.1mmol, 75%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.51 (1 H, s), 8.59 (1 H, d J 2.3Hz), 8.03 (1 H, dd J 7.6Hz 2.3Hz), 7.77 (1 H, d J 7.6Hz), 3.58 (3H, s), 1.84 (3H, s), 1.63 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 301.1 (MH⁺).

Intermediario 6

4-Bromo-N-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de 4-bromobencenosulfonilo sal de cloruro, (4.56 g, 17.9 mmol) y 4-amino-3,5-dimetilisoxazol (2.02 g, 18.0 mmol) en piridina (36 ml) según el método del intermedio 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5.15 g, 15.5 mmol, 87%). δH (CDCl₃, 300K) 7.69 (2H, dd, J 6.9Hz 1.7Hz), 7.65 (2H, dd, J 6.9Hz 1.7Hz), 6.11 (1 H, s), 2.12 (3H, s), 1.91 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 333.0 (MH⁺).

Intermediario 7

4-Bromo-2,6-dicloro-N-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de 4-bromo-2,6-diclorobencenosulfonilo sal de cloruro, (1.00 g, 3.19mmol) y 4-amino-3,5-dimetilisoxazol (0.346 g, 3.1 mmol) en piridina (6 ml) según el método del intermedio 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido color bronce (606mg, 1.51mmol, 49%). δH (CDCl₃, 300K) 7.70 (2 H, s), 6.66 (1 H, s), 2.23 (3 H, s), 2.05 (3 H, s). m/z (ES⁺, 70V) 400.9 (MH⁺).

Intermediario 8

4-Bromo-N-(2-metil-piridin-3-ilo)-bencenosulfonamida

- 5 Preparado a partir de 4-bromobencenosulfonilo sal de cloruro, (4.73g, 18.5mmol) y 2-metil-3-aminopiridina (2.04g, 18.9mmol) en piridina (36ml) según el método del intermedio 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3.81 g, 11.6mmol, 63%). δ H (CDCl₃, 300K) 8.36 (1H, dd J 4.8Hz 1.5Hz), 7.70 (1H, dd J 8.1Hz 1.5Hz), 7.63 (2H, dd J 6.6Hz 2.3Hz), 7.60 (2H, dd J 6.6Hz 2.3Hz), 7.17 (1H, dd J 8.1Hz 4.8Hz), 6.89 (1H, s), 2.25 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 329.0 (MH⁺).

Intermediario 9

4-Bromo-2,6-dicloro-N-(2-metil-piridin-3-ilo)-bencenosulfonamida

- 10 Preparado a partir de 4-bromo-2,6-diclorobencenosulfonilo sal de cloruro, (1.00g, 3.1mmol) y 2-metil-3-aminopiridina (0.33g, 3.1mmol) en piridina (6ml) según el método del intermedio 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0.80g, 2.0mmol, 65%). δ H (CDCl₃, 300K) 8.31 (1H, dd J 4.8Hz 1.4Hz), 7.65 (1H, d J 1.4Hz), 7.64 (2H, s), 7.10 (2H, m), 2.52 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 396.9 (MH⁺).

Intermediario 10

- 15 4-Bromo-2-fluoro-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 20 Preparado a partir de 4-bromo-2-fluorobencenosulfonilo sal de cloruro, (0.75g, 2.7mmol) y 4-amino-1,3,5-trimetil-1H-pirazol (0.35g, 2.8mmol) en piridina (4.5ml) según el método del intermedio 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (0.59g, 1.6mmol, 60%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 9.60 (1H, s), 7.90 (1H, d J 9.4Hz), 7.56 (1H, d J 8.2Hz), 7.51 (1H, d J 7.7Hz), 3.56 (3H, s), 1.89 (3H, s), 1.69 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 364.0 (MH⁺).

Intermediario 11

4-(2-Cloro-piridin-4-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Procedimiento prototípico para acoplamiento de Suzuki de un éster borónico o ácido borónico con un haluro de arilo;

- 25 Método 1: una solución del compuesto del intermediario 1 (1.5g, 4.36mmol), ácido 2-cloropiridin-4-borónico (684mg, 4.35 mmol), fosfato tribásico de potasio (924mg, 4.35 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (100 mg, 0.12 mmol) y agua (1.5 ml) en DMF libre de oxígeno (8 ml) fue calentada en un microondas a 130°C durante 1 hora. La reacción fue concentrada hasta sequedad *in vacuo*, diluida con DCM (100 ml), lavada con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (2 x 25ml), secada (MgSO₄) y concentrada *in vacuo* para dar un aceite residual. La cromatografía (SiO₂, EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco fino (1.13g, 2.66mmol, 61%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 8.52 (1H, d J 5.2Hz 7.88 (2H, d J 8.4Hz), 7.74 (2H, d J 8.4Hz), 7.58 (1 H, s), 7.46 (1 H, dd J 1.5Hz 5.2Hz), 6.36 (1 H, s), 3.71 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.62 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 377.1 (MH⁺).

Intermediario 12 (DDD86209)

- 35 2,6-Dicloro-4-(2-cloro-piridin-4-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 40 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 2 (250mg, 0.6mmol), 2-cloropiridina-4-ácido borónico (108g, 0.67mmol), fosfato tribásico de potasio (145mg, 0.68mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (20mg, 0.024mmol) y agua (0.3ml) en DMF libre de oxígeno (2.5ml) a 110°C durante 1h de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (212mg, 0.47mmol, 79%). δ H (CDCl₃, 300K) 8.38 (1H, dd J 0.5Hz 5.2Hz), 7.54 (2H, s), 7.37 (1 H, dd J 1.6Hz 5.2Hz), 6.56 (1 H, s), 3.65 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.69 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 447.0 (MH⁺).

Intermediario 13

4-Bromometil-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

5 4-Bromometilbenceno sulfonilo sal de cloruro, (3.72g, 13.8mmol) se agregó porción a porción a una solución de 4-amino-1,3,5-trimetil-1H-pirazol (1.73g, 13.8mmol) y piridina (1.5ml) en DCM (100ml) a temperatura ambiente. La concentración *in vacuo* dio un sólido que fue recolectado por filtración al vacío y se lavó con agua (2x25ml) y luego Et₂O (100ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2.71g, 7.59mmol, 55%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.13 (1H, s), 7.64-7.55 (4H, m), 4.77 (2H, s), 3.55 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.54 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 358.1 (MH⁺).

Intermediario 14

Ácido 3'-Formil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

10 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 1 (1.54g, 4.48mmol), ácido 3-formilfenil borónico (1.40g, 10.0mmol), fosfato tribásico de potasio (1.98g, 9.0mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (100mg, 0.12mmol) y agua (2ml) en DMF libre de oxígeno (12ml) a 130°C durante 1h de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1.61g, 4.36mmol, 97%). δH (D-6 DMSO, 300K) 10.13 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.29 (1H, t J 1.6Hz), 8.12-8.09 (1H, m), 8.0-7.96 (3H, m), 7.77-7.73 (3H, m), 3.56 (3H, s), 1.84 (3H, s), 1.61 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 370.1 (MH⁺).

15 Intermediario 15

Ácido 3,5-Dicloro-3'-formil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

20 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 2 (1.0g, 2.43mmol), ácido 3-formilfenil borónico (440mg, 2.91mmol), fosfato tribásico de potasio (620mg, 2.91 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (100mg, 0.12mmol) y agua (0.5ml) en DMF libre de oxígeno (6.0ml) a 130°C durante 1h de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (870mg, 2.0mmol, 82%). δH (D-6 DMSO, 300K) 10.12 (1H, s), 9.68 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.21 (1H, d J 7.9Hz), 8.07 (2H, s), 8.01 (1H, d J 7.5Hz), 7.74 (1H dd J 7.5Hz 7.9Hz), 3.58 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.75 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 439.2 (MH⁺).

Intermediario 16

Ácido 3,5-Dicloro-4'-formil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

25 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 2 (1.0g, 2.43mmol), 4-formilfenil ácido borónico (440mg, 2.91mmol), fosfato tribásico de potasio (620mg, 2.91mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (100mg, 0.12mmol) y agua (0.5ml) en DMF libre de oxígeno (6.0ml) a 130°C durante 1h de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (791mg, 1.83mmol, 75%). δH (D-6 DMSO, 300K) 10.12 (1H, s), 9.68 (1H, s), 8.31 (2H, d J 7.1 Hz), 8.07 (2H, s), 8.01 (2H, d J 7.1 Hz), 3.58 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.75 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 439.2 (MH⁺).

30 Intermediario 17

Ácido 2'-Formil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

35 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 1 (1.0 g, 2.91 mmol), 2-formilfenil ácido borónico (524 mg, 3.49 mmol), fosfato tribásico de potasio (740 mg, 3.49 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (119 mg, 0.146 mmol) y agua (2.0 ml) en DMF libre de oxígeno (10.0 ml) a 130 °C durante 1 h de acuerdo con el método del intermediario 10, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (700mg, 1.90mmol, 65%). δH (CDCl₃, 300K) 9.93 (1H, s), 8.05 (1H, d J 7.7Hz), 7.85 (2h, d J 8.5 Hz), 7.68 (1H, dt J 1.5Hz 7.6 Hz), 7.58 (1H, t J 1.5 Hz), 7.50 (1H, d J 8.5 Hz), 7.39 (1H, d J 7.7 Hz), 3.69 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.66 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 370.1 (MH⁺)

40 Intermediario 18 (DDD87766)

4-Bromo-N-metil-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida Procedimiento prototípico para N-alquilación de una sulfonamida con un haluro de alquilo;

45 Se agregó hidruro de sodio (88mg, 95% w/w, 3.48mmol) a una solución del intermediario 1 (1.0g, 2.91mmol) en DMF (10ml) a 0°C. Cuando había cesado la efervescencia, se agregó yoduro de metilo (217µl, 3.48mmol) gota a gota y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción fue concentrada hasta sequedad *in vacuo*, se diluyó mediante la adición de DCM (30ml), se lavó con agua (2 x

ES 2 546 865 T3

15ml) se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo fue triturado desde Et₂O y recolectado por filtración al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco fino (557mg, 1.56, 54%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.67 (1 H, s), 8.78 (1 H, d J 5.7Hz), 8.51 (1 H, d J 8.6Hz), 8.09 (1 H, d J 5.8Hz), 7.86 (1H, d J 5.6Hz), 7.50 (1 H, d J 5.7Hz), 7.21 (2H, d J 8.4Hz), 4.17 (2H, d J 8.4Hz), 4.34 (1H, s), 4.18-4.14 (1H, m), 3.21 (1H, dd J 4.9Hz 13.9Hz) 2.98 (1 H, dd J 9.3Hz 13.9Hz), 1.06 (3H, s), 0.99 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 404.1 (MH⁺).

Intermediario 19 (DDD73490)

4-Bromo-2,6-dicloro-N-metil-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

fue preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 2 (5.0g, 12.2mmol), hidruro de sodio (95%w/w, 380mg, 15.2mmol) de acuerdo con el método del intermediario 18 para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (4.56g, 10.7mmol, 88%). δH (CDCl₃, 300K) 7.60 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.40 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.84 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 427.9 (MH⁺).

Intermediario 20

4-Bromo-2-metil-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de 4-bromo-2-metilbencenosulfonilo sal de cloruro, (0.736g, 2.7mmol) y 4-amino-1,3,5-trimetil-1Hpirazol (0.35g, 2.8mmol) en piridina (4.5ml) de acuerdo con el método del intermediario 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (906m, 2.52mmol, 93%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.24 (1H, s), 7.70 (1H, d, J 1.5Hz), 7.54 (1H, dd, J8.5Hz 1.5Hz), 7.48 (1 H, d 8.5Hz), 3.55 (3H, s), 2.57 (3H, s), 1.82 (3H, s), 1.59 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 360.0 (MH⁺).

Intermediario 21 (DDD85593)

4-Bromo-2,6-dicloro-N-(3-hidroxi-propilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 2 (230mg, 0.56mmol), 3-bromopropanol (500mg, 3.6mmol) y carbonato de cesio (325mg, 1.0mmol) en DMF (1.5ml) de acuerdo con el método del intermediario 18, para dar el compuesto del título en forma de un sólido color bronce (211mg, 0.45mmol, 80%). δH (CDCl₃, 300K) 7.58 (2H, s), 4.17-4.11 (2H, m), 3.86-3.75 (2H, m), 3.68 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.76-1.69 (2H, m). m/z (ES⁺, 70V) 472.1 (MH⁺).

Intermediario 22

Ácido 3'-Formil-bifenil-4-sulfónico metil-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

Preparado a partir del Intermediario 18 (285mg, 0.8mmol), ácido 3-formilfenil borónico (143mg, 1.0mmol), fosfato tribásico de potasio (169mg, 0.8mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (33mg, 0.04mmol) y agua (0.5ml) en DMF libre de oxígeno (2ml) a 130°C durante 1 h, de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (170mg, 0.4mmol, 56%). δH (CDCl₃, 300K) 10.12 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.94 (1H, d J 7.2Hz), 7.88 (1H, d J 6.6Hz), 7.83 (2H, d J 7.7Hz), 7.76 (2H, d J 6.7Hz), 7.65-7.70 (1 H, m), 3.70 (3H, s), 3.22 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.59 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 384.0 (MH⁺).

Intermediario 23A (DDD88198)

4-Bromo-2,6-dicloro-N-(3-isobutil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de 4-bromo-2,6-diclorobencenosulfonilo sal de cloruro, (0.68g, 2.1mmol) y 4-amino-1,5-dimetil-3-isobutil-1H-pirazol (0.35g, 2.1mmol) en piridina (5ml) de acuerdo con el método del intermediario 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (120mg, 0.26mmol, 12%). δH (D-6 DMSO, 300K) 7.65 (2H, s), 6.54 (1H, s), 3.70 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.96 (2H, d J 7.9Hz), 1.74 (1H, m), 0.78 (6H, d J 6.6Hz). m/z (ES⁺, 70V) 456.0 (MH⁺).

Intermediario 23B (DDD88197)

4-Bromo-2,6-dicloro-N-(5-isobutil-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de 4-bromo-2,6-diclorobencenosulfonilo sal de cloruro, (0.35g, 1.1mmol) y 4-amino-1,3-dimetil-5-isobutil-1H-pirazol (0.18g, 1.1mmol) en piridina (4ml) de acuerdo con el método del intermediario 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (118mg, 0.26mmol, 24%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 7.67 (2H, s), 6.69 (1H, s), 3.71 (3H, s), 2.45 (2H, d J 7.8Hz), 1.90 (1 H, m), 1.84 (3H, s), 0.91 (6H, d J 6.8Hz). m/z (ES⁺, 70V) 456.0 (MH⁺).

Intermediario 24

Ácido 5'-Formil-3'-propoxi-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 1 (1.0g, 2.91mmol), 3-formil-5 propoxifenilo ácido borónico (726mg, 3.49mmol), fosfato tribásico de potasio (740mg, 3.49mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (119mg, 0.146mmol) y agua (2.0ml) en DMF libre de oxígeno (10.0ml) a 130°C durante 1h de acuerdo con el método del intermediario 10, para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (424mg, 0.99mmol, 34%). δ (CDCl₃, 300K) 10.04 (1H, s), 7.82 (2H, d J 8.5 Hz), 7.67 (2H, d J 8.5 Hz), 7.67 (1H, t J 1.4 Hz), 7.43 (1H, s br), 7.39 (1 H, t J 2.4Hz), 5.81 (1 H, s), 4.05 (2H, t J 6.6Hz), 3.69 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.87 (2H, h), 1.61 (3H, s), 1.08 (3H, t J 7.5Hz). m/z (ES⁺, 70V) 428.1 (MH⁺).

15 Intermediario 25

Ácido 5'-Formil-3'-isopropoxi-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 1 (1.0g, 2.91 mmol), 3-formil-5 isopropoxifenilo ácido borónico (726mg, 3.49mmol), fosfato tribásico de potasio (740mg, 3.49mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (119mg, 0.146mmol) y agua (2.0ml) en DMF libre de oxígeno (10.0 ml) a 130°C durante 1h de acuerdo con el método del intermediario 10, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (469 mg, 1.10 mmol, 38 %). δ H (CDCl₃, 300K) 10.04 (1H, s), 7.82 (2H, d J 8.4 Hz), 7.71 (2H, d J 8.3 Hz), 7.65 (1H, s br), 7.41 (1H, s br), 7.37 (1H, t J 2.1 Hz), 5.88 (1H, s), 4.71 (1H, d J 6.1 Hz), 3.69 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.40 (6H, d J 6.1 Hz). m/z (ES⁺, 70V) 428.2 (M⁺H⁺).

Intermediario 26

25 4-Bromo-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de 4-bromobencenosulfonilo sal de cloruro, (0.396g, 1.55mmol) y 4-amino-1,5-dimetil-1H-pirazol (0.172g, 1.55mmol) en piridina (3ml) de acuerdo con el método del intermediario 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0.362g, 1.10mmol, 71%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 9.43 (1H, s), 7.80 (2H, d J 8.7Hz), 7.58 (2H, d J 8.7Hz), 3.63 (3H, s), 1.89 (3 H, s). m/z (ES⁺, 70V) 332.0 (MH⁺).

30 Intermediario 27

4-Bromo-2,6-dicloro-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de 4-bromo-2,6-diclorobencenosulfonilo sal de cloruro, (500mg, 1.54mmol) y 4-amino-1,5-dimetil-1H-pirazol (172mg, 1.55mmol) en piridina (3ml) de acuerdo con el método del intermediario 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido color crema (392mg, 0.99mmol, 64%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 9.91 (1H, s), 7.97 (2H, s), 3.64 (3H, s), 2.04 (3 H, s). m/z (ES⁺, 70V) 399.9 (MH⁺).

Intermediario 28

4-Bromo-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de 4-bromobencenosulfonilo sal de cloruro, (396mg, 1.55mmol) y 4-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol (228mg, 1.55mmol) en piridina (3ml) de acuerdo con el método del intermediario 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (469mg, 1.42mmol, 92%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 9.44 (1H, s), 7.79 (2H, d J 8.7Hz), 7.57 (2H, d J 8.7Hz), 7.39 (1H, s), 3.65 (3H, s), 1.70 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 332.0 (MH⁺).

Intermediario 29

4-Bromo-2,6-dicloro-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

ES 2 546 865 T3

Preparado a partir de 4-bromo-2,6-diclorobencenosulfonilo sal de cloruro, (500mg, 1.54mmol) y 4-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol (228mg, 1.55mmol) en piridina (3ml) de acuerdo con el método del intermediario 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (501 mg, 1.26mmol, 82%). δ H (CDCl₃, 300K) 7.65 (2H, s), 7.31 (1 H, s), 6.77 (1 H, s), 3.78 (3H, s), 2.04 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 399.9 (MH⁺).

5 Intermediario 30

4-Bromo-N-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de 4-bromobencenosulfonilo sal de cloruro, (m396g, 1.55mmol) y 4-amino-1-metil-1H-pirazol (206mg, 1.54mmol) en piridina (3ml) de acuerdo con el método del intermediario 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (424mg, 1.34mmol, 87%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 9.80 (1H, s), 7.79 (2H, d J 8.7Hz), 7.61 (2H, d J 8.7Hz), 7.48 (1H, s), 7.05 (1H, s), 3.71 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 318.0 (MH⁺).

10 Intermediario 31

4-Bromo-2,6-dicloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de 4-bromo-2,6-diclorobencenosulfonilo sal de cloruro, (500mg, 1.54mmol) y 4-amino-1-metil-1H-pirazol (206mg, 1.54mmol) en piridina (3ml) de acuerdo con el método del intermediario 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (496mg, 1.29mmol, 84%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 7.64 (2H, s), 7.45 (1 H, s), 7.18 (1 H, s), 7.01 (1 H, s), 3.85 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 385.9 (MH⁺).

15 Intermediario 32

4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

20 Procedimiento prototípico para la conversión de un haluro de arilo en un éster borónico de arilo.

La sulfonamidas del intermediario 1 (2.22g, 7.5mmol), bis-pinacolatodiboro (2.27g, 8.97mmol), acetato de potasio (880mg, 15.0mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (110mg) (en dioxano libre de oxígeno) (10ml) fue calentada a 120°C durante 1 hora en un microondas. La concentración en vacío, dilución con DCM (100ml), lavado con agua (2x20ml), secado (MgSO₄) y concentración *in vacuo* dio un residuo que fue triturado con Et₂O y recolectado por filtración al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido rojo pálido (1.97g, 5.04mmol, 67%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 9.18 (1H, s), 7.86 (2H, d J 7.7Hz), 7.68 (2H, d J 7.7Hz), 3.59 (3H, s), 1.82 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.36 (12H, s). m/z (ES⁺, 70V) 392.1 (MH⁺).

25 Intermediario 33

N-(2-Metil-piridin-3-ilo)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilo)-bencenosulfonamida

30 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 1 (720mg, 2.91 mmol), bispinacolatodiboro (880mg, 3.49mmol), acetato de potasio (342mg) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (50mg) dioxano libre de oxígeno (4ml) a 120°C durante 1 h de acuerdo con el método del intermediario 32, para dar el compuesto del título en forma de un de un sólido color bronce (497mg, 1.33mmol, 46%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 10.03 (1H, s), 8.30 (1H, d J 4.4Hz), 7.86 (2H, d J 8.0Hz), 7.71 (2H, d J 8.0Hz), 7.40 (1H, d J 8.0Hz), 7.20 (1H, dd J 4.4Hz 8.0Hz), 2.18 (3H, s), 1.35 (12H, s).

35 Intermediario 34

N-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilo)-bencenosulfonamida

40 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 6 (1.01g, 3.06mmol) y bispinacolatodiboro (851mg, 3.35mmol), acetato de potasio (881mg) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (72mg) dioxano libre de oxígeno (15ml) a 120°C durante 2h de acuerdo con el método del intermediario 32, para dar el compuesto del título en forma de un de un sólido color bronce (661 mg, 1.75mmol, 57%). δ H (CDCl₃, 300K) 7.93 (2H, d J 8.3Hz), 7.75 (2H, d J 8.3Hz), 5.86 (1H, s), 2.06 (3H, s), 1.86 (3H, s), 1.38 (12H, s). m/z (ES⁺, 70V) 379.1 (MH⁺).

Intermediario 35

2,6-Dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 5 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 2 (1.0g, 2.42mmol) y bis-pinacolatodiboro (700mg, 2.76mmol), acetato de potasio (750mg) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (60mg) dioxano libre de oxígeno (12ml) a 120°C durante 2h de acuerdo con el método del intermediario 32, para dar el compuesto del título en forma de un sólido color naranja-marrón (1.0g, 2.17mmol, 90%). δH (CDCl₃, 300K) 7.83 (2H, s), 6.70 (1 H, s), 3.70 (3H, s), 2.14 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.35 (12H, s). m/z (ES⁺, 70V) 378.0 ([M menos pinacol]H⁺).

Intermediario 36

4-[3-(Tetrahydro-piran-2-ilo)-prop-1-inil]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 10 Procedimiento prototípico para el acoplamiento según Sonogashira de un haluro de arilo a un alquino.

- 15 La sulfonamida del intermedio 1 (1.95g, 6.76mmol), tetrahydro-2-(2-propinilo)-2H-piran (3.5ml, 25.0mmol), CuI (25mg, 0.13mmol) y Pd(PPh₃)₄ (100mg, 0.08mmol), en DMF (15ml) y NEt₃ (10ml) bajo argón, fue calentada a 110°C durante 1 hora. La reacción fue concentrada *in vacuo*, diluida con DCM (100ml), lavada con salmuera (2x 25ml), secada (MgSO₄) y concentrada *in vacuo* para dar un aceite crudo. La cromatografía (SiO₂, EtOAc) dio el compuesto de título en forma de un sólido blanco (1.95g, 4.83mmol, 71%). (D-6 DMSO, 300K) 9.71 (1H, s), 8.15 (2H, d J 8.3Hz), 7.91 (2H, d J 8.3Hz), 4.88 (1H, s), 4.58 (1H, d J 16.5Hz), 4.49 (1H, d J 16.5Hz), 3.85-3.75 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.57-3.51 (1H, m), 1.95 (3H, s), 1.78-1.67 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.61-1.45 (4H, m br).

Intermediario 37

- 20 4-(3-Hidroxi-propilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 25 La sulfonamida del intermediario 36 (2.0g, 4.96mmol) y paladio sobre carbón (500mg, 10% w/w) en metanol (40ml) bajo hidrógeno fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción fue filtrada a través de celita y la solución clara resultante fue tratada con HCl 2M en THF (5ml) y agitada durante 3 horas adicionales. La concentración *in vacuo* y purificación por cromatografía (SiO₂, EtOAc: MeOH 5:1) dio el compuesto de título en forma de un polvo blanco (1.29g, 3.99mmol, 87%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.99 (1H, s), 7.52 (2H, d J 8.3Hz), 7.38 (2H, d J 8.3Hz), 4.55 (1H, s br), 3.55 (3H, s), 3.39 (2H, t J 6.4Hz), 2.69 (2H, m), 1.80 (3H, s), 1.72 (2H, p J 6.4Hz), 1.53 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 324.1 (MH⁺).

Intermediario 38

2,6-Dicloro-4-[3-(tetrahydro-piran-2-ilo)-prop-1-inil]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 30 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 2 (3.4g, 8.23mmol), tetrahydro-2-(2-propinilo)-2H-piran (3.5ml, 25.0 mmol), CuI (50mg, 0.26mmol) y Pd(PPh₃)₄ (250mg, 0.2mmol), in DMF (25ml) y NEt₃ (10ml) de acuerdo con el método del intermediario 35, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2.81 g, 5.97mmol, 73%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.71 (1H, s), 7.79 (2H, s), 4.88 (1H, s), 4.58 (1H, d J 16.5Hz), 4.49 (1H, d J 16.5Hz), 3.85-3.75 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.57-3.51 (1H, m), 1.95 (3H, s), 1.78-1.67 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.61-1.45 (4H, m br).
- 35

Intermediario 39

Tert-butil éster del ácido 4-Piperidin-3-il-piperazin-1-carboxílico

- 40 1-Bencil-3-piperidona clorhidrato, (700mg, 2.7mmol), trietilamina (270mg, 2.7mmol) y 1-(tert-butoxicarbonilo)-piperizina (500mg, 2.7mmol) en DCM, fueron agitados a temperatura ambiente durante 1 hora, luego calentadas a 50°C durante 40 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.12g, 5.3mmol) y la mezcla de reacción se dejó enfriar, con agitación, a lo largo de 12 horas y luego se concentró hasta sequedad *in vacuo*. El residuo fue sometido a partición entre DCM/agua, las fases orgánicas fueron secadas (MgSO₄) y concentradas hasta sequedad *in vacuo*. El residuo resultante en EtOH (10ml) fue hidrogenado con paladio al 10% p/p sobre carbono (200mg) bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción fue filtrada a través de celita y concentrada hasta sequedad *in vacuo* para dar 3-piperazin-1-il-piperidina en forma de una goma de color amarillo pálido (700mg, 2.6mmol, 97%). δH (CDCl₃, 300K) 3.43-3.37 (4H, m br), 3.21 (1
- 45

ES 2 546 865 T3

H, d br, J 11.6Hz), 3.01 (1 H, d br, J 12.2Hz), 2.59-2.47 (6H, m br), 2.45-2.38 (1 H, m), 1.99-1.92 (1H, m br), 1.82 -1.75 (1 H, m), 1.58-1.48 (1 H, m), 1.45 (9H, s), 1.42-1.33 (1 H, m). m/z (ES⁺, 70V) 270.3 (MH⁺).

Intermediario 40 (DDD100805)

4-bromo-2,6-dicloro-N-(difluorometilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)bencenosulfonamida

- 5 Una suspensión bien agitada que contenía el compuesto del intermediario 2 (3.0g, 7.2mmol), carbonato de potasio (3.0g, 21 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (3.3g, 21 mmol) en acetonitrilo (100ml) fue calentada a 60°C durante 48 horas. La suspensión resultante fue concentrada entonces *in vacuo*, diluido con DCM (100ml) y agua (100ml), la fase orgánica fue separada, secada (MgSO₄) y concentrada *in vacuo*. La trituración del residuo con dietil éter lleva un precipitado el cual fue recolectado por filtración al vacío y secado para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco fino (2.05g, 4.43mmol, 62%). δH (CDCl₃, 300K) 7.61 (2H, s), 7.34 (1H, dd J 59.4Hz 61.2Hz), 3.67 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.71 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 464.1 (MH⁺).

Intermediario 41

4-Bromo-N-(3-isobutil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 15 Preparado a partir de 4-bromobencenosulfonilo sal de cloruro, (8.41g, 32.9mmol) y la amina del intermediario 46 (5.23g, 31.3mmol) en piridina (80ml) de acuerdo con el método del intermediario 1, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (9.57g, 24.8mmol, 79%). δH (CDCl₃, 300K) 7.61 (4H, m), 5.74 (1H, bs), 3.69 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.78 (2H, d J 7.0Hz), 1.69 (1 H, m), 0.75 (6H, d J 6.5Hz). m/z (ES⁺, 70V) 386.1 (MH⁺).

Intermediario 42

- 20 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilo)-N-(3-isobutil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 25 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 41 (1.00g, 2.59mmol) y bis-pinacolatodiboro (780mg, 3.07mmol), acetato de potasio (5601mg, 5.70mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (80mg) dioxano libre de oxígeno (8ml) a 120°C durante 40min de acuerdo con el método del intermediario 32, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (919mg, 2.12mmol, 82%). δH (D-6 DMSO, 300K) 323K, 50°C 8.97 (1H, s), 7.82 (2H, d, J 8.2Hz), 7.67 (2H, d J 8.2Hz), 3.56 (3H, s), 1.90 (2H, d J 7.1 Hz), 1.75 (3H, s), 1.72 (1H, m), 1.32 (12H, s), 0.72 (6H, d J 6.6Hz). m/z (ES⁺, 70V) 434.2 (MH⁺).

Intermediario 43

1,5-Dimetil-3-(2-metilprop-1-enilo)-1H-pirazol

- 30 Una suspensión de yoduro de isopropiltrifenilfosfonio (5.23g, 12.1mmol) en THF (35 ml) a -20 °C fue tratada gota a gota con una solución 1.6 M de butil-litio en hexanos (7.5 ml, 12mmol). La mezcla fue agitada -20 °C durante 45 minutos antes de agregar una solución de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxaldehído (1.20g, 9.68mmol) en THF (50ml). La suspensión espesa se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción fue tratada con cloruro de amonio acuoso saturado (150ml) y se separaron las fases. La fase acuosa fue retroextraída con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y concentradas. El residuo fue extraído con éter de petróleo y (2 x 100ml) y los extractos combinados fueron concentrados para producir un aceite amarillo que fue purificado por cromatografía (SiO₂, 0-100% EtOAc-éter de petróleo) para darle al compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1.56g, 9.68mmol). δH (CDCl₃, 300K) 6.15 (1 H, m), 6.01 (1 H, s), 3.75 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.96 (3H, d J 0.8Hz), 1.89 (3H, d J 1.2Hz). m/z (ES⁺, 70V) 151.1 (MH⁺).

- 40 Intermediario 44

3-Isobutil-1,5-dimetil-1H-pirazol

- 45 Una solución del compuesto del Intermediario 43 (1.56g, 9.68 mmol) en metanol (50 ml) fue purgada con argón y tratada con paladio al 10% sobre carbono (0.291g). El recipiente de reacción fue purgado con hidrógeno y agitado a temperatura ambiente durante la noche. El recipiente de reacción fue purgado con argón y se agregó paladio al 10% sobre carbono (0.498g) adicional. La mezcla se agitó sobre hidrógeno durante 24 horas adicionales, luego se filtró a través de celita y se concentró. El residuo fue resuspendido en

éter de petróleo 40-60 (100ml), filtrado y concentrado. El residuo resultante fue suspendido de nuevo en éter de petróleo (50ml), refiltrado y concentrado para dar el compuesto del título (1.064g, 6.99mmol, 72%) en forma de un aceite amarillo pálido. δ H (CDCl₃, 300K) 5.78 (3H, s), 3.71 (3H, s), 2.40 (2H, d J 7.1 Hz), 2.22 (3H, s), 1.87 (1H, m), 0.92 (6H, d J 6.6Hz). m/z (ES⁺, 70V) 153.1 (MH⁺).

5 Intermediario 45

3-Isobutil-1,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol

El compuesto del intermediario 44 (1.049g, 6.89mmol) a 0°C fue tratado con ácido sulfúrico concentrado (3.5 ml, 66 mmol). Se agregó ácido nítrico (90%, 2.8ml, 67mmol) gota a gota a la misma temperatura. El baño de enfriamiento fue retirado y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla fue enfriada entonces, vertida sobre hielo (150 ml), basificada con hidróxido de sodio acuoso (2M, 100ml) y extraída con dietil éter (3 x 100ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados (Na₂SO₄) y concentrados para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1.082g, 5.49mmol, 80%). δ H (CDCl₃, 300K) 3.79 (3H, s), 2.77 (2H, d J 7.1 Hz), 2.60 (3H, s), 2.04 (1H, m), 0.94 (6H, d J 6.7Hz). m/z (ES⁺, 70V) 198.1 (MH⁺).

15 Intermediario 46

3-Isobutil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-amina

El compuesto del intermediario 45 (1.072g, 5.44mmol) en metanol (25ml) bajo argón fue tratado con paladio al 10% sobre carbono (0.174 g). El recipiente de reacción fue purgado con hidrógeno y agitado a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un lecho de celita y concentrada. El residuo fue disuelto en dicloro metano, refiltrado y concentrado para dar el compuesto del título en forma de un aceite rojo. (0.886g, 5.30mmol, 97%). δ H (CDCl₃, 300K) 3.67 (3H, s), 2.48 (2H, br.s), 2.39 (2H, d J 7.2Hz), 2.13 (3H, s), 1.92 (1H, m), 0.94 (6H, d J 6.7Hz). m/z (ES⁺, 70V) 168.2 (MH⁺).

Intermediario 47

4-bromo-2,6-dicloro-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)bencenosulfonamida

El compuesto del intermediario 2 (200mg, 0.48mmol) y K₂CO₃ (127mg, 0.96mmol) en acetonitrilo (2.0mL) fue tratado gota a gota con 2,2,2-trifluoroetilo metanosulfonato (0.139mL, 223mg, 0.139mmol) y la mezcla fue calentada en un microondas a 100°C durante 30 minutos. La mezcla fue diluida entonces con acetato de etilo (30.0mL) y la capa orgánica fue lavada con agua (2 x 10mL), salmuera (10mL), secada sobre MgSO₄ y concentrada *in vacuo*. El material crudo fue purificado por cromatografía de columna (SiO₂, 6:4 Hexanos:EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (217mg, 0.44mmol, 91%). δ H (CDCl₃, 300K) 7.58 (2H, s), 4.82-4.68 (1H, m), 3.97-3.68 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.68 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 496.2 (M+H⁺).

Ejemplo DDD73498

Ácido 6-(8-Amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo)-piridina-3-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 5 (1.333mg, 4.43mmol) y 5-amino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1.31g, 8.8mmol) en etanol (0.75ml), de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86213, para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (1.21g, 2.94mmol, 66%). δ H (CDCl₃, 300K) 8.41 (1H, d J 2.5Hz), 7.64 (1H, dd J 2.5Hz 9.1 Hz), 7.36 (1H, s), 7.03 (1 H, t J 7.8Hz), 6.69 (2H, t J 7.8Hz), 6.58 (1 H, d J 9.1 Hz), 4.70 (2H, s), 3.95 (2H, t J 6.0Hz), 3.62 (3H, s), 2.72 (2H, t J 6.0Hz), 2.01 (3H, s), 1.74 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 413.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD85602

Ácido 6-[2-(4-Metil-piperazin-1-ilo)-etilamino]-piridina-3-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 5 (225mg, 0.75mmol) y 4-(2-aminoetilo)-metilpiperazina (0.5ml) en etanol (0.75ml), de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86213, para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (198mg, 0.49mmol, 65%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 8.77 (1H, s), 8.07 (1H, d J 2.4Hz), 7.45 (1H, dd J 2.2Hz 8.9Hz), 7.28 (1 H, s br), 6.54 (1 H, d J 8.9Hz), 3.57 (3H, s), 3.44-3.39 (2H, m),

2.41 (2H, t J 6.1 Hz), 2.41 (4H, s br), 2.36-2.31 (4H y 3H, s br), 2.16 (3H, s), 1.89 (3H, s), 1.67 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 408.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD85646

2,6-Dicloro-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 5 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 2 (250mg, 0.61 mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (211mg, 0.73mmol), fosfato tribásico de potasio (155mg, 0.73mmol), y Pd(dppf)Cl₂.DCM (30mg, 0.36mmol) en DMF (2.5ml) y agua (0.50ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (150mg, 0.30mmol, 50%).
- 10 δH (D-6 DMSO, 300K) 9.79 (1H, s), 8.25 (1H, d J 5.9Hz), 8.20 (2H, s), 7.61 (1H, s), 7.40 (1H, d J 5.9Hz), 4.08 (4H, s br), 3.63 (3H, s), 3.28 (4H, s br), 2.00 (3H, s), 1.77 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 496.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD86206

2-Cloro-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 15 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 3 (500mg, 1.3mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (580mg, 2.0mmol), fosfato tribásico de potasio (427mg, 2.0mmol), y Pd(dppf)Cl₂.DCM (50mg, 0.06mmol) en DMF (3.0ml) y agua (0.75ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (412mg, 0.89mmol, 68%).
- δH (D-6 DMSO, 300K) 8.20 (1H, d J 5.2Hz), 8.14 (1H, d J 1.7Hz), 7.84 (1H, dd J 1.75Hz 8.3Hz), 7.79 (1H, d J 8.3Hz), 7.13 (1H, s), 6.99 (1H, dd J 1.15Hz 5.2Hz), 3.55 (3H, s), 3.51 (4H, s br), 2.79 (4H, s br), 1.90 (3H, s), 1.69 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 461.2 (MH⁺).

- 20 Ejemplo DDD86211

2,6-Dicloro-4-[2-(4-metil-piperazin-1-ilo)-piridin-4-il]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 25 Preparado por calentamiento de la cloropiridina del Intermediario 12 (90mg, 0.2mmol) con N-metilpiperazina (100μl) en EtOH (1.5ml) a 150°C durante 1h de acuerdo con el Método de DDD86213 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (45mg, 0.08mmol, 40%).
- δH (CDCl₃, 300K) 8.54 (1H, d J 5.1 Hz), 7.57 (1H, d J 1.8Hz), 7.53 (1H, d J 0.95Hz), 7.46 (1H, s), 7.42 (1H, dd J 1.6Hz 5.1Hz), 3.69 (3H, s), 3.29 (4H, s br), 2.66 (3H, s), 2.42 (4H, s br), 2.17 (3H, s), 1.80 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 509.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD86212

Ácido 3'-(4-Metil-piperazin-1-ilmetilo)-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

El procedimiento prototípico para la aminación reductiva de un aldehído con una alquilamina;

- 30 El aldehído del Intermediario 14 (200mg, 0.54mmol), N-metilpiperazina (100mg, 1.0mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (400mg, 1.90mmol) en CHCl₃ (15ml) fue calentado a 50°C durante 24 horas. La dilución con DCM (25ml), lavado con agua (2 x 10ml), secado (MgSO₄) y concentración *in vacuo* dio una goma que fue sometida a cromatografía (SiO₂, 50:10:1 EtOAc: MeOH: solución acuosa saturada de amoníaco) para dar el compuesto de título en forma de un polvo blanco (217mg, 0.48mmol, 89%).
- 35 δH (D-6 DMSO, 300K) 9.20 (1H, s), 8.11 (1H, s br), 7.96 (2H, d J 8.4Hz), 7.83 (1 H, d J 6.95Hz), 7.71 (2H, d J 8.4Hz), 7.67 (1H, s br), 7.59 (1H, t J 7.6Hz), 3.63 (2H, s), 3.57 (3H, s), 3.44 (4H, s br), 2.81 (4H, s br), 1.85 (3H, s), 1.58 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 453.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD86213

4-(2-Piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 40 Procedimiento prototípico para la preparación de una 2-aminopiridina por reacción de desplazamiento de una 2-cloropiridina con una alquilamina;

Método 1: El compuesto del intermediario 11 (250mg, 0.66mmol) y piperazina (500mg, 5.8mmol) en EtOH (0.75ml) fue calentado a 155°C durante 2 horas por microondas en un recipiente sellado. La dilución con DCM (25ml), lavada con solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (2 x 5ml), secado (MgSO₄) y

ES 2 546 865 T3

concentración *in vacuo* dio un aceite residual que fue sometido a cromatografía (SiO₂, 50:10:1 EtOAc:MeOH: solución acuosa saturada de amoniaco) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (189mg, 0.44mmol; 67%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.24 (1H, d J 5.2Hz), 8.00 (2H, dd J 1.8Hz 6.7Hz), 7.74 (2H, dd J 1.8Hz 6.7Hz), 7.12 (1H, s), 7.00 (1H, dd J 5.2Hz 1.4Hz), 3.60 (3H, s), 3.54 (4H, s br), 2.84 (4H, s br), 1.87 (3H, s), 1.68 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 426.1 (MH⁺).

Método 2: Alternativamente este compuesto podría ser preparado por la reacción de Suzuki de la sulfonamida del intermediario 1 (500mg, 1.68mmol), pinacol éster del ácido 2-(1-piperazin)piridina-4-boronic (581 mg, 2.0mmol), fosfato tribásico de potasio (427mg, 2.0mmol), y Pd(dppf)Cl₂.DCM (50mg, 0.06mmol) en DMF (3.0ml) y agua (0.75ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto de título en forma de un polvo blancuzco (381 mg, 0.89mmol, 53%).

Ejemplo DDD86292

2,6-Dicloro-4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilo)-piridin-4-il]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado por calentamiento de la cloropiridina del Intermediario 12 (250mg, 0.58mmol) con 3-dimetilaminopiperidina (200μl) en EtOH (1.5ml) a 155°C durante 1 h de acuerdo con el Método de DDD86213 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (150mg, 0.29mmol, 49%). δH (CDCl₃, 300K) 8.48 (1H, d J 5.1 Hz), 7.49 (2H, s), 7.39 (1H, d J 4.7Hz), 7.32 (1H, s), 3.76-3.46 (6H, s br), 3.63 (3H, s), 3.46-3.39 (1 H, m), 2.75 (2H, s br), 2.28 (2H, s br), 2.05 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.56 (2H, s br). m/z (ES⁺, 70V) 523.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD86297

2,6-Dicloro-4-[2-(2-metilamino-etilamino)-piridin-4-il]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado por calentamiento de la cloropiridina del Intermediario 12 (250mg, 0.58mmol) con N-metiletildiamina (200μl) en EtOH (1.5ml) a 155°C durante 1 h de acuerdo con el Método de DDD86213 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (134mg, 0.28mmol, 48%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.53 (1H, d J 5.2Hz), 7.98 (1H, d J 0.9Hz), 7.85 (1H, dd J 1.5Hz 5.2Hz), 7.28 (1H, s), 7.21 (1H, d J 1.5Hz), 7.04 (1H, d J 1.5Hz), 3.60 (3H, s), 3.24-3.20 (2H, m), 2.64-2.58 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.82 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 483.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD86302

2,6-Dicloro-4-[2-[2-(piridin-2-ilamino)-etilamino]-piridin-4-il]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado por calentamiento de la cloropiridina del Intermediario 12 (250mg, 0.58mmol) con N-(2-piridilo)etilendiamina (200μl) en EtOH (1.5ml) a 155°C durante 1 h de acuerdo con el Método de DDD86213 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (111 mg, 0.2mmol, 35%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.41 (1H, s), 8.51 (1H, d J 5.1 Hz), 7.93 (1H, d J 4.9Hz), 7.91 (1H, s), 7.79 (1H, d J 5.2Hz), 7.36 (1H, t J 7.1Hz), 7.27 (1H, s), 7.20-7.18 (1H, m), 7.17 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.54-6.44 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.41-3.23 (4H, m), 1.92 (3H, s), 1.79 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 546.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD86303

2,6-Dicloro-4-[2-[2-(piridin-2-ilamino)-etilamino]-piridin-4-il]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado por calentamiento de la cloropiridina del Intermediario 12 (250mg, 0.58mmol) con etilendiamina (200μl) en EtOH (1.5ml) a 155°C durante 1 h de acuerdo con el Método de DDD86213 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (137mg, 0.29mmol, 50%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.49 (1H, d J 4.1Hz), 7.93 (1H, s), 7.80 (1H, d J 4.9Hz), 7.22 (1H, s br), 7.17 (1H, s), 7.01 (1H, s), 4.03 (2H, s br), 3.55 (3H, s), 3.16 (2H, s br), 2.63 (2H, t J 7.1Hz), 1.94 (3H, s), 1.78 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 469.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD86308

2,6-Dicloro-4-[2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-piridin-4-il]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 5 Preparado por calentamiento de la cloropiridina del Intermediario 12 (250mg, 0.58mmol) con N-(3-aminopropilo)imidazol (200µl) en EtOH (1.5ml) a 155°C durante 1 h de acuerdo con el Método de DDD86213 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (130mg, 0.24mmol, 41%). δH (CDCl₃, 300K) 8.46 (1 H, dd J 0.5Hz 5.1 Hz), 7.52 (1 H, s), 7.46 (1 H, dd J 0.5Hz 1.5Hz), 7.35 (1H, dd J 1.5Hz 5.2Hz), 7.24 (1H, t J 4.9Hz), 7.1 Hz (1H, s), 7.00 (1H, d J 1.8Hz), 6.83 (2H, s), 6.58 (1H, d J 1.8Hz), 3.92 (2H, t J 6.1 Hz), 3.60 (3H, s), 3.04 (2H, q J 6.1 Hz), 2.13 (3H, s), 2.05 (2H, p J 6.1 Hz), 1.89 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 534.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD86309

2,6-Dicloro-4-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-piridin-4-il]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 10 Preparado por calentamiento de la cloropiridina del Intermediario 12 (250mg, 0.58mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (200µl) en EtOH (1.5ml) a 155°C durante 1 h de acuerdo con el Método de DDD86213 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (70mg, 0.14mmol, 24%). δH (CDCl₃, 300K) 8.50 (1 H, d J 5.1 Hz), 7.53 (1 H, s), 7.44 (1 H, d J 3.8Hz), 7.39 (1H, t J 4.5Hz), 7.02 (1H, s), 6.98 (1H, s), 6.76 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.27 ("h, s br), 2.60 (2H, s br), 2.31 (6H, s br), 2.14 (3H, s), 2.89 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 497.1 (MH⁺).

- 15 Ejemplo DDD86312

Ácido 3'-Dietilaminometil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

- 20 Preparado a partir del aldehído del intermediario 14 (80mg, 0.23mmol), dietilamina (0.088ml, 50mg, 0.069mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (146mg, 0.069mmol) en CHCl₃ (5.0 ml) a 50°C durante 24h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (55mg, 0.13mmol, 56%). δH (CDCl₃, 300K) 7.78 (2H, d J 8.6 Hz), 7.71 (2H, d J 8.5 Hz), 7.66 (1H, s br), 7.50 (1H, d J 6.8Hz), 7.42 (2H, d J 5.8 Hz), 5.84 (1 H, s), 3.71 (1 H, s br), 3.68 (3H, s), 2.64 (3H, s br), 2.08 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.13 (6H, s br). m/z (ES⁺, 70V) 427.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD86314

Ácido 3'-Morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

- 25 Preparado a partir del aldehído del Intermediario 14 (150mg, 0.41mmol), morfolina (107µl, 107mg, 1.23mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (261 mg, 1.23mmol) en CHCl₃ (10.0 ml) a 50°C durante 24h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (90mg, 0.21mmol, 50%). δH (CDCl₃, 300K) 7.79 (2H, d J 8.3Hz), 7.69 (2H, d J 8.3Hz), 7.57 (1H, s br), 7.50 (1H, d J 7.5Hz), 7.43 (1 H, t J 7.5Hz), 7.39 (1H, d J 7.5Hz), 5.74 (1H, s br), 3.73 (3H, t J 4.6Hz), 3.69 (3H, s), 3.57 (2H, s), 2.49 (3H, s br), 2.11 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.55 (1H, s br). m/z (ES⁺, 70V) 441.1 (MH⁺).

- 30 Ejemplo DDD86315

Ácido 4-[4'-(1,3,5-Trimetil-1H-pirazol-4-yl)sulfamoilo]-bifenil-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico tert-butil éster

- 35 Preparado a partir del aldehído del intermediario 14 (150mg, 0.41 mmol), N-Boc piperazina (229mg, 1.23mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (261 mg, 1.23mmol) en CHCl₃ (10.0 ml) a 50°C durante 24 h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (120mg, 0.14mmol, 54%). δH (CDCl₃, 300K) 7.79 (2H, d J 8.4Hz), 7.69 (2H, d J 8.4Hz), 7.56 (1H, s br), 7.50 (1 H, d, J 7.7Hz), 7.43 (1 H, t J 7.6Hz), 7.38 (1H, d, J 7.7Hz), 5.74 (1H, s), 3.69 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.45 (4H, t J 5.0Hz), 2.43 (4H, t J 4.5Hz), 2.11 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.46 (9H, s). m/z (ES⁺, 70V) 540.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD86316

- 40 Ácido 3'-[(2-Dimetilamino-etilamino)-metil]-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

- 45 Preparado a partir del aldehído del intermediario 14 (150mg, 0.41 mmol), NN'-dimetiletilendiamina (134µl, 108mg, 1.23mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (261mg, 1.23mmol) en CHCl₃ (10.0ml) a 50°C durante 18h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60mg, 0.14mmol, 33%). δH (CDCl₃, 300K) 7.78 (2H, d J 8.4 Hz), 7.69 (2H, d J 8.5 Hz), 7.59 (1 H, s br), 7.48 (1 H, d J 7.6 Hz), 7.43 (1H, t J 7.5 Hz), 7.38 (1H, d J 7.5 Hz), 5.75 (1H, s), 3.89 (2H, s), 3.68 (3H, s), 2.74 (2H, t J 5.9 Hz), 2.46 (2H, t J 6.2 Hz), 2.22 (6H, s), 2.08 (3H, s), 1.63 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 442.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD86317

Ácido 3'-Piperazin-1-ilmetil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

- 5 Preparado a partir del aldehído del intermediario 14 (150mg, 0.41 mmol), piperazina (106mg, 1.23mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (261 mg, 1.23mmol) en CHCl_3 (10.0ml) a 50°C durante 24h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (94mg, 0.21mmol, 52.0%). δH (CDCl_3 , 300K) 7.79 (2H, d J 8.4 Hz), 7.69 (2H, d J 8.3 Hz), 7.56 (1H, s br), 7.49 (1H, d J 7.6 Hz), 7.42 (1H, t J 7.6 Hz), 7.38 (1H, d J 7.5 Hz), 5.87 (1H, s br), 3.68 (3H, s), 3.58 (2H, s), 2.96 (4H, t J 4.8Hz), 2.51 (4H, s br), 2.10 (3H, s), 1.62 (3H, s). m/z (ES^+ , 70V) 440.1 (MH^+).

Ejemplo DDD86318

- 10 Ácido 3'-Pirrolidin-1-ilmetil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

- 15 Preparado a partir del aldehído del intermediario 14 (80mg, 0.23mmol), pirrolidina (57.0 μl , 49mg, 0.069mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (146mg, 0.069mmol) en CHCl_3 (5.0 ml) a 50°C durante 24h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (85mg, 0.20mmol, 87%). δH (CDCl_3 , 300K) 7.78 (2H, d J 8.4Hz), 7.71 (2H, d J 8.3Hz), 7.51 (2H, s br), 7.43 (2H, d J 6.6Hz), 5.76 (1H, s), 3.77 (2H, s br), 3.68 (3H, s), 2.64 (4h, s br), 2.08 (3H, s), 1.86 (4H, s br), 1.64 (3H, s). m/z (ES^+ , 70V) 425.1 (MH^+).

Ejemplo DDD86467

2,6-Dicloro-N-(5-isobutil-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 20 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 23B (115mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (80mg, 0.28mmol), fosfato tribásico de potasio (60mg, 0.28mmol), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.4ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (50mg, 0.09mmol, 37%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.20, (1H, d, J 5.3Hz), 8.07 (2H, s), 7.16 (1 H, s), 7.03 (1 H, d, J 5.3 Hz), 3.59 (3H, s), 3.52 (4H, m), 2.80 (4H, m), 2.21 (2H, d J 7.5Hz), 1.98 (1H, m), 1.77 (3H, s), 0.75 (6H, d J 6.6Hz). m/z (ES^+ , 70V) 537.2 (MH^+).

- 25 Ejemplo DDD86468

2,6-Dicloro-N-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 30 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 7 (100mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (87mg, 0.30mmol), fosfato tribásico de potasio (72mg, 0.34mmol), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.4ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (12mg, 0.025mmol, 10%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.20, (1H, d J 5.3Hz), 7.94 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.08 (1 H, d J 5.3 Hz), 3.65 (4H, m), 2.97 (4H, m), 1.96 (3H, s), 1.91 (3H, s). m/z (ES^+ , 70V) 482.1 (MH^+).

Ejemplo DDD86469

2,6-Dicloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilo)-prop-1-inil]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 35 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 2 (355mg, 0.86mmol), 1-metil-4-prop-2-inil-piperazina (142mg, 1.03mmol), CuI (8.2mg, 0.043mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50mg, 0.043mmol), in DMF (3.0ml) y NEt_3 (2.0ml) de acuerdo con el método del intermediario 36, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (150mg, 0.32mmol, 37%). δH (CDCl_3 , 300K) 7.47 (2H, s), 6.58 (1 H, s), 3.67 (3H, s), 3.56 (2H, s), 2.67 (4H, s br), 2.51 (4H, s br), 2.32 (3H, s br), 2.13 (3H, s), 1.78 (3H, s). m/z (ES^+ , 70V) 470.1 (MH^+).

- 40 Ejemplo DDD86470

2,6-Dicloro-N-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir del éster borónico del Intermediario 35 (184mg, 0.4mmol), 4-(3-bromofenilo)piperidina clorhidrato, (133mg, 0.48mmol), fosfato tribásico de potasio (144mg, 0.68mmol), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (48mg, 0.042mmol) en DMF (3.2ml) y agua (0.8ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el

compuesto del título en forma de un sólido amarillo (20mg, 0.040mmol, 16%). δ H (CDCl₃, 300K) 7.63 (2H, s), 7.41 (3H, m), 7.33 (1H, d J 6.6 Hz), 3.68 (3H, s), 3.23 (2H, d J 12.0 Hz), 2.78 (2H, dt J 12.1Hz 2.1Hz), 2.71 (1H, tt J 12.1Hz 3.6Hz), 2.18 (3H, s), 1.88 (2H, d J 12.6Hz), 1.73 (3H, s), 1.70 (2H, qd J 12.5Hz 3.8Hz). m/z (ES⁺, 70V) 493.1 (MH⁺).

5 Ejemplo DDD86471

N-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 28 (83mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (80mg, 0.28mmol), fosfato tribásico de potasio (60mg, 0.28mmol), y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.6ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (48mg, 0.12mmol, 47%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 8.20 (1 H, d J 5.2Hz), 7.95 (2H, d J 8.3Hz), 7.74 (2H, d J 8.3Hz), 7.41 (1H, s), 7.08 (1H, s), 6.97 (1H, d J 5.2Hz), 3.65 (3H, s), 3.50 (4H, m), 2.80 (4H, m), 1.70 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 413.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD86474

N-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-bencenosulfonamida

15 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 30 (79mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (80mg, 0.28mmol), fosfato tribásico de potasio (60mg, 0.28mmol), y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.6ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (46mg, 0.12mmol, 47%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 8.19 (1 H, d J 5.2Hz), 7.93 (2H, d J 8.4Hz), 7.78 (2H, d J 8.4Hz), 7.49 (1 H, s), 7.06 (2H, s), 6.95 (1 H, d J 5.2Hz), 3.71 (3H, s), 3.49 (4H, m), 2.79 (4H, m). m/z (ES⁺, 70V) 399.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD86475

2,6-Dicloro-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-bencenosulfonamida

25 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 29 (100mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (80mg, 0.28mmol), fosfato tribásico de potasio (60mg, 0.28mmol), y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.6ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14mg, 0.03mmol, 12%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 8.16 (1 H, d J 5.2Hz), 7.97 (2H, s), 7.41 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.00 (1H, d J 5.2Hz), 3.60 (3H, s), 3.50 (4H, m), 2.77 (4H, m), 1.84 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 481.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD86478

30 2,6-Dicloro-N-(1-metil-1 H-pirazol-4-ilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-bencenosulfonamida

35 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 31 (96mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (80mg, 0.28mmol), fosfato tribásico de potasio (60mg, 0.28mmol), y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.6ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (87mg, 0.19mmol, 74%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 8.19 (1H, d J 5.2Hz), 7.99 (2H, s), 7.49 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.02 (1H, d J 5.2Hz), 3.70 (3H, s), 3.54 (4H, m), 2.83 (4H, m). m/z (ES⁺, 70V) 467.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD86479

Ácido 3,5-Dicloro-3'-piperazin-1-il-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

40 Preparado a partir del éster borónico del Intermediario 35 (115mg, 0.25mmol), 1-(3-bromofenilo)piperazina (72mg, 0.48mmol), fosfato tribásico de potasio (72mg, 0.34mmol), y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.4ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (21 mg, 0.042mmol, 17%). δ H (CDCl₃, 300K) 7.67 (2H, s), 7.39 (1H, t J 7.8Hz), 7.04 (3H, m), 3.70 (3H, s), 3.25 (4H, m), 3.09 (4H, m), 2.19 (3H, s), 1.81 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 494.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD86480

2,6-Dicloro-N-(2-metil-piridin-3-ilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 9 (100mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (87mg, 0.30mmol), fosfato tribásico de potasio (180mg, 0.85mmol), y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.6ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido color bronce (37mg, 0.077mmol, 31%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.18 (1 H, d J 5.3Hz), 7.78 (2H, s), 7.64 (1H, d J 4.5Hz), 7.31 (1H, d J 7.7Hz), 7.15 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.02 (1H, d J 4.7Hz), 6.79 (1H, dd J 8.1 Hz 4.6Hz), 3.70 (4H, m), 3.05 (4H, m), 2.29 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 478.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD86481

10 2,6-Dicloro-N-(3-isobutil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 23A (115mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (80mg, 0.28mmol), fosfato tribásico de potasio (60mg, 0.28mmol), y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.4ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (73mg, 0.14mmol, 54%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.20, (1 H, d J 5.2Hz), 8.06 (2H, s), 7.15 (1 H, s), 7.02 (1 H, d J 5.2 Hz), 3.60 (3H, s), 3.52 (4H, m), 2.80 (4H, m), 1.98 (3H, s), 1.92 (2H, d J 7.3Hz), 1.70 (1H, m), 0.70 (6H, d J 6.6Hz). m/z (ES⁺, 70V) 537.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD87748

(34-[2-(3-Metil-piperazin-1-ilo)-piridin-4-il]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir del compuesto del Intermediario 11 (250mg, 0.66mmol) y 2-metil piperazina (500mg, 5.0mmol) en EtOH (0.75ml) de acuerdo con el Método de DDD86213 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (157mg, 0.36mmol, 55%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.21 (1H, s), 8.23 (1H, d J 5.2Hz), 8.01 (2H, d J 8.4Hz), 7.74 (2H, d J 8.4Hz), 7.13 (1H, s), 7.00 (1H, d J 5.2Hz), 4.28 (2H, t J 13.3Hz), 3.60 (3H, s), 3.00 (1H, d J 9.6Hz), 2.80-2.68 (3H, m), 2.39 (1 H, t J 11.3Hz), 1.88 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.08 (3H, d J 6.2Hz). m/z (ES⁺, 70V) 441.2 (MH⁺).

25 Ejemplo DDD87749

4-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir del compuesto del Intermediario 11 (250mg, 0.66mmol) y piperidina (500mg, 5.7mmol) en EtOH (0.75ml) de acuerdo con el Método de DDD86213 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (189mg, 0.44mmol, 67%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.20 (1H, s), 8.19 (1H, d J 5.2Hz), 7.96 (2H, d J 8.4Hz), 7.74 (2H, d J 8.4Hz), 7.13 (1H, s), 6.96 (1H, d J 5.2Hz), 3.68-3.62 (4H, m), 3.61 (3H, s), 1.87 (3H, s), 1.70-1.55 (6H, M), 1.63 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 426.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD87751

Ácido 3'-(2-Hidroxi-etilo)-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 1 (1.0g, 2.91 mmol), 3-hidroxietilfenilo ácido borónico (579mg, 3.49mmol), fosfato tribásico de potasio (740mg, 3.49mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (119mg, 0.146mmol) y agua (2.0ml) en DMF libre de oxígeno (10.0ml) a 130°C durante 1h de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (500mg, 1.30mmol, 45%). δH (CDCl₃, 300K) 7.78 (2H, d J 8.3Hz), 7.68 (2H, d J 8.4Hz), 7.49-7.47 (2H, m), 7.43 (1 H, t J 8.4Hz), 7.30 (1H, d J 7.4Hz), 5.79 (1 H, s br), 3.93 (2H, q J 6.3Hz), 3.68 (3H, s), 2.96 (3H, t J 6.5Hz), 2.09 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.44 (1 H, t J 5.8Hz). m/z (ES⁺, 70V) 386.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD87753

Ácido 3'-[2-(4-Metil-piperazin-1-ilo)-etil]-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

El compuesto del ejemplo DDD87751 (400mg, 1.04mmol) y trietilamina (218μl, 158mg, 1.56mmol) en DCM (3.0ml) a temperatura ambiente fue tratado gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (97μl, 143mg, 1.25mmol) y la reacción fue agitada durante 21 horas. La mezcla fue entonces diluida con DCM (40.0ml) y la

45

- 5 capa orgánica fue lavada con H₂O (2 x 10 ml), secada sobre MgSO₄ y concentrada *in vacuo* para producir el intermediario de metanosulfonato crudo en forma de un sólido blancuzco (460mg, 0.99mmol, 95%). δH (CDCl₃, 300K) 7.81 (2H, d J 8.6Hz), 7.67 (2H, d J 8.6Hz), 7.52-7.42 (3H, m), 7.33-7.26 (1H, m), 5.76 (1H, s br), 4.48 (2H, t J 6.9Hz), 3.69 (3H, s), 3.15 (2H, t J 6.5Hz), 2.92 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.55 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 464.1 (MH⁺).
- 10 Una mezcla del metanosulfonato anterior (150mg, 0.32mmol), carbonato sodio (102mg, 0.96mmol) y N-metil piperazina (106μl, 96mg, 0.96mmol) en CH₃CN (2.0ml) fue calentada en un microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla cruda fue filtrada entonces a través de una columna SCX-2 la cual fue lavada con DCM:MeOH (10:1, 20.0ml), seguida por elución con NH₃ 7M en MeOH (20.0 ml). La fracción eluída fue concentrada *in vacuo* y sometida a cromatografía (4-10% MeOH:DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (90mg, 0.21mmol, 50%). δH (CDCl₃, 300K) 7.78 (2H, d J 8.5Hz), 7.67 (2H, d J 8.5Hz), 7.49-7.47 (2H, m), 7.45-7.43 (2H, m), 7.40 (1 H, t J 7.40Hz), 7.28 (1 H, s br), 5.79 (1 H, s br), 3.68 (3H, s), 2.89 (2H, t J 7.7Hz), 2.66 (2H, t J 8.4Hz), 2.65-2.32 (4H, m), 2.33 (3H, s br), 2.09 (3H, s), 1.60 (7H, s br). m/z (ES⁺, 70V) 468.2 (MH⁺).
- 15 Ejemplo DDD87754
- Ácido 3'-(3-Fenil-piperazin-1-ilmetilo)-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida
- 20 Preparado a partir del aldehído del intermediario 14 (200mg, 0.54mmol), 2-fenilpiperazina (262mg, 1.62mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (343mg, 1.62mmol) en CHCl₃ (12.0ml) a 50°C durante 24h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (200mg, 0.39mmol, 72%). δH (CDCl₃, 300K) 7.78 (2H, d J 8.5Hz), 7.69 (2H, d J 8.5Hz), 7.58 (1 H, s br), 7.49 (1 H, d J 7.4Hz), 7.42 (2H, t J 7.5Hz), 7.38 (2H, dd J 1.5Hz 7.3Hz), 7.31 (2H, t J 7.1 Hz) 7.27 (1 H, t J 1.3Hz), 5.80 (1 H, s br), 3.93 (1 H, dd J 2.3Hz 10.0Hz), 3.69 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.14-3.08 (2H, m), 2.94 (1 H, d J 10.6Hz), 2.89 (1H, d J 11.1Hz), 2.42 (1H, s br), 2.28 (1H, dt 3.5Hz 7.4Hz), 2.16 (1H, tJ 10.7Hz), 2.09 (3H, s), 1.61 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 515.2 (MH⁺).
- 25 Ejemplo DDD87755
- N-(3-Hidroxi-propilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida
- 30 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 21 (300mg, 0.7mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (216mg, 0.7mmol), fosfato tribásico de potasio (158mg, 0.7mmol), Pd(PPh₃)₄ (50mg, 0.04mmol) y agua (1.0ml) en DMF libre de oxígeno (5.0ml) a 130°C durante 1h, de acuerdo con el método del intermediario 11 excepto con el uso de Pd(PPh₃)₄ como catalizador de la reacción, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (100mg, 0.2mmol, 26%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.36 (2H, s br), 8.26 (1H, d J 5.6Hz), 8.08 (2H, d J 8.4Hz), 7.81 (2H, d J 8.4Hz), 7.43 (1 H, s), 7.23 (1 H, d J 5.6Hz), 3.99-3.92 (4H, m), 3.68-3.63 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.46-3.41 (3H, m), 3.27-3.21 (4H, m), 1.89 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.58-1.52 (2H, m), m/z (ES⁺, 70V) 485.2 (MH⁺).
- 35 Ejemplo DDD87756
- 4-[2-(3-Fenil-piperazin-1-ilo)-piridin-4-il]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida
- 40 Preparado a partir del compuesto del Intermediario 11 (250mg, 0.66mmol) y 2-fenilo piperazina (500mg, 3.1mmol) en EtOH (0.75ml) de acuerdo con el Método de DDD86213 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (182mg, 0.36mmol, 55%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.24 (1H, s br), 8.25 (1H, d J 5.2Hz), 8.01 (2H, d J 8.4Hz), 7.73 (2H, d J 8.4Hz), 7.54 (2H, d J 7.4Hz), 7.41 (2H, t J 7.35Hz), 7.34 (1H, t J 7.35Hz), 7.18 (1H, s), 7.03 (1H, d J 5.3Hz), 4.42-4.39 (3H, m), 3.81-3.78 1H, m), 3.60 (3H, s), 3.14 (1H, d J 8.8Hz), 2.93-2.89 (3H, m), 2.70 (1 H, t J 11.8Hz), 1.87 (3H, s), 1.63 (3H, s), m/z (ES⁺, 70V) 503.1 (MH⁺).
- Ejemplo DDD87758
- Ácido 2'-Dietilaminometil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida
- 45 Preparado a partir del aldehído del intermediario 17 (150mg, 0.41 mmol), dietilamina (127μl 90mg, 1.23mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (261 mg, 1.23mmol) en CHCl₃ (10.0ml) a 50°C durante 24h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (106mg, 0.25mmol, 62%). δH (CDCl₃, 300K) 7.76 (2H, d J 8.2Hz), 7.63 (1H, s br), 7.47 (2H, d J 8.4Hz), 7.38 (1H, t J

7.0Hz), 7.31 (1H, t J 7.1 Hz), 7.15 (1H, d J 7.7Hz), 5.79 (1H, s br), 3.69 (3H, s), 3.41 (2H, m), 2.40 (4H, d J 5.6Hz), 2.13 (3H, s), 1.63 (3H, s), 0.90 (6H, t J 6.5Hz). m/z (ES⁺, 70V) 427.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD87759

Ácido 2'-Pirrolidin-1-ilmetil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

- 5 Preparado a partir del aldehído del intermediario 17 (150mg, 0.41 mmol), pirrolidina (101µl, 87mg, 1.23mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (261 mg, 1.23mmol) en CHCl₃ (10.0ml) a 50°C durante 24h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (166mg, 0.39mmol, 95%). δH (CDCl₃, 300K) 7.78 (2H, d J 8.2Hz), 7.54 (3H, d J 7.3Hz), 7.41 (1 H, d J 5.9Hz), 7.35 (1H, m), 7.21 (1 H, d J 7.5Hz), 5.81 (1 H, s br), 3.69 (3H, s), 3.55 (2H, s br), 2.45 (4H, s br), 2.13 (3H, s br), 1.76 (4H, s br), 1.62 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 454.1 (MH⁺).
- 10

Ejemplo DDD87761

4-[2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-ilo)-piridin-4-il]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 15 Preparado a partir del compuesto del Intermediario 11 (250mg, 0.66mmol) y 2,6-dimetilpiperazina (>95% isómero syn, 500mg, 4.38mmol) en EtOH (0.75ml) de acuerdo con el Método de DDD86213 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (211mg, 0.46mmol, 70%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.22 (1H, s), 8.18 (1H, d J 4.0Hz), 7.97 (2H, d J 7.7Hz), 7.70 (2H, d J 7.7Hz), 7.10 (1H, s), 6.95 (1 H, s), 4.30 (2H, d J 11.8Hz), 3.56 (3H, s), 2.76 (2H, s br), 2.26 (2H, t J 11.3Hz), 1.84 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.04 (6H, d J 4.8Hz). m/z (ES⁺, 70V) 455.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD87763

- 20 N-Metil-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 25 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 18 (250mg, 0.7mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (202mg, 0.7mmol), fosfato tribásico de potasio (148mg, 0.7mmol), Pd(PPh₃)₄ (50mg, 0.04mmol) y agua (1.0ml) en DMF libre de oxígeno (5.0ml) a 130°C durante 1 h, de acuerdo con el método del intermediario 11 excepto con el uso de Pd(PPh₃)₄ como catalizador de la reacción, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (148mg, 0.3mmol, 48%). δH (CDCl₃, 300K) 8.28 (1H, d, J 3.8Hz), 7.79 (2H, d, J 7.2Hz), 7.71 (2H, d, J 7.2Hz), 6.82 (1H, d, J 3.8Hz), 6.79 (1H, s), 3.69 (3H, s), 3.57-3.61 (4H, m), 3.21 (3H, s), 2.99-3.04 (4H, m), 2.13 (3H, s), 1.55 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 441.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD87764

Ácido 2'-(4-Metil-piperazin-1-ilmetilo)-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

- 30 Preparado a partir del aldehído del intermediario 17 (150mg, 0.41mmol), N-metilpiperazina (136µl, 123mg, 1.23mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (261 mg, 1.23mmol) en CHCl₃ (10.0ml) a 50°C durante 24h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (150mg, 0.33mmol, 81%). δH (CDCl₃, 300K) 7.75 (2H, d J 8.4Hz), 7.58 (2H, d J 8.3Hz), 7.45 (1H, d J 5.9Hz), 7.39-7.33 (2H, m), 7.22 (1H, dd J 1.6Hz 7.3Hz), 5.79 (1H, s br), 3.69 (3H, s), 3.33 (2H, s), 2.42 (4H, s br), 2.31 (3H, s br), 2.11 (3H, s), 1.98 (4H, s br), 1.64 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 454.1 (MH⁺).
- 35

Ejemplo DDD87765

Ácido 3'-(Bencilamino-metilo)-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

- 40 Preparado a partir del aldehído del intermediario 14 (200mg, 0.54mmol), bencilamina (176µl, 173mg, 1.62mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (343mg, 1.62mmol) en CHCl₃ (12.0ml) a 50°C durante 24h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (105mg, 0.23mmol, 42%). δH (CDCl₃, 300K) 7.78 (2H, d J 8.4Hz), 7.69 (2H, d J 8.4Hz), 7.60 (1H, s br), 7.50 (1H, d J 7.5Hz), 7.44 (1H, t J 7.5Hz), 7.40 (1H, d J 7.6Hz), 7.35 (4H, d J 4.8Hz), 7.29-7.28 (1H, m), 5.85 (1H, s br), 3.90 (2H, s br), 3.86 (2H, s br), 3.68 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.62 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 461.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD87767

4-(2-[1,4]Diazepan-1-il-piridin-4-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- Preparado por calentamiento del compuesto del Intermediario 11 (250mg, 0.66mmol) y homopiperazina (500mg, 5.0mmol) en EtOH (1.0ml) a 155°C durante 2h, de acuerdo con el Método de DDD86213 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (207mg, 0.47mmol, 71%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.20 (1H, d J 5.8Hz), 7.99 (2H, d J 8.5Hz), 7.75 (2H, d J 8.5Hz), 6.90 (1 H, s), 6.89 (1 H, d J 5.8Hz), 3.80 (2H, t J 6.1 Hz), 3.75 (2H, t J 5.8Hz), 2.92 (2H, t J 5.2Hz), 2.72 (2H, t J 5.6Hz), 1.88 (3H, s), 1.83 (2H, p J 5.6Hz), 1.63 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 441.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD87768

Ácido 3'-Piperidin-4-il-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

- Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 32 (500mg, 1.28mmol), 4-(3-bromofenilo)piperidina clorhidrato, (425mg, 1.54mmol), fosfato tribásico de potasio (652mg, 3.0mmol), y Pd(dppf)Cl₂.DCM (100mg, 0.12mmol) en DMF (3.0ml) y agua (0.75ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (350mg, 0.82mmol, 64%). δH (D-6 DMSO, 300K) 7.90 (2H, d J 8.4Hz), 7.71 (2H, d 8.4Hz), 7.61 (1 H, s), 7.58 (1 H, d J 7.9Hz), 7.46 (1 H, t J 7.7Hz), 7.33 (1 H, d J 7.7Hz), 3.58 (3H, s), 3.10-3.07 (2H, m br), 2.70 (1H, tt J 12.1 Hz 3.3Hz), 2.63 (2H, td 10.8Hz 1.8Hz), 1.85 (3H, s), 1.79-1.73 (2H, m br), 1.63 (3H, s), 1.62 (qd J 12.2Hz 3.8Hz), m/z (ES⁺, 70V) 425.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD87769

2,6-Dicloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilo)-propil]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- El alquino del ejemplo DDD86469 (65mg, 0.14mmol) y paladio al 10% p/p sobre carbón (13mg, 20 % en peso) en MeOH (7.0ml) fue agitado a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla fue filtrada a través de un lecho de celita, la torta del filtro fue lavada con DCM:MeOH (1:1, 2 x 10 ml), los filtrados combinados fueron concentrados *in vacuo* y sometidos a cromatografía (4-10 % MeOH/DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28mg, 0.059mmol, 42%). δH (CDCl₃, 300K) 7.29 (2H, s), 6.58 (1 H, s), 3.66 (3H, s), 2.63 (2H, s br), 2.47 (6H, s), 2.31 (3H, s), 2.16 (3H, s) 1.79 (2H, s br), 1.72 (3H, s), 1.59 (4H, s br), m/z (ES⁺, 70V) 474.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD87993

2,6-Dicloro-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-bencenosulfonamida

- Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 27 (100mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (80mg, 0.28mmol), fosfato tribásico de potasio (60mg, 0.28mmol), y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.6ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (32mg, 0.07mmol, 27%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.20 (1H, d J 5.2Hz), 8.02 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.04 (1H, d J 5.2Hz), 7.02 (1H, s), 3.64 (3H, s), 3.54 (4H, m), 2.82 (4H, m), 2.06 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 481.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD87994

- 35 N-(2-Metil-piridin-3-ilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-bencenosulfonamida

- Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 8 (82mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (80mg, 0.28mmol), fosfato tribásico de potasio (60mg, 0.28mmol), y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.6ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (13mg, 0.03mmol, 13%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.20 (1H, d J 5.3Hz), 8.01 (1 H, d J 4.2Hz), 7.90 (2H, d J 8.3Hz), 7.75 (2H, d J 8.3Hz), 7.36 (1H, dd J 8.1 Hz 1.1 Hz), 7.11 (1 H, s), 7.03 (1 H, dd J 8.0Hz 4.8Hz), 6.99 (1 H, d J 5.2Hz), 3.62 (4H, m), 2.96 (4H, m), 2.21 (3H, s), m/z (ES⁺, 70V) 410.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD87995

N-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 27 (83mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (80mg, 0.28mmol), fosfato tribásico de potasio (60mg, 0.28mmol), y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.6ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (22mg, 0.05mmol, 21%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.21 (1H, d J 5.2Hz), 7.96 (2H, d J 8.4Hz), 7.75 (2H, d 8.4Hz), 7.09 (1 H, s), 6.98 (1 H, d J 5.2Hz), 6.91 (1 H, s), 4.13 (1 H, s br), 3.63 (3H, s), 3.52 (4H, m), 2.82 (4H, m), 1.92 (3H, s), m/z (ES⁺, 70V) 413.2 (MH⁺).

5

Ejemplo DDD87997

2,5-Difluoro-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de Intermediario 4 (200mg, 0.5mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (152mg, 0.5mmol), fosfato tribásico de potasio (112mg, 0.5mmol), Pd(PPh₃)₄ (45mg, 0.04mmol) y agua (0.8ml) en DMF libre de oxígeno (4.0ml) a 130°C durante 1 h, de acuerdo con el método del intermediario 11 excepto con el uso de Pd(PPh₃)₄ como catalizador de la reacción, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (93mg, 0.2mmol, 38%). δH (CDCl₃, 300K) 8.28 (1H, d J 5.1 Hz), 7.52 (1H, dd J 5.7Hz 9.1 Hz), 7.34 (1H, dd J 5.6Hz 9.8Hz), 6.74-6.70 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.59-3.54 (4H, m), 3.03-2.99 (4H, m), 2.18 (3H, s), 1.81 (3H, s), m/z (ES⁺, 70V) 463.2 (MH⁺).

10

15

Ejemplo DDD87999

4-[3-(4-Metil-piperazin-1-ilo)-prop-1-inil]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 1 (526mg, 1.53mmol), 1-metil-4-prop-2-inil-piperazina (253mg, 1.83mmol), CuI (15mg, 0.077mmol) Pd(PPh₃)₄ (89mg, 0.077mmol), in DMF (3.0ml) y NEt₃ (2.0ml) de acuerdo con el método del intermediario 36, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (390mg, 0.97mmol, 64%). δH (CDCl₃, 300K) 7.66 (2H, d J 7.2Hz), 7.47 (2H, d J 7.6Hz), 5.85 (1H, s br), 3.67 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.58 (2H, s), 2.84 (4H, s br), 2.48 (4H, s br), 2.03 (3H, s br), 1.64 (3H, s br), 1.52 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 402.1 (MH⁺).

20

Ejemplo DDD88000

25

Ácido 6-[2-(1-Metil-piperidin-4-ilo)-etilamino]-piridina-3-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 5 (528mg, 1.8mmol) y 2-(1-metilpiperidin-4-ilo)etanamina (500mg, 3.5mmol) de acuerdo con el Método 1 del ejemplo 86213, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (190mg, 0.5mmol, 27%). δH (CDCl₃, 300K) 8.38 (1 H, d, J 2.3Hz), 7.60 (1 H, dd J 2.3Hz 9.0Hz), 6.31 (1 H, d J 9.0H), 5.80 (1 H, s), 4.97 (1 H, bs), 3.68 (3H, s), 3.38-3.32 (2H, m), 2.87-2.81 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.93-1.85 (2H, m), 1.73 (3H, s), 1.74-1.68 (2H, m), 1.63-1.54 (3H, m), 1.31-1.37 (2H, m). m/z (ES⁺, 70V) 407.2 (MH⁺).

30

Ejemplo DDD88002

N-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo)-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 6 (83mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (80mg, 0.28mmol), fosfato tribásico de potasio (60mg, 0.28mmol), y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.4ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido color bronce (11mg, 0.03mmol, 11%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.20, (1H, d J 5.3Hz), 7.99 (2H, d J 8.4Hz), 7.75 (2H, d J 8.4Hz), 7.10 (1H, s), 6.98 (1H, dd J 5.2Hz 1.1 Hz), 3.53 (4H, m), 2.83 (4H, m), 1.93 (3H, m), 1.80 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 482.1 (MH⁺).

35

40

Ejemplo DDD88003

Ácido 3'-Piperidin-4-il-bifenil-4-sulfónico (2-metil-piridin-3-ilo)-amida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 33 (230mg, 0.62mmol), 4-(3-bromofenilo)piperidina sal de clorhidrato, (204mg, 0.74mmol), fosfato tribásico de potasio (313mg, 1.48mmol), y Pd(dppf)Cl₂.DCM (50mg, 0.06mmol) en DMF (3.0ml) y agua (1.0ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (67mg, 0.16mmol, 26%). δH (CDCl₃, 300K) 8.35 (1H, dd J 1.3Hz 4.7Hz), 7.76 (2H, d J 8.5Hz), 7.75 (1H, m), 7.43-7.38 (3H, m), 7.28 (1H, m), 7.15 (1H, dd J 4.7Hz

45

8.0Hz), 3.23-3.18 (2H, m), 2.76 (2H, td J 2.1 Hz 12.1 Hz), 2.68 (1H, tt J 3.6Hz 12.1 Hz), 2.22 (3H, s), 1.89-1.83 (2H, m br), 1.69 (2H, qd J 12.1 Hz 3.9Hz). m/z (ES⁺, 70V) 408.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD88005

Ácido 3'-Dimetilaminometil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

- 5 Preparado a partir del aldehído del intermediario 14 (150mg, 0.41mmol), solución de dimetilamina 2M en THF (615ml, 1.23mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (261 mg, 1.23mmol) en CHCl₃ (10.0ml) a 50°C durante 24h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (146mg, 0.37mmol, 90%). δH (CDCl₃, 300K) 7.78 (2H, d J 6.9Hz), 7.70 (2H, d J 7.5Hz), 7.60 (1 H, s br), 7.49 (1 H, d J 6.8Hz), 7.42 (1H, t J 7.8Hz), 7.36 (1H, d J 6.7Hz), 5.81 (1H, s br), 3.68 (3H, s), 3.59 (2H, s), 10 2.33 (6H, s), 2.08 (3H, s), 1.62 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 399.3 (MH⁺).

Ejemplo DDD88006

Ácido 3'-Imidazol-1-ilmetil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

- 15 Preparado a partir del éster borónico del Intermediario 32 (157mg, 0.38mmol), 1-(3-bromobencilo)-1H-imidazol (114mg, 0.48mmol), fosfato tribásico de potasio (144mg, 0.68mmol), y Pd(PPh₃)₄ (48mg, 0.042mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.4ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (157mg, 0.37mmol, 93%). δH (D-6 DMSO, 300K) 7.84 (3H, m), 7.73-7.60 (4H, m), 7.59 (1H, m), 7.50 (1H, t J 7.7Hz), 7.30 (1H, d J 7.7Hz), 7.27 (1H, s), 6.92 (1H, s), 5.28 (2H, s), 3.56 (3H, s), 1.82 (3H, s), 1.59 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 422.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD88007

- 20 Ácido 3,5-Dicloro-3'-dietilaminometil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 15 (210mg, 0.52mmol), dietilamina (0.25ml), triacetoxiborohidruro de sodio (220mg, 1.04mmol) en cloroformo (3.0ml), de acuerdo con el Método del ejemplo DDD85612, para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (39mg, 0.08mmol, 15%). δH (CDCl₃, 300K) 7.65 (2H, s), 7.53 (1H, s), 7.43-7.37 (3H, m), 6.62 (1 H, s), 3.64 (3H, s), 3.60 (2H, s), 25 2.52 (4H, q J 6.8Hz), 2.14 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.03 (6H, t J 6.8Hz). m/z (ES⁺, 70V) 495.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD88009

Ácido 3,5-Dicloro-3'-pirrolidin-1-ilmetil-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

- 30 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 15 (210mg, 0.52mmol), pirrolidina (0.25ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (220mg, 1.04mmol) en cloroformo (3.0ml), de acuerdo con el Método del ejemplo DDD85612, para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (172mg, 0.35mmol, 67%). δH (CDCl₃, 300K) 7.65 (2H, s), 7.52 (1H, s), 7.45-7.37 (3H, m), 6.72 (1 H, s br), 3.67 (2H, s), 3.64 (3H, s), 2.50 (4H, s br), 2.12 (3H, s), 1.77 (4H, s br), 1.73 (3H, s), m/z (ES⁺, 70V) 493.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD88186

2-Metil-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

- 35 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 20 (90mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (80mg, 0.28mmol), fosfato tribásico de potasio (60mg, 0.28mmol), y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.6ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (47mg, 0.11mmol, 43%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.20 (1H, d J 5.1Hz), 7.84 (1H, s), 7.70 (1H, dd J 8.3Hz 1.5Hz), 7.64 (1H, d J 8.3Hz), 7.10 (1H, s), 6.99 (1H, dd J 5.2Hz 1.2Hz), 3.55 (7H, m), 2.87 (4H, m), 2.65 (3H, s), 1.84 (3H, s), 1.58 (3H, s), m/z (ES⁺, 70V) 441.2 (MH⁺).
- 40

Ejemplo DDD88187

Ácido 5'-(4-Metil-piperazin-1-ilmetilo)-3'-propoxi-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

Preparado a partir del aldehído del intermediario 24 (150mg, 0.35mmol), N-metilpiperazina (0.116ml, 105mg, 1.05mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (223mg, 1.05mmol) en CHCl_3 (10.0ml) a 50°C durante 24h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (143mg, 0.28mmol, 80%). δH (CDCl_3 , 300K) 7.76 (2H, d J 8.4Hz), 7.67 (2H, d J 8.4Hz), 7.13 (1H, s br), 7.00 (1H, s br), 6.95 (1H, s br), 5.74 (1 H, s br), 3.98 (2H, t J 6.6Hz), 3.68 (3H, s), 3.54 (2H, s), 2.49 (4H, s br), 2.30 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.60 (7H, s), 1.07 (3H, t J 7.4Hz). m/z (ES^+ , 70V) 512.2 (MH^+).

Ejemplo DDD88188

2-Fluoro-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 10 (91 mg, 0.25mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (80mg, 0.28mmol), fosfato tribásico de potasio (60mg, 0.28mmol), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30mg, 0.026mmol) en DMF (1.6ml) y agua (0.6ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (25mg, 0.056mmol, 22%). δH (D-6 DMSO, 300K) 8.03 (1H, m), 7.57 (2H, m), 7.46 (1H, d J 7.7Hz), 6.90 (1H, s), 6.81 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.43 (4H, m), 2.78 (4H, m), 1.86 (3H, s), 1.65 (3H, s), m/z (ES^+ , 70V) 445.2 (MH^+).

15 Ejemplo DDD88189

Ácido 3'-Piperidin-4-il-bifenil-4-sulfónico (3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo)-amida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 34 (151 mg, 0.4mmol), 4-(3-bromofenilo)piperidina clorhidrato, (133 mg, 0.48mmol), fosfato tribásico de potasio (144mg, 0.68mmol), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (48mg, 0.042mmol) en DMF (3.2ml) y agua (0.8ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (19mg, 0.046mmol, 12%). δH (D-6 DMSO, 300K) 7.00, (4H, s), 6.76 (1H, s), 6.74 (1 H, d J 7.7 Hz), 6.64 (1 H, t J 6.6Hz), 6.53 (1 H, d J 6.9Hz), 2.46 (2H, d 12.0Hz), 2.05 (3H, m), 1.25 (1 H, s), 1.19 (3H, s), 1.15 (2H, m), 1.10 (3H, s), 0.99 (2H, q, J 12.2Hz). m/z (ES^+ , 70V) 412.2 (MH^+).

Ejemplo DDD88191

25 4-[3-(4-Metil-piperazin-1-ilo)-propil]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir del alquino del ejemplo DDD87999 (345mg, 0.86mmol) y paladio al 10% p/p sobre carbón (70mg, 20 % en peso) en MeOH (40mL) durante 2 h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD00087769 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (170mg, 0.42mmol, 49%). δH (CDCl_3 , 300K) 7.63 (2H, d J 8.3Hz), 7.27-7.26 (2H, m), 5.72 (1H, s br), 3.67 (3H, s), 2.71 (6H, t J 7.4Hz), 2.44 (6H, m), 2.08 (3H, s), 1.85 (2H, s br), 1.53 (6H, s), m/z (ES^+ , 70V) 406.2 (MH^+).

Ejemplo DDD00088193

2,6-Dicloro-N-metil-4-(2-piperazin-1-il-piridin-4-ilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 19 (225mg, 0.5mmol), 2-(1-piperazinilo)piridina-4-ácido borónico pinacol éster (153mg, 0.5mmol), fosfato tribásico de potasio (112mg, 0.5mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg, 0.03mmol) y agua (0.5ml) en DMF libre de oxígeno (3.0ml) a 120°C durante 20min, de acuerdo con el método del intermediario 11, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (173mg, 0.3mmol, 64%). δH (D-6 DMSO, 300K) 9.23 (2H, s br), 8.27 (1H, d J 5.3Hz), 8.15 (2H, s), 7.42 (1H, s), 7.27 (1H, d J 5.3Hz), 3.95-3.89 (4H, m br), 3.60 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.25-3.19 (4H, m br), 1.97 (3H, s), 1.76 (3H, s). m/z (ES^+ , 70V) 509.1 (MH^+).

40 Ejemplo DDD88194

Ácido 3'-Isopropoxi-5'-(4-metil-piperazin-1-ilmetilo)-bifenil-4-sulfónico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

Preparado a partir del aldehído del intermediario 25 (150mg, 0.35mmol), N-metilpiperazina (0.116ml, 105mg, 1.05mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (223mg, 1.05mmol) en CHCl_3 (10.0ml) a 50°C durante 24h de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro

(120mg, 0.23mmol, 67%). δ H (CDCl₃, 300K) 7.76 (2H, d J 6.9 Hz), 7.66 (2H, d J 7.5 Hz), 7.11 (1 H, s br), 6.99 (1 H, s br), 6.94 (1 H, s br), 5.75 (1H, s br), 4.64 (1H, s br), 3.68 (3H, s), 3.54 (2H, s), 2.49 (4H, s), 2.31 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.66 (4H, m), 1.61 (3H, s), 1.37 (6H, d J 5.0Hz). m/z (ES⁺, 70V) 512.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD88195

5 Ácido 3'-Dietilaminometil-bifenil-4-sulfónico metil-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 22 (85mg, 0.2mmol), dietilamina (49mg, 0.7mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (141 mg, 0.7mmol) en CHCl₃ (4ml), de acuerdo con el Método del ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (19mg, 0.043mmol, 22%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 9.91 (1 H, s br), 8.06 (1 H, s), 8.00 (2H, d J 8.5Hz), 7.89-7.86 (1 H, m), 7.81 (2H, d J 8.5Hz), 7.66-7.61 (2H, m), 4.41 (2H, d J 5.6Hz), 3.62 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.17-3.08 (3H, m), 1.92 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.28 (6H, t J 7.3Hz). m/z (ES⁺, 70V) 441.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD88196

Ácido 3'-(4-Metil-piperazin-1-ilmetilo)-bifenil-4-sulfónico metil-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amida

15 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 22 (85mg, 0.2mmol), N-metilpiperizina (67mg, 0.7mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (141mg, 0.7mmol) en CHCl₃ (4ml), de acuerdo con el Método del Ejemplo DDD86212 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (65mg, 0.14mmol, 69%). δ H (D-6 DMSO, 300K) 8.13 (1H, s br), 8.02 (2H, d J 7.4Hz), 7.89-7.84 (1H, m br), 7.79 (2H, d J 7.4Hz), 7.69 (1H, s br), 7.62 (1H, s br), 4.57-4.34 (2H, m br), 3.62 (3H, s), 3.74-3.56 (4H, m br), 3.52-3.27 (4H, m br), 3.16 (3H, s), 2.83 (3H, s br), 1.91 (3H, s), 1.60 (3H, s), m/z (ES⁺, 70V) 468.2 (MH⁺).

20 Ejemplo DDD86469

2,6-Dicloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilo)-prop-1-inil]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)-bencenosulfonamida

25 Preparado a partir de la sulfonamida del intermediario 19 (1.3g, 3.06mmol), 4-(propin-3-ilo)-1-metilo piperazina (1.05g, 7.61 mmol), CuI (50mg, 0.26mmol) Pd(PPh₃)₄ (100mg, 0.08mmol), in DMF (15ml) y NEt₃ (8ml) de acuerdo con el método del intermediario 36, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1.25g, 2.66mmol, 87%). δ H (CDCl₃, 300K) 7.43 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.54 (2H, s), 3.40 (3H, s), 2.73-2.60 (4H, s br), 2.59-2.42 (4H, s br), 2.32 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.83 (3H, s). m/z (ES⁺, 70V) 470.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD99837

N-(3-isobutil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-4-(3-(1-metilpiperidin-4-ilo)propilo)bencenosulfonamida

30 Preparado a partir de 4-allil-1-metilpiperidina (2.18g, 15.6mmol) y el compuesto del Intermediario 41 (2.0g, 5.2mmol) de acuerdo con el Método del compuesto DDD100096 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (1.84g, 4.12mmol, 79%). δ H (CDCl₃, 300K), 7.55 (2H, d J 7.9Hz), 7.19 (2H, d J 7.9Hz), 5.80 (1H, br s), 3.61 (3H, s), 2.76 (2H, m), 2.58 (2H, t J 7.7Hz), 2.19 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.80 (3H, m), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.22-1.11 (4H, m), 0.64 (6H, d J 6.25Hz). m/z (ES⁺, 70V) 446.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD100096

35 Sal de clorhidrato 2,6-Dicloro-N-(difluorometilo)-4-(3-(piperidin-4-ilo)propilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)bencenosulfonamida

Procedimiento prototípico para acoplamiento de un bromuro de arilo con un trialkilborano derivado de 9BBN bajo condiciones de Suzuki-Miyaura.

40 Una solución de tert-butilo 4-allilpiperidina-1-carboxilato (293mg, 1.29mmol, preparada de acuerdo con los métodos citados por Billote, S. Synlett., 1998, 4, 379-380) en 1.0ml de THF, bajo argón a temperatura ambiente, fue tratada gota a gota con 9-BBN (0.5M en THF, 2.6ml, 1.3mmol). La reacción fue calentada entonces en un microondas durante 30 minutos a 90°C. La solución resultante fue transferida entonces a través de una cánula a una mezcla en agitación del compuesto del intermediario 40 (300mg, 0.645mmol) y fosfato de potasio (272mg, 1.28mmol) en DMF (2.5ml) y agua (0.75ml) bajo argón. Después de burbujear argón a través de la reacción durante 5 minutos a temperatura ambiente se agregó Pd(PPh₃)₄ (20mg) se selló

el recipiente de reacción y luego se calentó en un microondas a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue concentrada entonces *in vacuo*, diluida con DCM (50ml) y solución acuosa de amoníaco (50ml), se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (2 x 25ml), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. La cromatografía (SiO₂, 4:6 EtOAc:hexanos) dio tert-butilo 4-(3-(3,5-dicloro-4-(N-(difluorometilo)-N-(1,3,5-trimetil-1Hpirazol-4-ilo)sulfamoilo)fenilo)propilo)piperidina-1-carboxilato en forma de una goma incolora. El compuesto antes citado en DCM (10ml) fue tratado con ácido trifluoroacético (1ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró *in vacuo*. La goma residual fue diluida con DCM (25ml) y amoníaco acuoso (25ml), la fase orgánica fue separada, secada (MgSO₄) y concentrada. La dilución con DCM (10ml), tratamiento con HCl (1 M en dietil éter, 2ml) seguida por filtración bajo una corriente de argón dio el compuesto del título en forma de un polvo blanco higroscópico (210mg, 0.385mmol, 60%). δH (D₂O, 300K) 7.29 (1H, t J 60.0Hz), 7.22 (2H, s), 3.40 (3H, s), 3.13 (2H, d J 13.2Hz), 2.68 (2H, t J 11.7Hz), 2.36 (2H, s br), 1.66 (3H, s), 1.61-0.95 (9H, complejo), 1.46 (3H, s), m/z (ES⁺, 70V) 509.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD100097

15 2,6-dicloro-N-(difluorometilo)-4-(3-(1-metilpiperidin-4-ilo)propilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)bencenosulfonamida

Preparado a partir de 4-allil-1-metilpiperidina (776mg, 5.54mmol) y el compuesto del Intermediario 40 (2.5g, 5.4mmol) de acuerdo con el Método del compuesto DDD100096 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (2.41g, 4.6mmol, 85%), δH (D-6 DMSO 300K) 7.36 (1H, t J 59.6Hz), 7.58 (2H, s), 3.64 (3H, s), 3.35 (2H, dm), 3.2-3.0 (1H, m br), 2.86 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.66 (2H, t J 7.5Hz), 1.88 (3H, s), 1.83 (3H, m), 1.66 (3H, s), 1.65-1.57 (2H, m), 1.50-1.39 (2H, m), 1.24-1.17 (2H, m), m/z (ES⁺, 70V) 523.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD100144

2,6-dicloro-N-(difluorometilo)-4-(4-(1-metilpiperidin-4-ilo)butilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)bencenosulfonamida

25 Preparado a partir de 4-(but-3-enilo)-1-metilpiperidina (320mg, 2.14mmol) y el compuesto del Intermediario 40 (500mg, 1.08mmol) de acuerdo con el Método del compuesto DDD100096 para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (197mg, 34%), δH (D-6 DMSO 500K) 10.06 (1 H, bs); 7.69 (1 H, t, J 60Hz); 7.61 (2H, s); 3.64 (3H, s); 3.36 (2H, m); 2.80 (5H, m); 2.65 (2H, m); 1.88 (3H, s); 1.79 (2H, m); 1.59 (3H, s); 1.57 (2H, m); 1.32 (7H, m), m/z (ES⁺, 70V) 537.2 (MH⁺).

Ejemplo DDD100153

30 2,6-dicloro-4-(3-(1-metilpiperidin-4-ilo)propilo)-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)bencenosulfonamida

35 Preparado a partir de 4-allil-1-metilpiperidina (448mg, 3.2mmol) y el compuesto del Intermediario 47 (790mg, 1.6mmol) de acuerdo con el Método de DDD100096 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (784mg, 1.41 mmol, 88%). δH (CDCl₃, 300K) 7.20 (2H, s), 4.87-4.73 (1H, m), 3.94-3.67 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.29 (2H, brd, J = 7.3 Hz), 2.63-2.52 (5H, m), 2.40 (2H, brs), 2.18 (3H, s), 1.79 (4H, brd, J = 13.5 Hz), 1.61 (3H, s), 1.56 (1H, brs), 1.34-1.29 (4H, m), m/z (ES⁺, 70V) 555.1 (MH⁺).

Ejemplo DDD100798

Clorhidrato de N-(3-isobutil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilo)bencenosulfonamida

40 Preparada a partir del éster borónico del Intermediario 42 (321mg, 0.71mmol), 8-Bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepine (160mg, 0.71mmol, preparada de acuerdo con los métodos citados por H. Stark et al, ChemBioChem, 2004, 5, 508-518 y G.L. Grunewald et al, Bioorg. Med. Chem., 9, 2001, 1957-1965), fosfato tribásico de potasio (150mg, 0.71 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) en DMF (5ml) y agua (1.5ml), de acuerdo con el método del intermediario 11, dilución con DCM (10ml), tratamiento con HCl (1 M en dietil éter, 2ml) seguido por evaporación, trituración con éter y filtración bajo una corriente de argón dio el compuesto del título en forma de un polvo higroscópico blanco (300mg, 0.61 mmol, 87%). δH (D-6 DMSO, 500K) 9.15 (1 H, s), 9.04 (1 H, bs), 7.87 (2H, d J 8.6Hz), 7.85 (1H, d J 1.9 Hz), 7.72 (2H, d J 8.6Hz), 7.68 (1H, dd J 7.9Hz 1.9Hz), 7.41 (1H, d J 7.9Hz), 4.41 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.37 (2H, m), 3.04 (2H, m), 1.90 (4H, m), 1.77 (3H, s), 1.72 (1 H, m), 1.70 (6H, d J 6.6Hz). m/z (ES⁺, 70V) 453.3 (MH⁺).

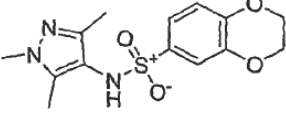
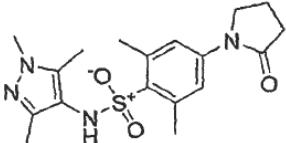
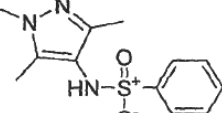
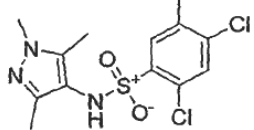
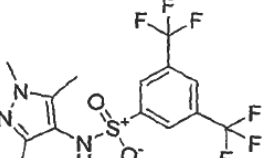
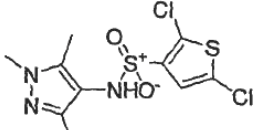
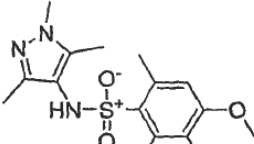
Ejemplo100868

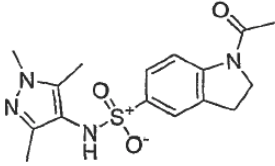
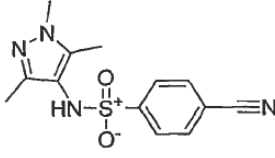
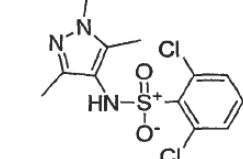
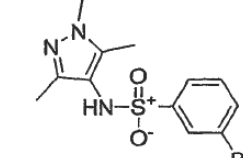
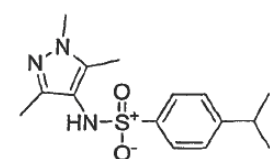
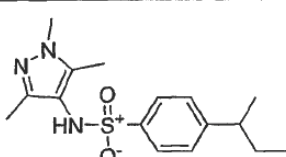
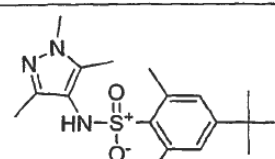
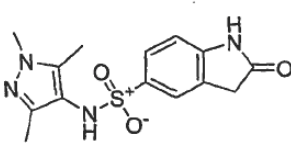
Clorhidrato de N-(3-isobutil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-4-(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilo)benzenosulfonamida.

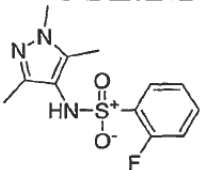
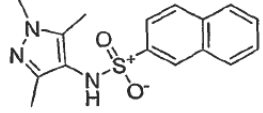
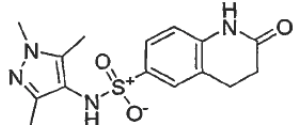
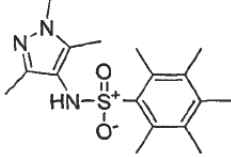
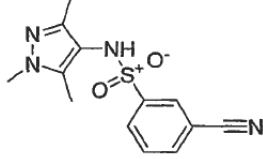
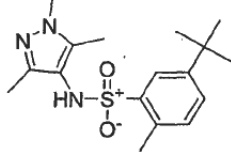
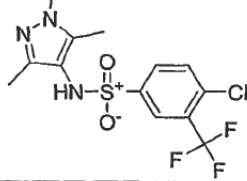
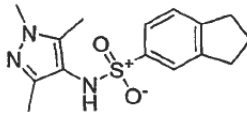
- 5 La amina del ejemplo DDD100798 (150mg, 0.31 mmol) fue tomada en ácido fórmico (10ml) y se agregó paraformaldehído (92mg, 3.10mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 85°C durante 18 horas luego se dejó enfriar y se concentró hasta sequedad. El residuo fue basificado con solución acuosa de amoniacó (20ml), se extrajo con DCM (20ml) y las fases orgánicas fueron concentradas *in vacuo* para dar una goma la cual fue sometida a cromatografía (SiO₂, 94:5:1 DCM: MeOH: solución acuosa saturada de amoniacó). La dilución con DCM (10ml), tratamiento con HCl (1 M en dietil éter, 2ml) seguido por evaporación, trituración con éter y filtración bajo una corriente de argón dio el compuesto del título en forma de un polvo higroscópico
- 10 blanco (60mg, 0.12mmol, 39%). δH (D₂O, 500K) 7.81 (2H, m), 7.77 (2H, m), 7.68 (2H, m), 7.42 (1 H, m), 4.56 (1 H, m), 3.71 (1 H, m), 3.69 (3H, s), 3.51 (1 H, m), 3.08 (2H, m), 2.88 (3H, bs), 2.15 (1 H, m), 1.98 (3H, s), 1.95 (1 H, m), 1.89 (2H, m), 1.64 (1H, m), 0.67 (6H, d J 6.7Hz). m/z (ES⁺, 70V) 467.3 (MH⁺).

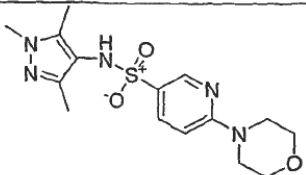
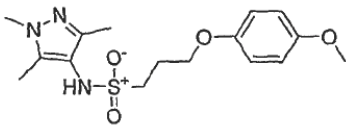
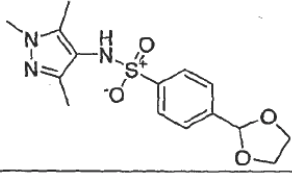
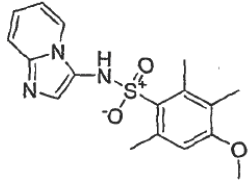
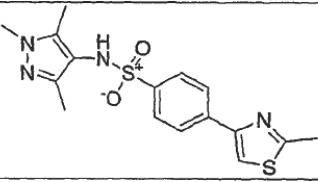
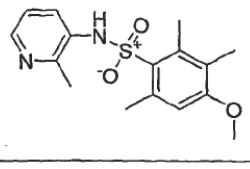
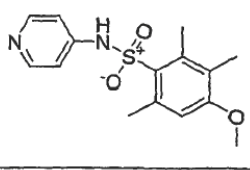
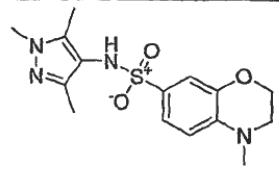
Datos biológicos.

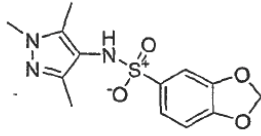
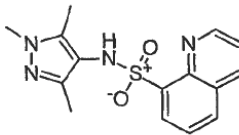
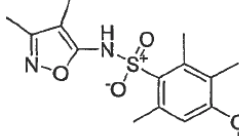
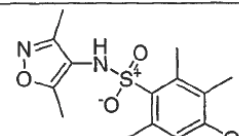
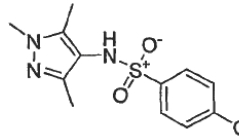
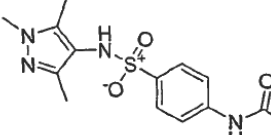
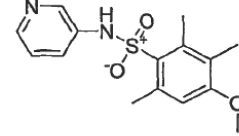
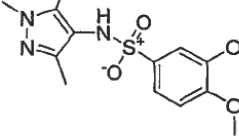
15

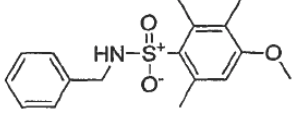
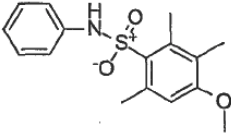
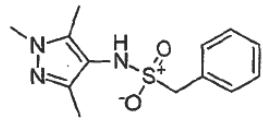
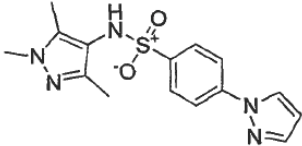
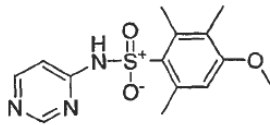
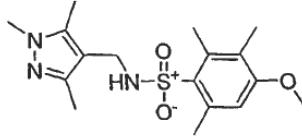
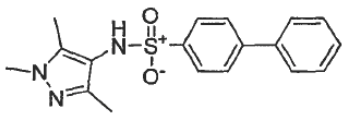
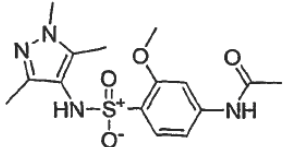
Número de Referencia	ESTRUCTURA	IC ₅₀ (μM) Enzima NMT:	ED ₅₀ (μM) <i>T. brucei</i>	MH+
DDD16771		4.0	>1	324.1
DDD22988		8.3	>1	377.2
DDD48025		11.8	>1	266.1
DDD60006		16.4	>1	349.1
DDD61393		15.0	>1	401.2
DDD61495		6.4	>1	340.1
DDD64558		2.1 20.0 (<i>Hu</i> NMT-1)	21.1	338.1

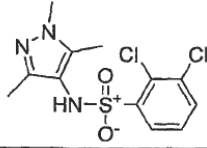
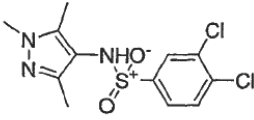
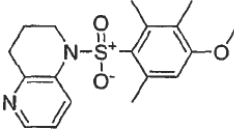
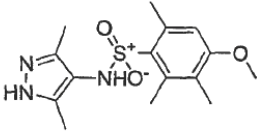
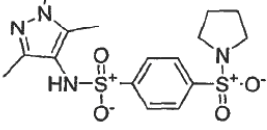
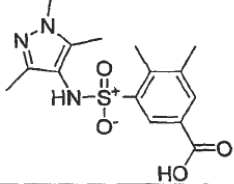
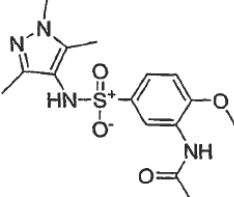
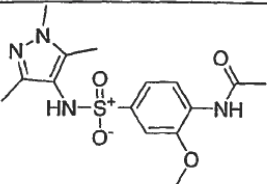
DDD71237		8.8	>1	349.2
DDD71238		32.6	>1	291.2
DDD71239		1.0	23.2	335.1
DDD71240		8.0	>1	344.1
DDD71241		1.5	>1	308.2
DDD71242		4.3	>1	322.2
DDD71243		0.50	5.8	350.2
DDD71244		15.9	>1	321.2

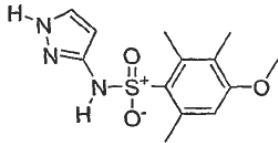
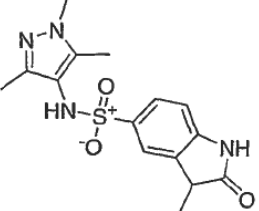
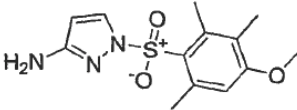
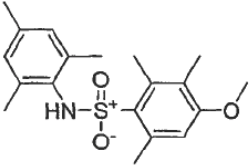
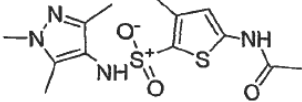
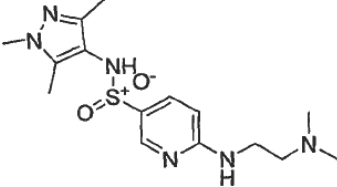
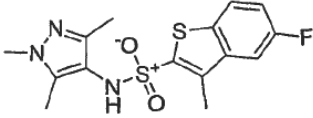
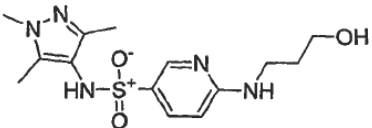
DDD71245		5.6	>1	284.1
DDD71246		8.4	>1	316.2
DDD71247		3.4	>1	335.1
DDD71248		62.5	>1	336.2
DDD71250		28.1	>1	291.2
DDD71251		>100	>1	336.1
DDD71252		17.4	>1	368.2
DDD71253		5.6	>1	306.1

DDD71274		2.0	>1	352.2
DDD71275		62.0	>1	354.2
DDD71276		9.5	>1	338.2
DDD71277		95.0	>1	346.1
DDD71278		12.1	>1	363.2
DDD71279		10.0 70.0 (HuNMT-1)	>1	321.1
DDD71280		>100	>1	307.1
DDD71281		16.1	>1	337.2

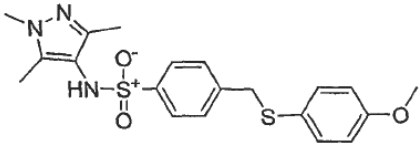
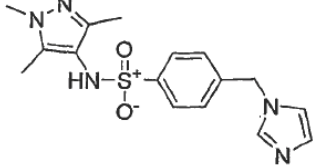
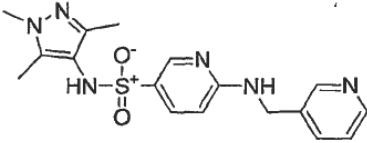
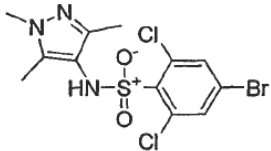
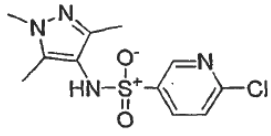
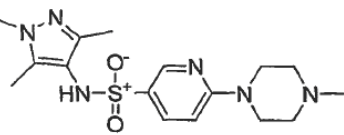
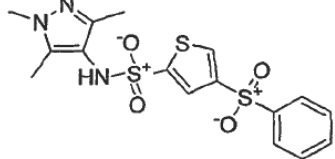
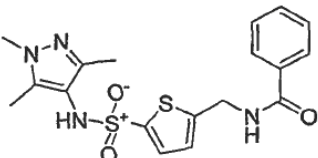
DDD71282		4.0	>1	310.2
DDD71283		7.4	>1	317.1
DDD71284		>100	>1	325.2
DDD71285		19.3	>1	325.2
DDD71286		9.8	>1	296.1
DDD71287		2.8	>1	323.1
DDD71288		>100	>1	307.2
DDD71290		41.0	>1	326.1

DDD71291		>100	>1	320.2
DDD71292		>100	>1	306.1
DDD71293		>100	>1	280.1
DDD71294		4.8	>1	332.1
DDD71295		30.0	>1	308.1
DDD71296		>100	>1	352.2
DDD71297		10.5	>1	342.1
DDD71590		62.0	>1	352.1

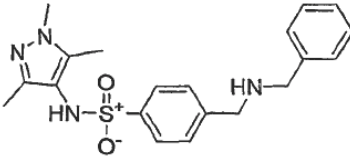
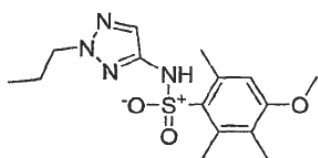
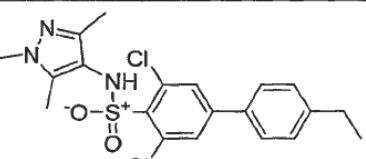
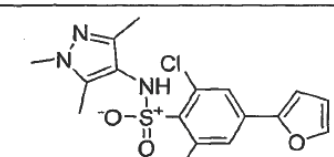
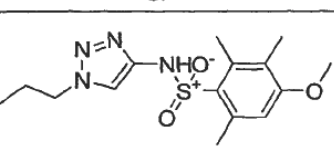
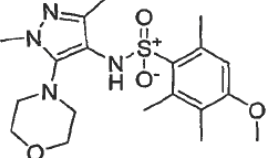
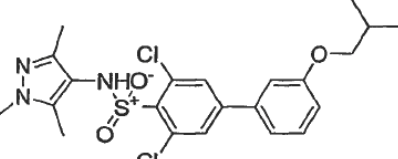
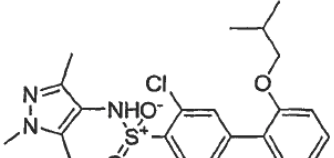
DDD71593		3.2	>1	335.1
DDD00071594		9.9	>1	334.1
DDD71600		51.0	>1	347.2
DDD71601		>100	>1	324.2
DDD71607		>100	>1	399.2
DDD71608		>100	>1	338.1
DDD71622		41.0	>1	353.1
DDD71623		42.0	>1	353.1

DDD71630		>100	>1	296.1
DDD71637		11.7	>1	335.2
DDD71644		>100	>1	296.1
DDD71645		>100	>1	348.5
DDD73219		69.0	>1	343.2
DDD73220		2.4	>1	353.1
DDD73221		6.6	>1	354.2
DDD73222		1.0	>1	340.1

DDD73223		1.4	>1	371.1
DDD73224		1.5	>1	438.2
DDD73225		>100	>1	378.1
DDD73226		>100	>1	363.1
DDD73227		0.9	8.1	398.1
DDD73228		13.5	>1	324.2
DDD73229		>100	>1	351.1
DDD73230		10.7	>1	445.1

DDD73231		0.76	6.7	418.2
DDD73232		1.9	18.6	346.2
DDD73233		2.7	>1	373.1
DDD73234		0.55	14.3	413.9
DDD73235		17.0	>1	301.1
DDD73236		11.9	>1	365.1
DDD73237		10.4	>1	412.2
DDD73238		0.63	6.9	405.2

DDD73239		38.7	>50	395.1
DDD73240		1.6	>1	359.1
DDD73241		4.2	>1	344.1
DDD73242		32.0	>1	420.2
DDD73243		5.8	>1	395.2
DDD73262		6.9	>1	450.1
DDD73263		0.92	3.4	441.2
DDD73264		7.0	>1	471.2

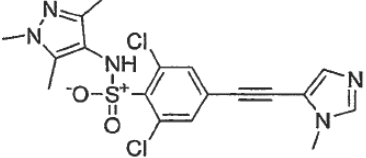
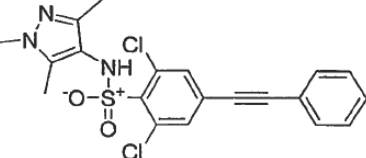
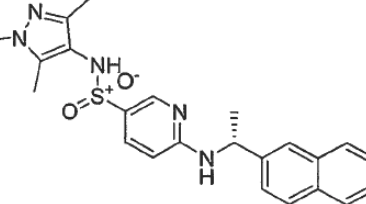
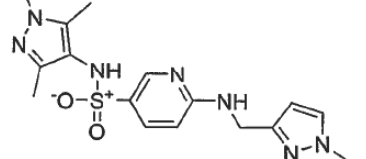
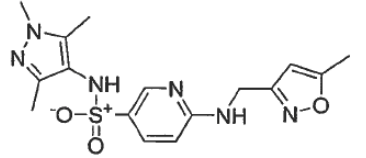
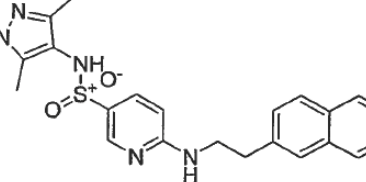
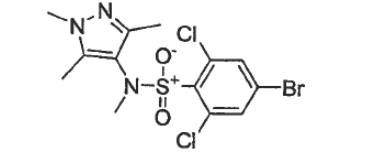
DDD73265		22.5	>1	385.2
DDD73266		>100	>1	339.1
DDD73267		44.5	>1	438.2
DDD73268		3.6	>1	400.1
DDD73269		>100	>1	339.1
DDD73271		>100	>1	409.1
DDD73272		35.0	>1	482.1
DDD73273		25.5	>1	483.1

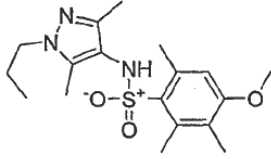
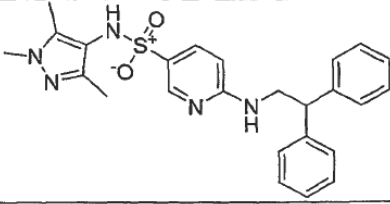
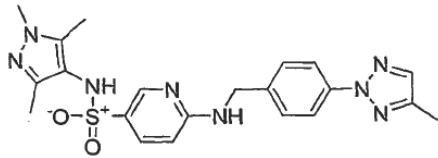
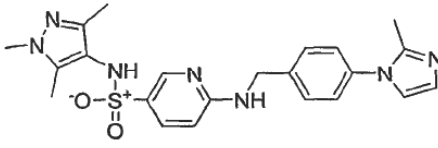
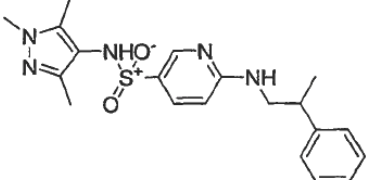
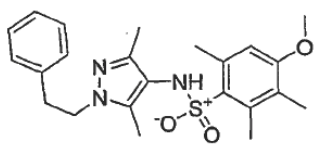
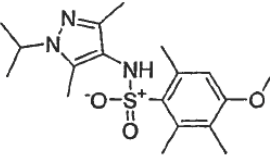
DDD73274		32.2	>1	455.2
DDD73277		40.0	>1	478.1
DDD73278		26.9	>1	461.1
DDD73279		1.1	2.1	453.2
DDD73280		20.7	>1	450.1
DDD73319		1.1	8.4	385.1
DDD73320		2.6	16.3	415.1
DDD73321		4.3	>1	470.1

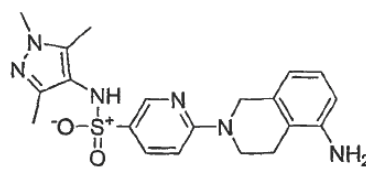
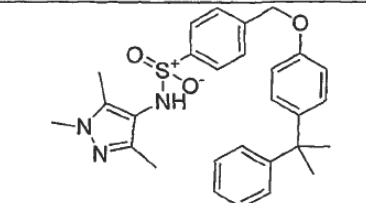
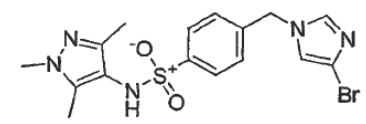
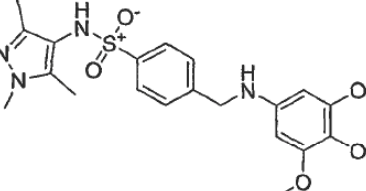
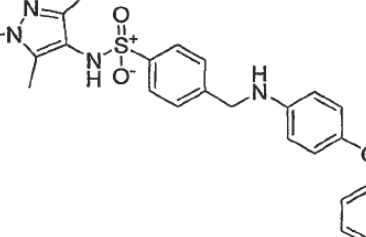
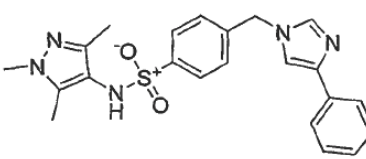
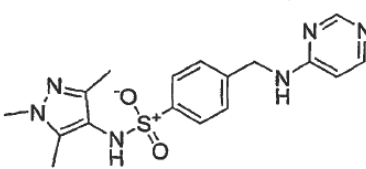
DDD73322		0.86	5.4	386.1
DDD73323		89.0	>1	495.1
DDD73324		>100	>1	620.1
DDD73325		12.8	>1	440.1
DDD73326		1.4	>1	416.2
DDD73327		2.8	>1	400.2
DDD73328		2.4	19.1	402.2
DDD73329		1.6	>1	402.1

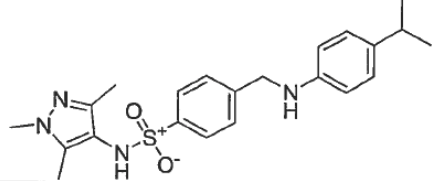
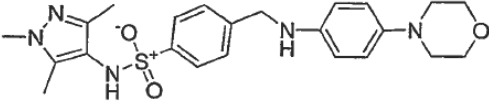
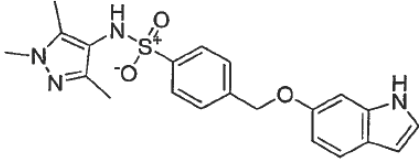
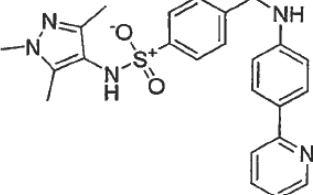
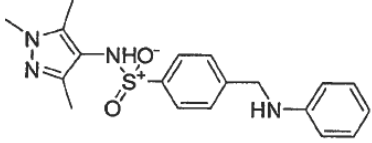
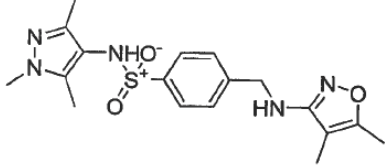
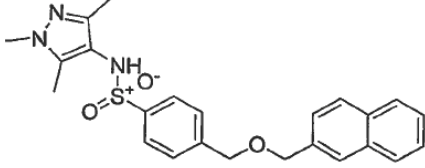
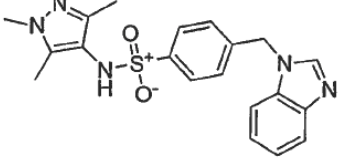
DDD73330		2.3	>1	402.1
DDD73331		6.0	>1	428.2
DDD73332		0.34	3.2	411.1
DDD73333		>100	>1	402.1
DDD73475		0.88	10.5	457.2
DDD73476		0.32 2.3 (HuNMT-1) 4.8 (A/NMT)	1.8	458.1

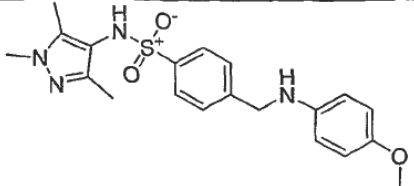
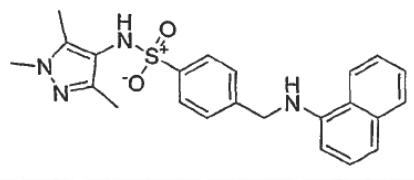
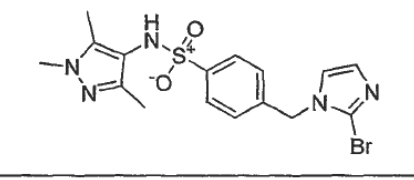
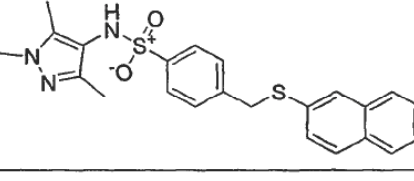
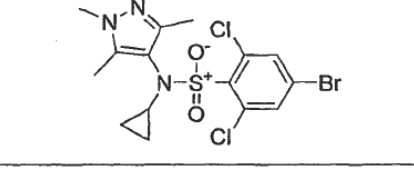
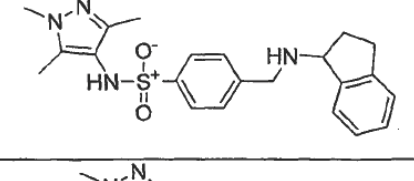
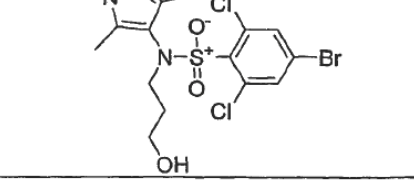
DDD73477		0.46	6.0	429.2
DDD73478		0.36	4.5	398.1
DDD73479		>100	>1	440.1
DDD73480		4.5	22.1	358.2
DDD73481		6.9	>1	426.1
DDD73482		60.0	>1	462.2
DDD73483		>100	>1	450.1

DDD73484		0.67	3.1	438.1
DDD73485		34.3	>1	434.1
DDD73486		2.8	>1	436.2
DDD73487		1.2	14.2	376.2
DDD73488		0.83	7.9	375.1
DDD73489		12.4	>1	436.2
DDD73490		0.36 4.0 (HuNMT-1) 3.9 (A/NMT)	2.8	427.9

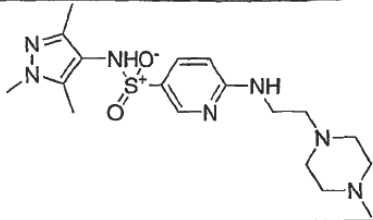
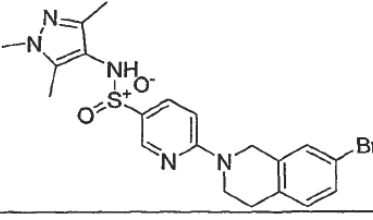
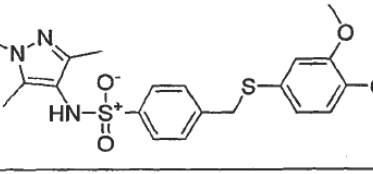
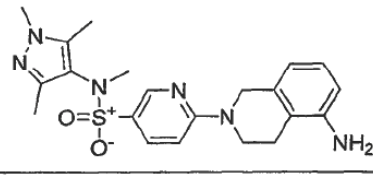
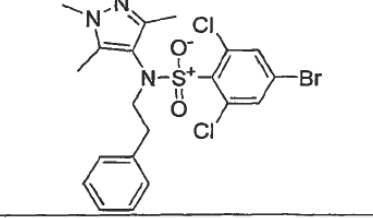
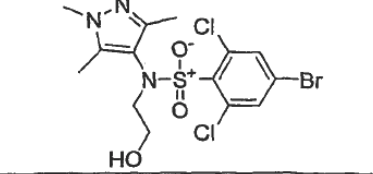
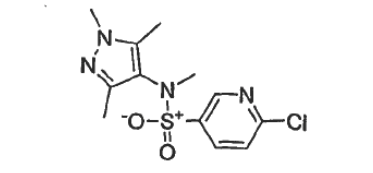
DDD73491		28.4	>1	366.2
DDD73492		13.6	>1	462.1
DDD73493		4.4	>1	453.1
DDD73494		0.71	8.8	452.2
DDD73495		0.96	7.8	400.2
DDD73496		>100	>1	428.1
DDD73497		>100	>1	366.1

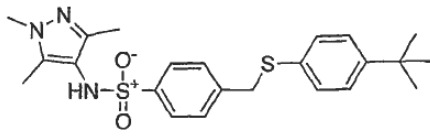
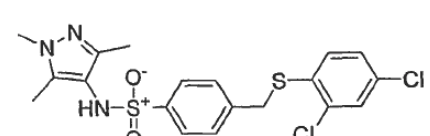
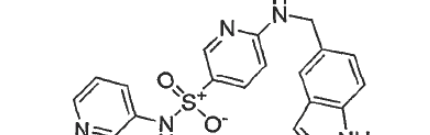
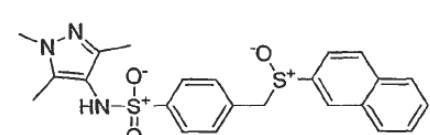
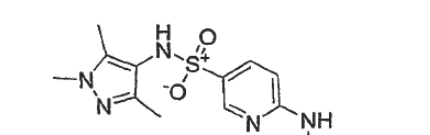
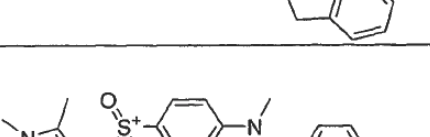
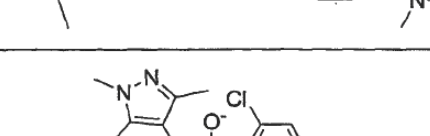
DDD73498		0.32 4.3 (HuNMT-1) 14.7 (A/NMT)	2.6	413.2
DDD73499		>100	>1	490.2
DDD73500		2.5	>1	425.1
DDD73501		19.0	>1	461.2
DDD73502		4.8	>1	463.2
DDD73503		2.5	10.5	422.1
DDD73504		4.2	>1	373.1

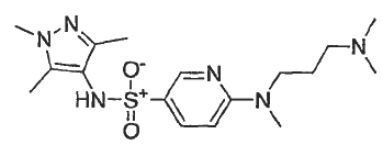
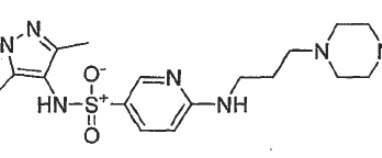
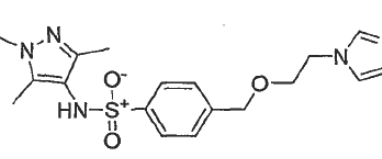
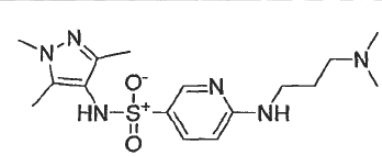
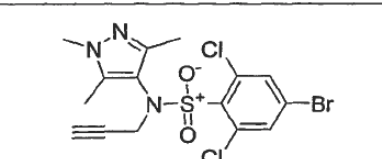
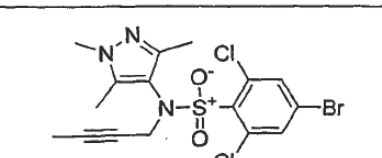
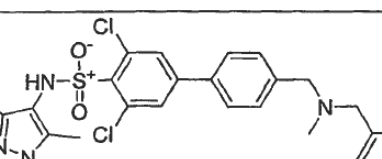
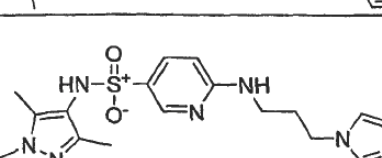
DDD73505		9.7	>1	413.1
DDD73506		10.0	>1	456.1
DDD73507		4.5	>1	411.2
DDD73508		5.2	>1	448.1
DDD73509		3.8	>1	371.2
DDD73510		26.9	>1	390.1
DDD73511		>100	>1	436.2
DDD73512		6.1	>1	396.1

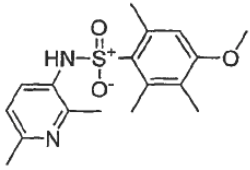
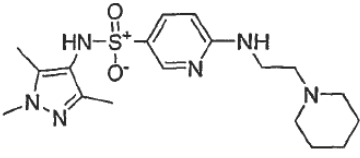
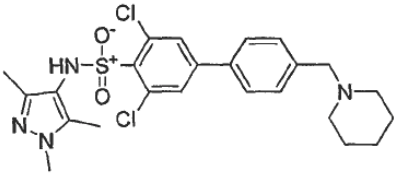
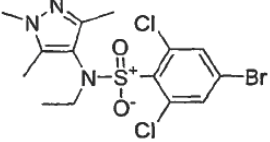
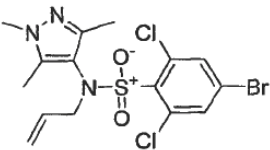
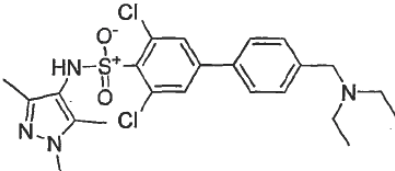
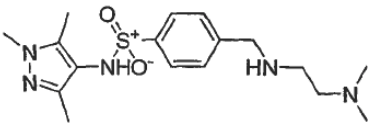
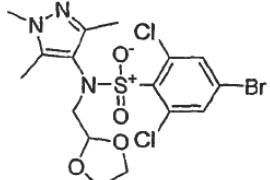
DDD73513		5.7	>1	401.2
DDD73514		4.7	>1	420.1
DDD73515		1.9	>1	425.2
DDD73516		47.6	>1	438.2
DDD85591		0.59	5.3	452.2
DDD85592		44.0	>1	411.2
DDD85593		0.36	3.5	472.1

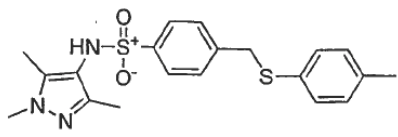
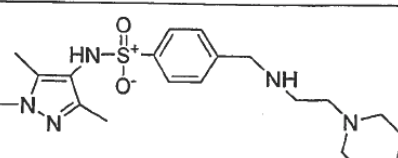
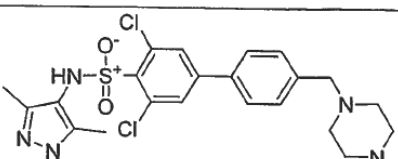
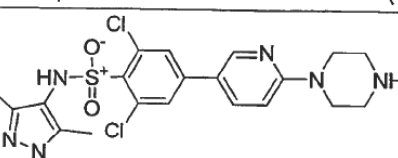
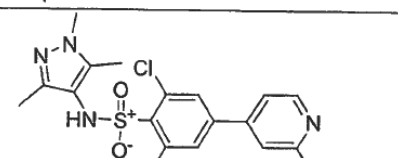
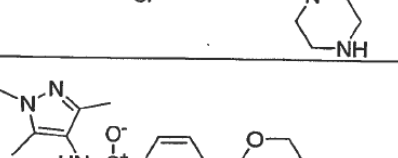
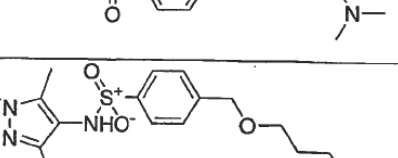
DDD85594		3.2	21.0	456.1
DDD85595		66.7	>1	286.2
DDD85596		41.7	>1	411.1
DDD85597		8.0	>1	384.1
DDD85598		18.2	>1	384.1
DDD85599		2.4	>1	402.1
DDD85600		1.9	5.9	482.2
DDD85601		23.3	>1	503.1

DDD85602		0.14 9.5 (<i>Hu</i> NMT-1) 2.9 (<i>Au</i> NMT)	0.63	408.2
DDD85603		2.4	>1	477.1
DDD85604		3.3	>1	448.2
DDD85605		0.57	2.4	427.2
DDD85606		4.9	3.6	518.2
DDD85607		1.1	7.1	458.2
DDD85608		18.5	>1	314.2

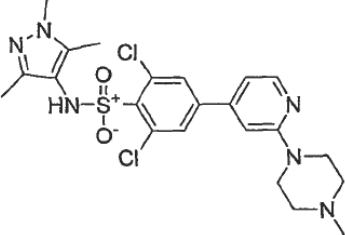
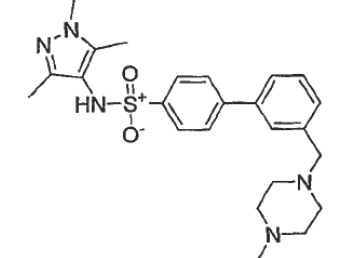
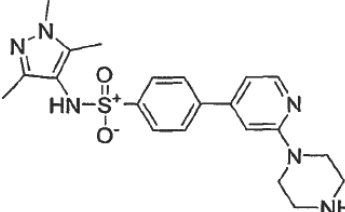
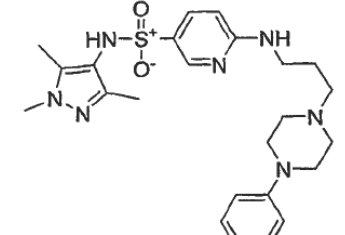
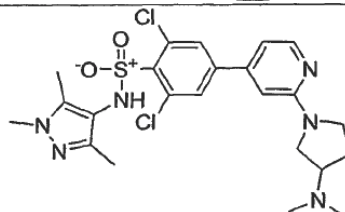
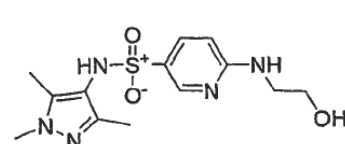
DDD85609		69.5	>1	444.2
DDD85610		61.6	>1	456.1
DDD85611		7.2	>1	394.2
DDD85612		9.3	>1	454.6
DDD85613		6.6	>1	398.2
DDD85624		0.36	1.5	443.2
DDD85625		0.67	4.6	466.1

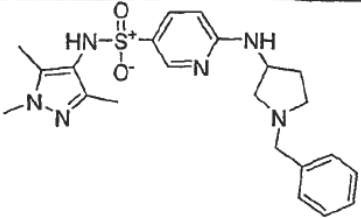
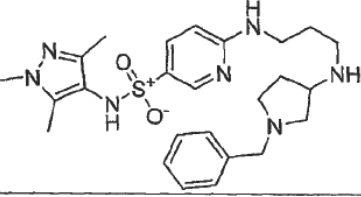
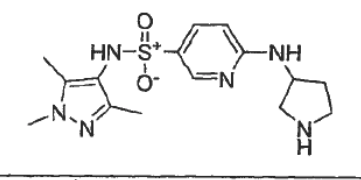
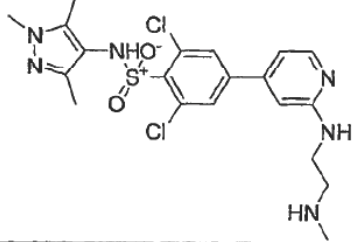
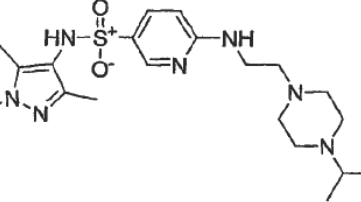
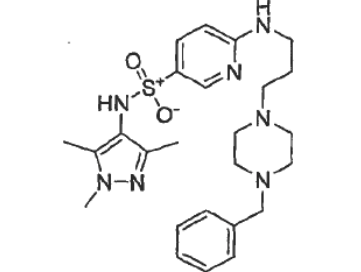
DDD85626		0.61	1.9	381.1
DDD85627		0.12	0.62	422.2
DDD85628		11.1	>1	390.1
DDD85629		2.4	38.0	367.2
DDD85630		1.7	>1	451.1
DDD85631		9.3	>1	465.1
DDD85632		57.5	>1	544.2
DDD85633		2.0	>50	390.1

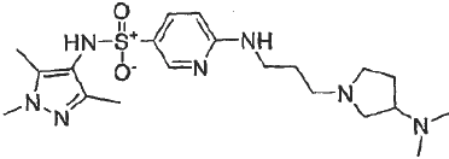
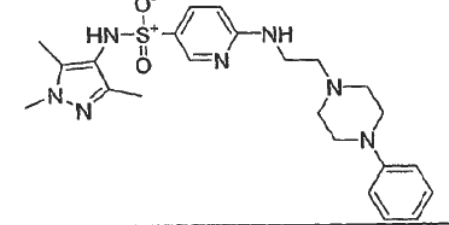
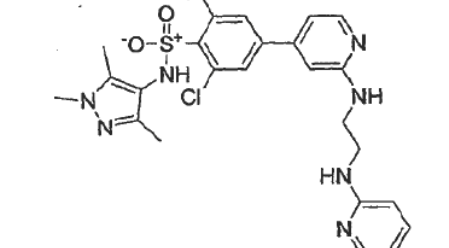
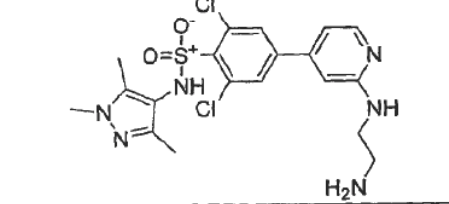
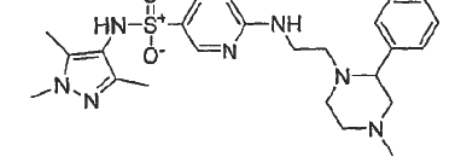
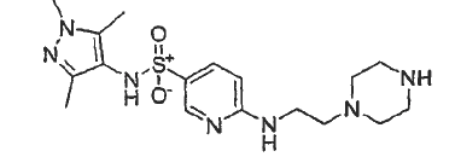
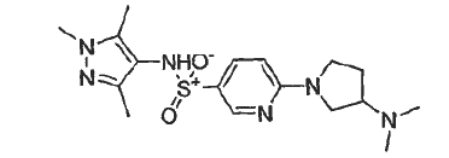
DDD85634		27.9	>1	335.1
DDD85635		11.2	48.1	393.1
DDD85636		75.5	>1	508.1
DDD85637		0.50	3.2	441.1
DDD85638		0.90	>1	453.2
DDD85639		11.7	>1	496.1
DDD85640		3.3	>50	366.1
DDD85641		1.7	16.3	499.1

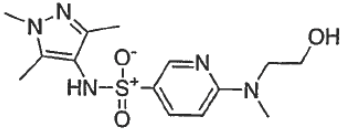
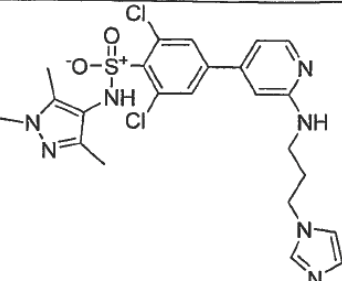
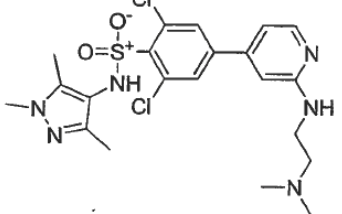
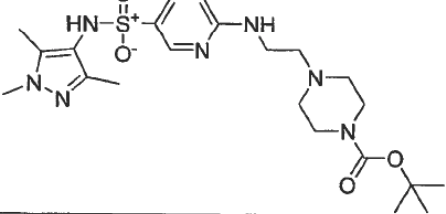
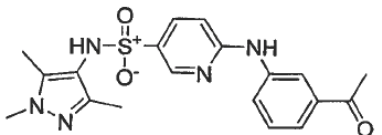
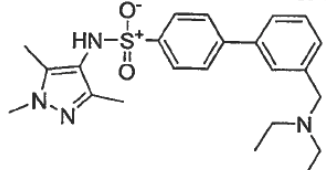
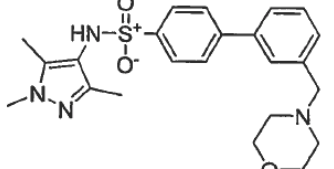
DDD85642		5.2	>1	401.2
DDD85643		8.0	>1	406.2
DDD85644		1.3	2.1	521.2
DDD85645		0.36	0.23	495.2
DDD85646		0.001 0.003 (HuNMT-1) 0.009 (A/NMT)	0.001	496.1
DDD85647		66.1	>1	381.1
DDD85648		47.7	>1	436.2

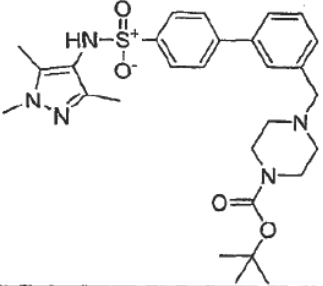
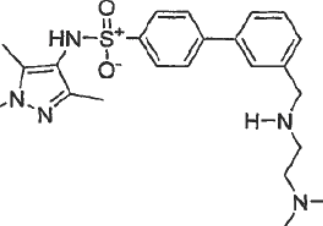
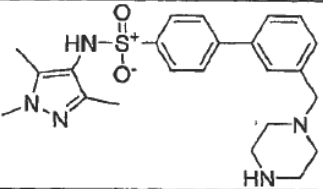
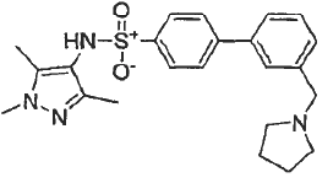
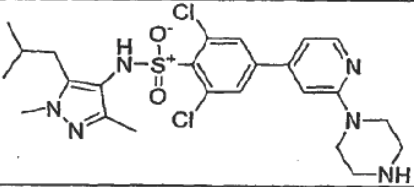
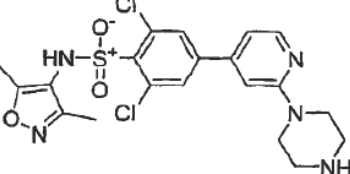
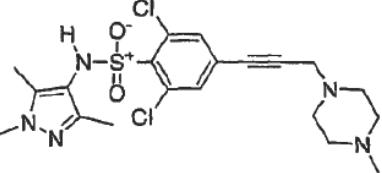
DDD85649		40.0	>1	422.1
DDD85650		52.6	>1	395.1
DDD85651		1.8	9.8	469.2
DDD86206		0.001 0.003 (HuNMT-1)	0.001	461.2
DDD86208		3.5	>1	379.9
DDD86209		1.0	>1	447.0
DDD86210		6.0	>1	370.2

DDD86211		0.69	0.19	509.1
DDD86212		0.011 0.008 (<i>HuNMT-1</i>) 0.015 (<i>ANMT</i>)	0.03	453.1
DDD86213		0.001 0.007 (<i>HuNMT-1</i>) 0.01 (<i>ANMT</i>)	0.003	426.1
DDD86291		1.0	>1	484.9
DDD86292		1.0	>1	523.2
DDD86293		1.0	>1	326.2

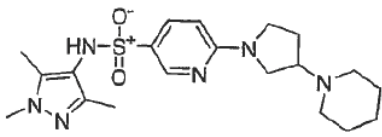
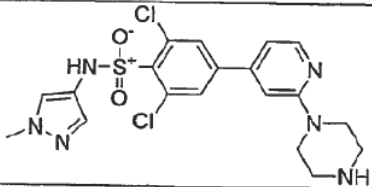
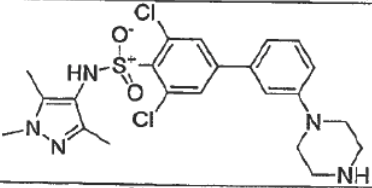
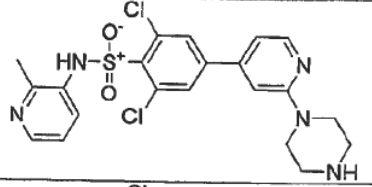
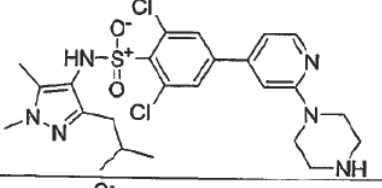
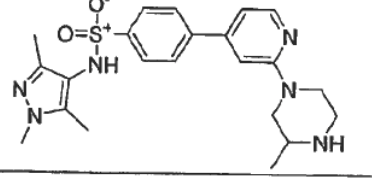
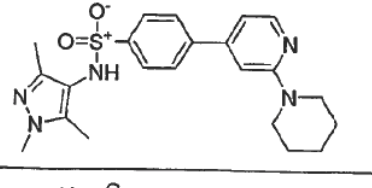
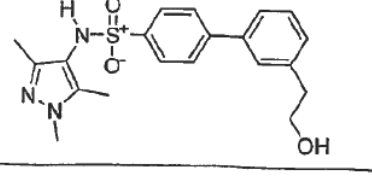
<p>DDD86294</p>		<p>1.0</p>	<p>>1</p>	<p>441.9</p>
<p>DDD86295</p>		<p>1.0</p>	<p>>1</p>	<p>498.1</p>
<p>DDD86296</p>		<p>1.2</p>	<p>>1</p>	<p>350.1</p>
<p>DDD86297</p>		<p>1.0</p>	<p>>1</p>	<p>483.1</p>
<p>DDD86298</p>		<p>1.0</p>	<p>>1</p>	<p>436.1</p>
<p>DD86299</p>		<p>1.0</p>	<p>>1</p>	<p>498.2</p>

DDD86300		0.07	1.73	435.1
DDD86301		1.0	>1	469.1
DDD86302		1.0	>1	546.1
DDD86303		1.0	>1	469.2
DDD86304		1.0	>1	484.1
DDD86305		0.87	>1	393.1
DDD86306		1.0	>1	378.2

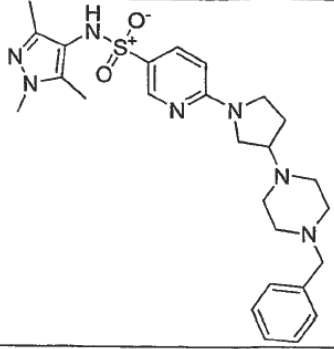
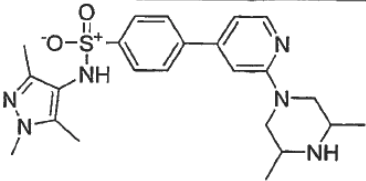
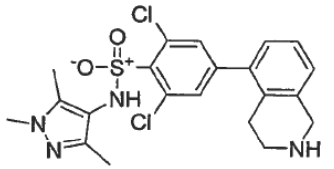
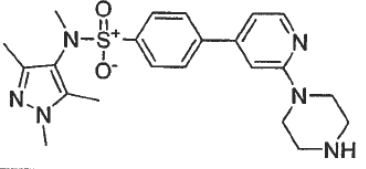
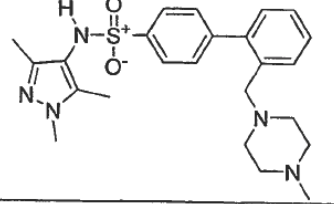
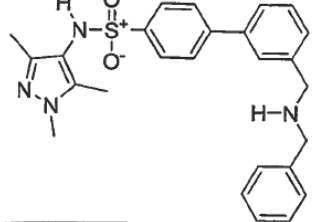
DDD86307		1.0	>1	339.1
DDD86308		1.0	>1	534.1
DDD86309		1.0	>1	497.1
DDD86310		1.0	>1	494.2
DDD86311		1.0	>1	400.2
DDD86312		0.03	0.07	427.2
DDD86314		1.0	>1	441.1

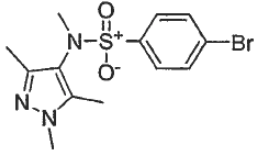
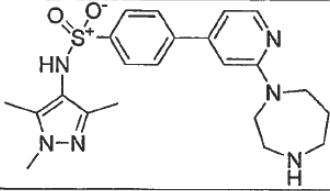
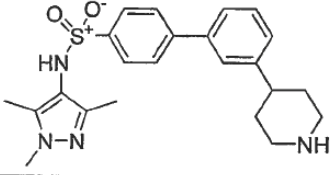
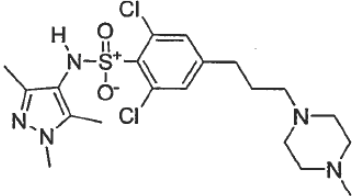
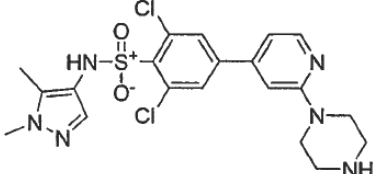
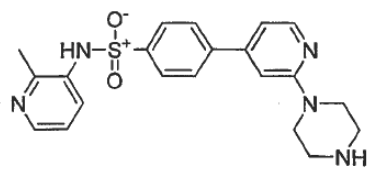
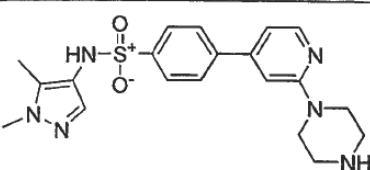
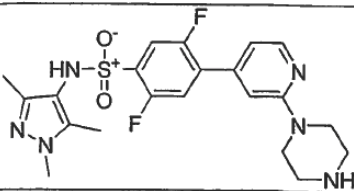
DDD86315		1.0	>1	540.1
DDD86316		0.61	5.0	442.1
DDD86317		0.01	0.02	440.1
DDD86318		0.08	0.21	425.1
DDD86467		0.01	0.003	537.2
DDD86468		0.01	.020	482.1
DDD86469		0.17	0.55	470.2

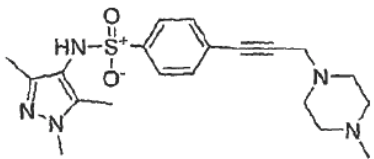
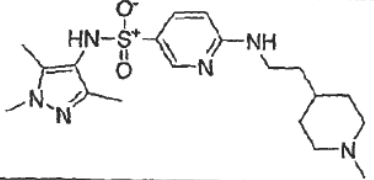
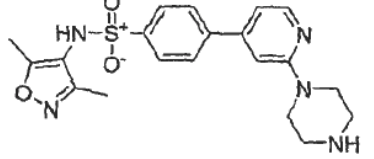
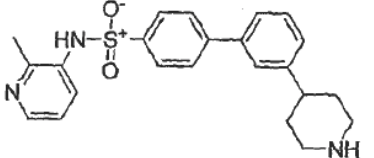
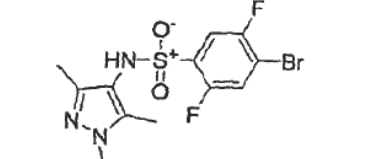
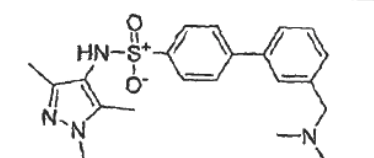
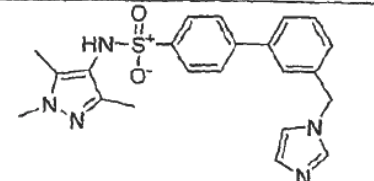
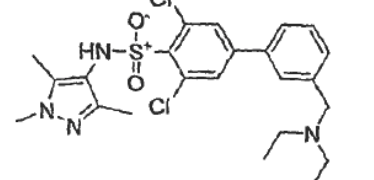
DDD86470		0.01 0.02 (HuNMT-1) 0.007 (AfNMT)	0.02	493.1
DDD86471		0.01	0.009	413.2
DDD86472		10.0	>1	483.2
DDD86473		10.0	>1	523.2
DDD86474		0.07	0.65	399.2
DDD86475		0.001 0.01 (HuNMT-1)	0.003	481.1
DDD86476		5.9	>1	455.2

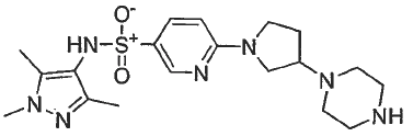
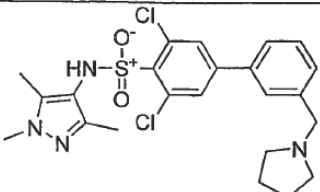
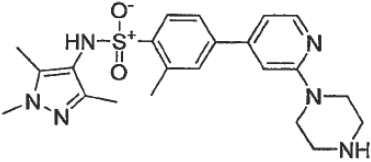
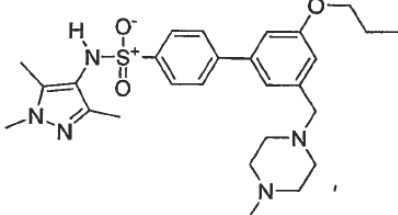
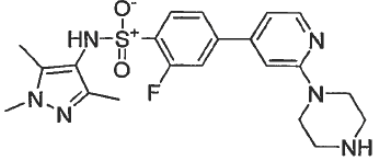
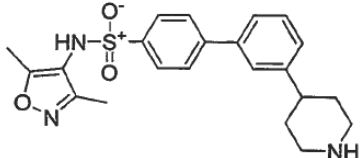
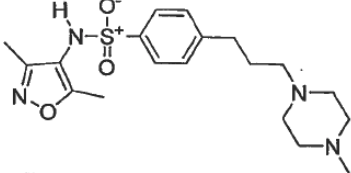
DDD86477		7.2	>1	418.2
DDD86478		0.04 0.06 (HuNMT-1)	0.24	467.1
DDD86479		0.01 0.016 (HuNMT-1)	0.005	494.1
DDD86480		0.02 0.08 (HuNMT-1)	0.33	478.1
DDD86481		0.001 0.003 (HuNMT-1)	0.002	537.2
DDD87748		0.001 0.008 (HuNMT-1)	0.001	441.2
DDD87749		0.79 9.3 (HuNMT-1) 9.3 (A/NMT)	1.28	426.2
DDD87751		5.0	>1	386.2

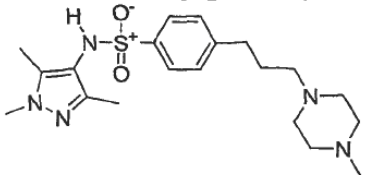
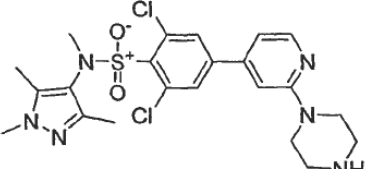
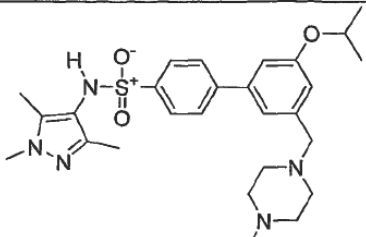
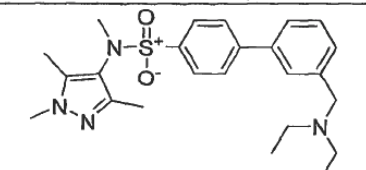
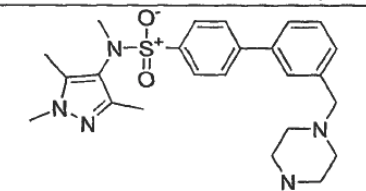
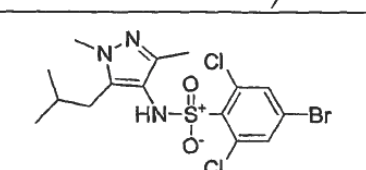
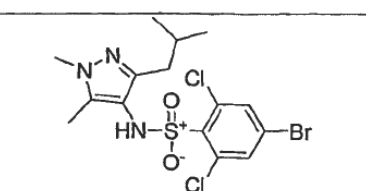
DDD87753		0.23 0.18 (HuNMT-1) 0.80 (A/NMT)	>1	464.1
DDD87754		0.34	1.6	515.2
DDD87755		0.05	0.98	485.2
DDD87756		0.76	>1	503.1
DDD87757		0.003 0.01 (HuNMT-1) 0.09 (A/NMT)	0.003	434.2
DDD87758		40.1	>1	427.2
DDD87759		0.91	>1	454.1

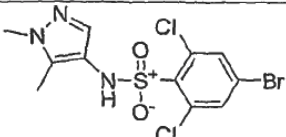
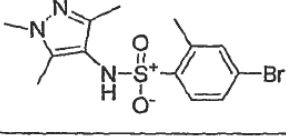
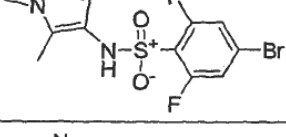
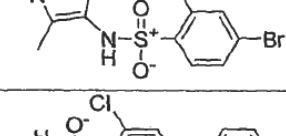
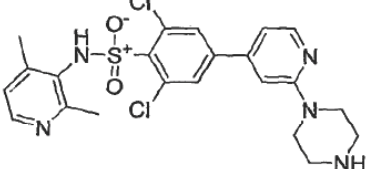
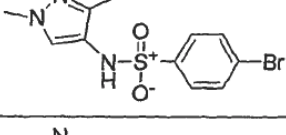
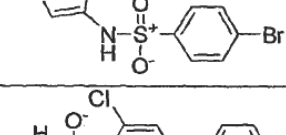
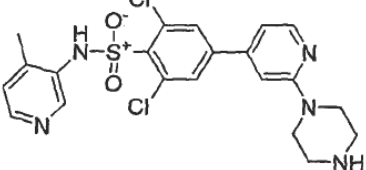
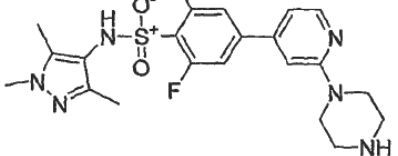
DDD87760		34.4	>1	510.2
DDD87761		0.01 0.04 (<i>HuNMT-1</i>) 0.11 (<i>A/NMT</i>)	0.02	455.2
DDD87762		2.6	>1	465.1
DDD87763		0.003 0.02 (<i>HuNMT-1</i>)	0.003	441.2
DDD87764		0.97	>1	454.1
DDD87765		2.8	>1	461.1

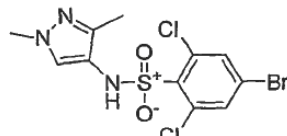
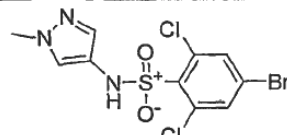
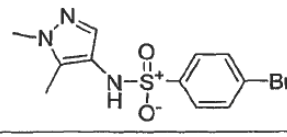
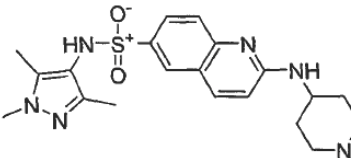
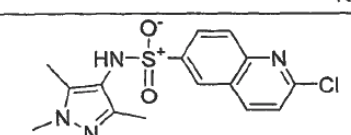
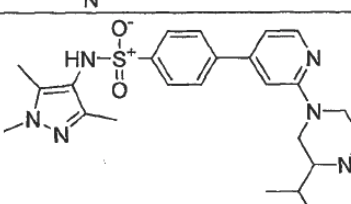
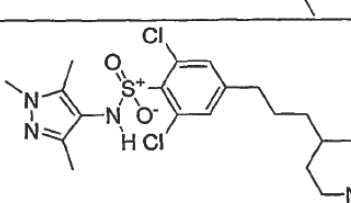
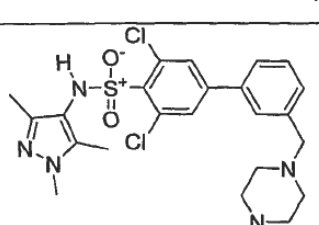
DDD87766		10.0	>1	404.1
DDD87767		0.002 0.008 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.008 (<i>A</i> / <i>n</i> MT)	0.003	441.2
DDD87768		0.01	0.06	425.2
DDD87769		0.003 0.27 (<i>A</i> / <i>n</i> MT)	0.008	474.1
DDD87993		0.005 0.009 (<i>Hu</i> NMT-1)	0.01	481.1
DDD87994		0.01 0.23 (<i>A</i> / <i>n</i> MT)	0.11	410.2
DDD87995		0.06	0.02	413.2
DDD87997		0.03 0.013 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.02 (<i>A</i> / <i>n</i> MT)	0.003	463.2

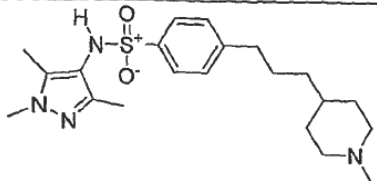
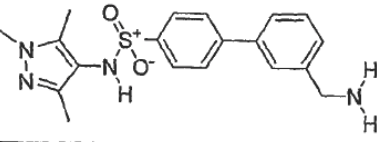
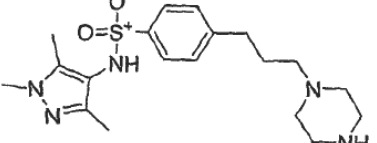
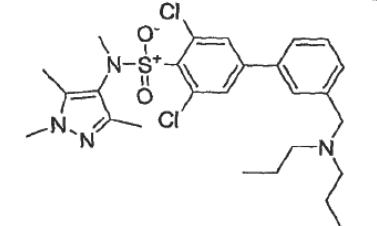
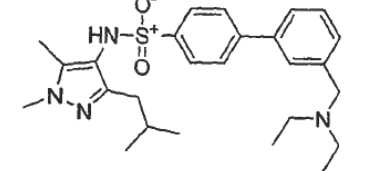
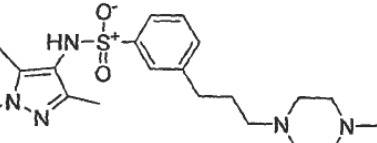
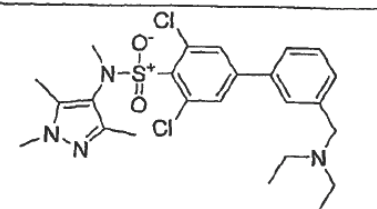
DDD87999		0.21	>1	402.1
DDD88000		0.03 1.5 (A/NMT)	0.77	407.2
DDD88002		0.02 0.65 (HuNMT-1) 0.79 (A/NMT)	0.14	482.1
DDD88003		0.16	1.9	408.2
DDD88004		6.2	>1	380.0
DDD88005		0.23	0.1	399.3
DDD88006		0.35 4.2 (A/NMT)	3.9	422.2
DDD88007		0.02 0.13 (HuNMT-1) 0.14 (A/NMT)	0.08	495.1

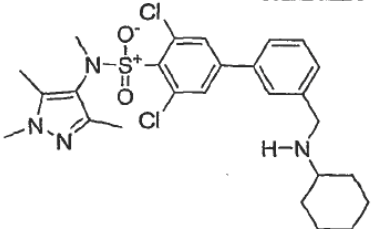
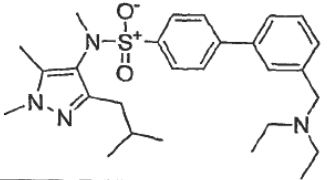
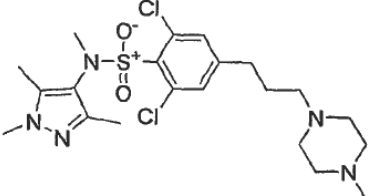
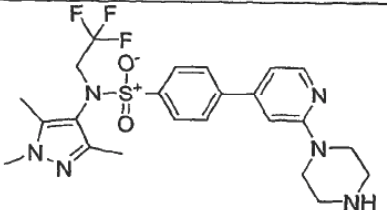
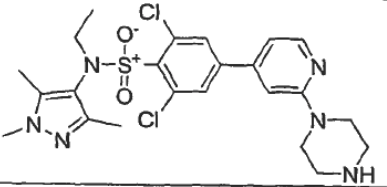
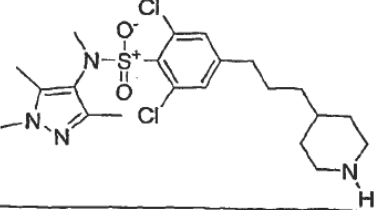
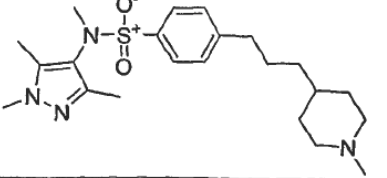
DDD88008		0.11	18.0	420.2
DDD88009		0.02	0.10	493.1
DDD88186		0.003 0.006 (HuNMT-1)	0.003	441.2
DDD88187		0.37	2.15	512.2
DDD88188		0.003 0.009 (HuNMT-1)	0.005	445.2
DDD88189		0.43	>1	412.2
DDD88190		1.1	31.0	393.1

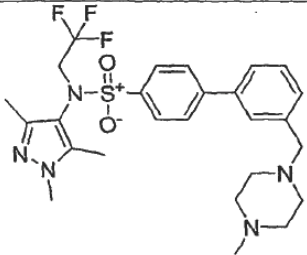
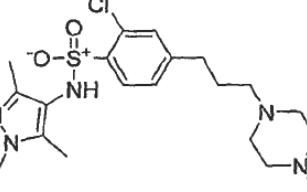
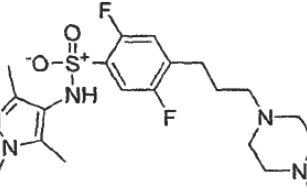
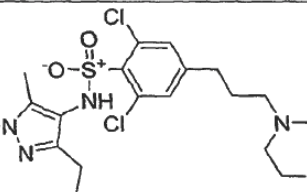
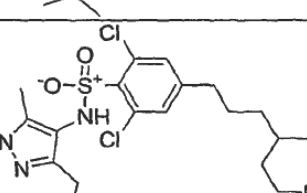
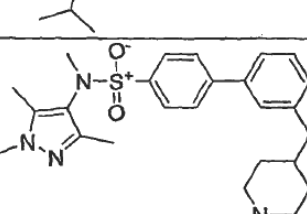
DDD88191		0.12 10.0 (A/NMT)	0.67	406.2
DDD88193		0.003 0.005 (HuNMT-1) 0.007 (A/NMT)	0.005	509.1
DDD88194		0.48	2.0	512.2
DDD88195		0.05	0.51	441.2
DDD88196		0.02 0.017 (HuNMT-1) 0.035 (A/NMT)	0.05	468.2
DDD88197		13.8	45.9	456.0
DDD88198		0.71	2.3	456.0

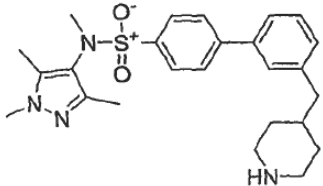
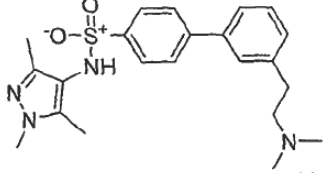
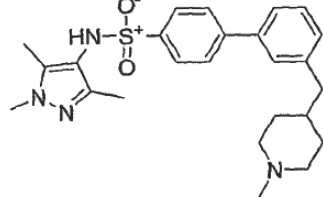
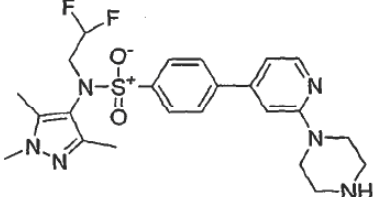
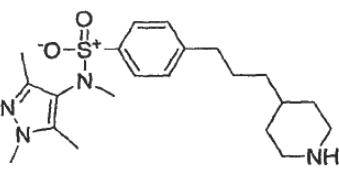
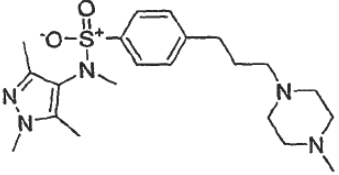
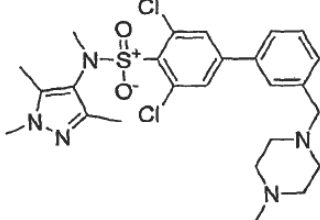
DDD88315		20.0 70.8 (HuNMT-1)	>10	399.9
DDD88316		12.7 107 (HuNMT-1)	>10	358.0
DDD88317		10.0 >100 (HuNMT-1)	>10	379.0
DDD88318		10.0 87.0 (HuNMT-1)	>10	362.0
DDD88319		0.045 0.77 (HuNMT-1)	0.69	492.1
DDD88320		44.1 >100 (HuNMT-1)	>10	330.0
DDD88321		>100 >100 (HuNMT-1)	>10	316.0
DDD88322		0.182 1.5 (HuNMT-1)	1.93	478.1
DDD88323		0.004 0.29 (HuNMT-1)	0.005	463.2

DDD88324		75.4 3.36 (HuNMT-1)	>10	399.9
DDD88325		>100 >100 (HuNMT-1)	>10	385.9
DDD88326		>100 >100 (HuNMT-1)	>10	330.0
DDD88523		0.61 6.3 (HuNMT-1)	>1	415.2
DDD88533		5.98 17.7 (HuNMT-1)	>10	351.1
DDD88549		0.025 0.24 (HuNMT-1)	0.11	468.2
DDD88557		0.002 0.301 (HuNMT-1) 0.001 (LmNMT)	0.002	472.2
DDD88558		0.006 0.007 (HuNMT-1)	0.009	522.1

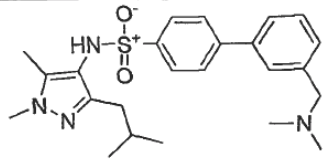
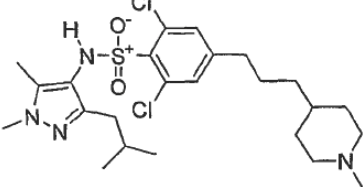
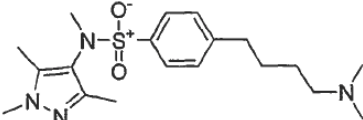
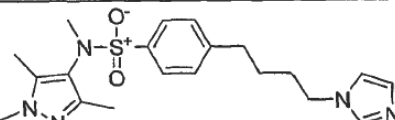
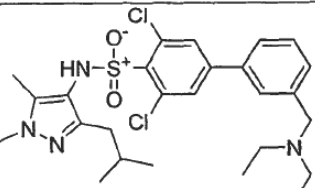
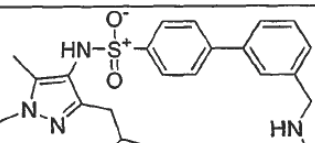
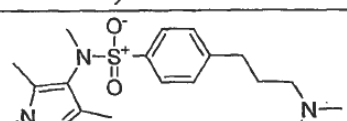
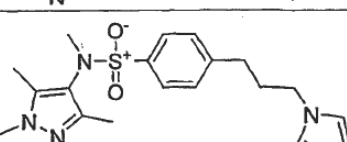
DDD88559		0.008 0.175 (HuNMT-1)	0.038	405.2
DDD88560		0.054 0.272 (HuNMT-1)	2.15	371.1
DDD88580		0.077 1.0 (HuNMT-1)	1.13	391.2
DDD88636		0.92 3.7 (HuNMT-1)	1.89	537.2
DDD88638		0.009 0.047 (HuNMT-1)	0.084	469.3
DDD88640		>1 >1 (HuNMT-1)	18.7	406.2
DDD88641		0.029 0.31 (HuNMT-1)	0.31	509.2

DDD88642		0.39 4.48 (HuNMT-1)	0.89	535.2
DDD88643		0.063 0.144 (HuNMT-1)	0.49	483.3
DDD88644		0.003 0.188 (HuNMT-1)	0.012	488.2
DDD88645		0.003 0.021 (HuNMT-1)	0.021	509.2
DDD88646		0.002 0.003 (HuNMT-1)	0.002	523.2
DDD90022		0.002 0.004 (HuNMT-1)	0.002	473.2
DDD90023		0.016 0.397 (HuNMT-1)	0.20	419.2

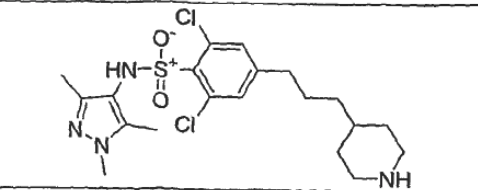
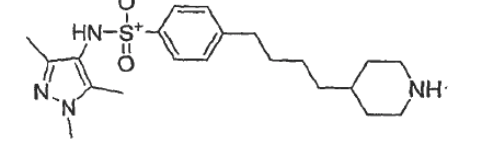
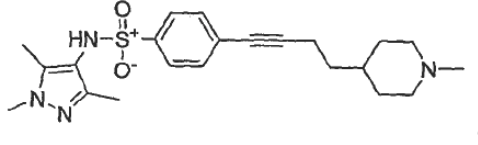
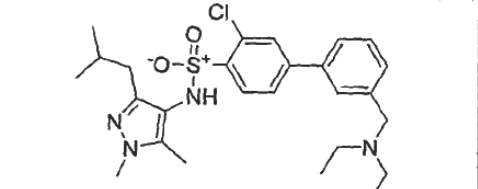
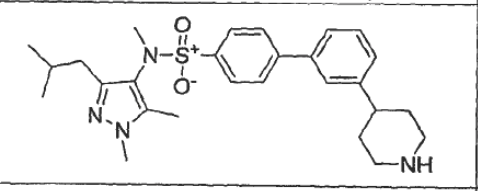
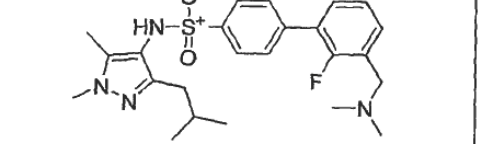
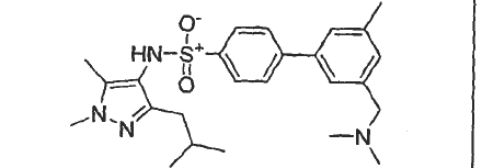
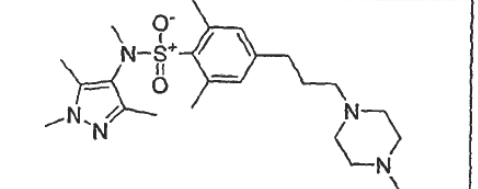
DDD90057		0.085 0.075 (HuNMT-1)	0.73	536.2
DDD90058		0.027 0.740 (HuNMT-1)	0.20	440.2
DDD90059		0.054 0.548 (HuNMT-1)	0.48	442.2
DDD90060		0.006 0.180 (HuNMT-1)	0.02	516.2
DDD90086		0.004 0.01 (HuNMT-1)	0.006	501.2
DDD90091		0.009 0.009 (HuNMT-1)	0.063	467.2

DDD90098		0.008 0.047 (HuNMT-1)	0.060	453.2
DDD90106		0.024 0.064 (HuNMT-1)	0.251	413.2
DDD90107		0.004 0.005 (HuNMT-1)	0.040	453.2
DDD90111		0.003 0.019 (HuNMT-1)	0.005	491.2
DDD90112		0.017 0.164 (HuNMT-1)	0.270	405.2
DDD90115		0.260 6.1 (HuNMT-1)	2.21	420.1
DDD90118		0.004 0.005 (HuNMT-1)	0.015	536.2

DDD90142		0.012 0.234 (<i>HuNMT-1</i>)	0.168	461.3
DDD90143		0.082 1.37 (<i>HuNMT-1</i>)	0.81	462.3
DDD90144		0.006 0.088 (<i>HuNMT-1</i>)	0.034	433.3
DDD90145		0.09 0.76 (<i>HuNMT-1</i>)	1.00	393.2
DDD90146		0.002 0.018 (<i>HuNMT-1</i>)	0.002	487.2
DDD90147		0.034 0.939 (<i>HuNMT-1</i>)	0.20	448.3
DDD90152		0.50 >1 (<i>HuNMT-1</i>)	>1	495.3

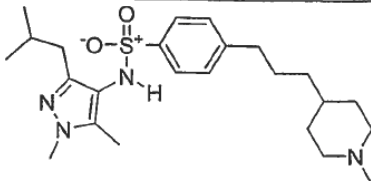
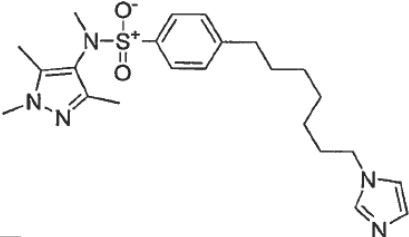
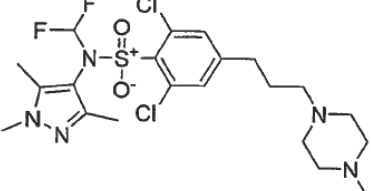
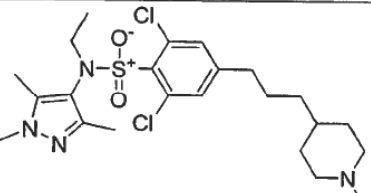
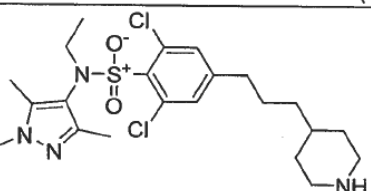
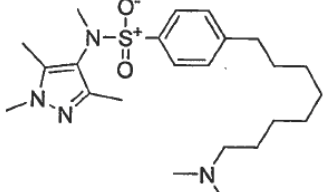
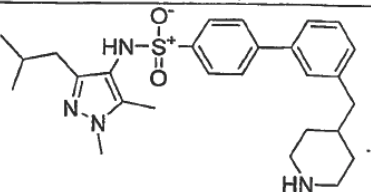
DDD99742		0.003 0.015 (<i>HuNMT-1</i>) 0.035 (<i>LmNMT</i>)	0.019	441.3
DDD99743		0.003 0.016 (<i>HuNMT-1</i>)	0.005	515.3
DDD99745		2.1 >10 (<i>HuNMT-1</i>)	>1	379.3
DDD99746		2.0 >10 (<i>HuNMT-1</i>)	>1	402.3
DDD99747		0.008 0.81 (<i>HuNMT-1</i>)	0.067	537.2
DDD99748		0.006 0.019 (<i>HuNMT-1</i>)	0.036	427.2
DDD99749		0.45 >1 (<i>HuNMT-1</i>)	>1	365.3
DDD99750		>1 >1 (<i>HuNMT-1</i>)	>1	388.3

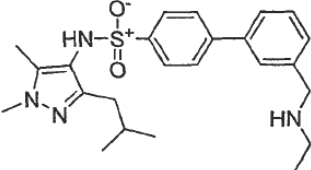
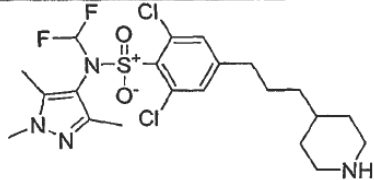
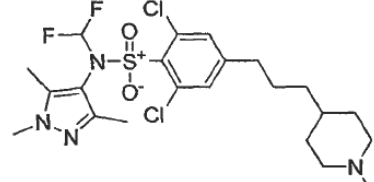
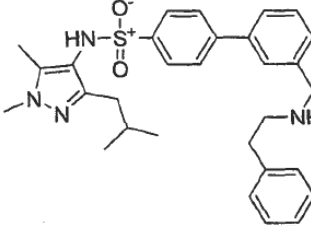
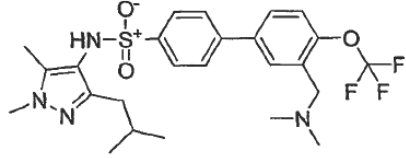
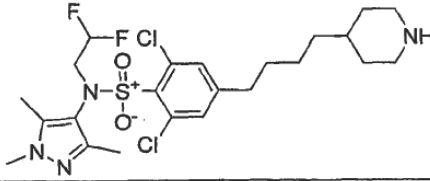
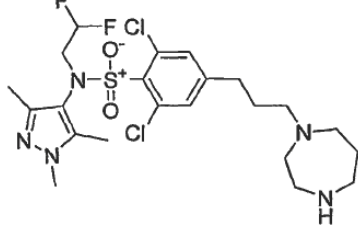
DDD99751		0.003 0.141 (HuNMT-1)	0.021	502.2
DDD99752		0.003 0.051 (HuNMT-1)	0.019	474.2
DDD99753		0.029 0.076 (HuNMT-1)	0.406	407.3
DDD99754		0.105 2.1 (HuNMT-1) >1 (A7NMT)	>1	430.3
DDD99755		0.003 0.011 (HuNMT-1)	0.002	488.2
DDD99756		0.011 0.98 (HuNMT-1)	0.121	343.3
DDD99757		0.006 0.054 (HuNMT-1)	0.061	467.3
DDD99758		0.009 0.127 (HuNMT-1)	0.110	391.3

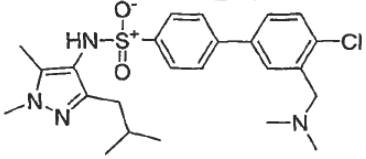
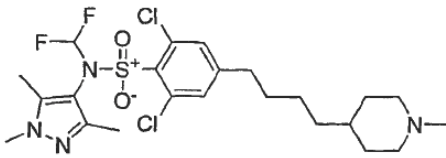
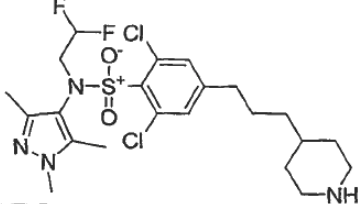
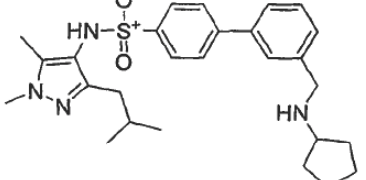
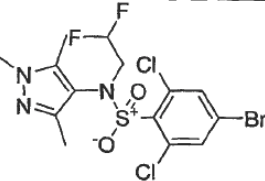
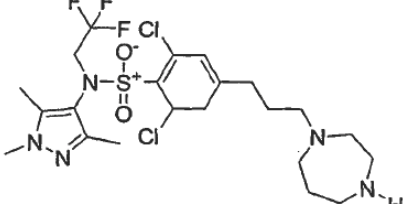
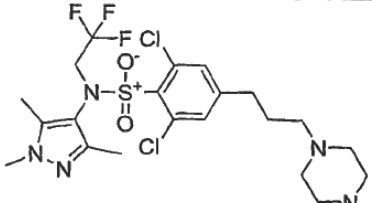
DDD99759		0.002 0.008 (HuNMT-1)	0.003	459.0
DDD99760		0.005 0.029 (HuNMT-1)	0.010	405.3
DDD99761		0.028 0.250 (HuNMT-1)	0.240	415.3
DDD99763		0.007 0.058 (HuNMT-1)	0.053	503.3
DDD99815		0.025 0.19 (HuNMT-1)	0.123	481.3
DDD99816		0.016 0.153 (HuNMT-1)	0.031	459.2
DDD99817		0.014 0.56 (HuNMT-1)	0.047	455.2
DDD99818		0.011 0.85 (HuNMT-1)	0.047	448.3

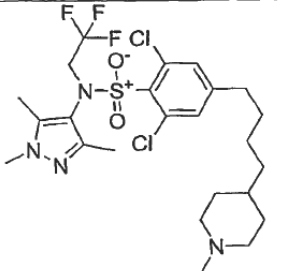
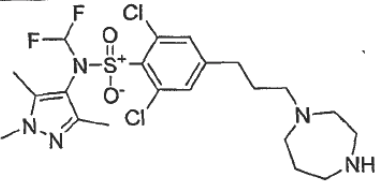
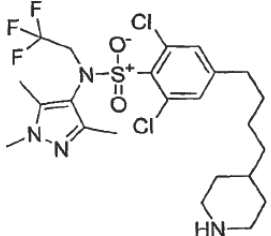
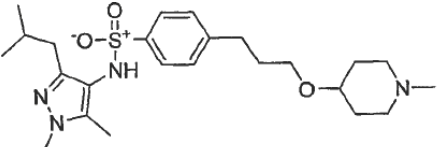
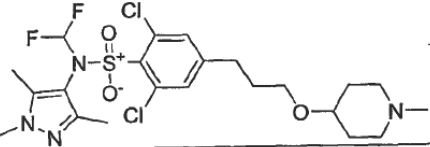
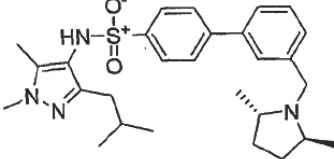
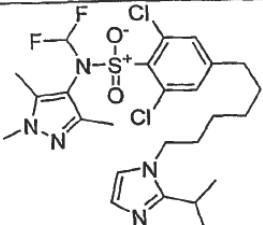
DDD99819		0.008 0.041 (<i>HuNMT-1</i>)	0.043	455.2
DDD99820		0.005 0.052 (<i>HuNMT-1</i>)	0.020	421.2
DDD99821		0.16 3.8 (<i>HuNMT-1</i>)	0.59	510.3
DDD99822		0.006 0.017 (<i>HuNMT-1</i>)	0.051	509.3
DDD99823		0.006 0.033 (<i>HuNMT-1</i>)	0.041	475.3
DDD99824		0.004 0.013 (<i>HuNMT-1</i>)	0.014	455.2
DDD99825		0.011 0.036 (<i>HuNMT-1</i>) 0.039 (<i>LmNMT</i>)	0.054	421.3
DDD99826		0.016 0.094 (<i>HuNMT-1</i>)	0.104	475.2

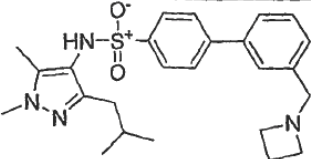
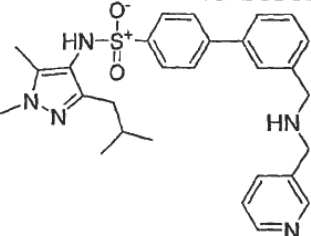
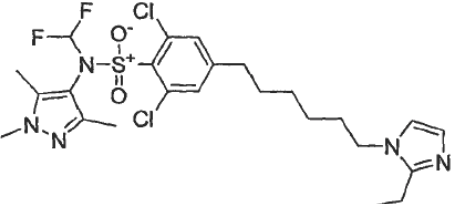
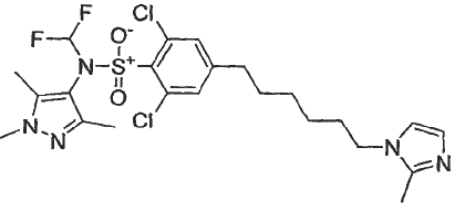
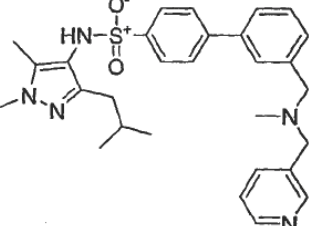
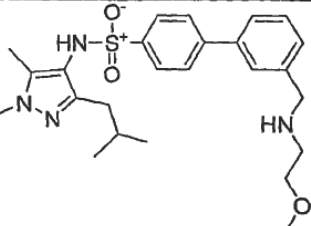
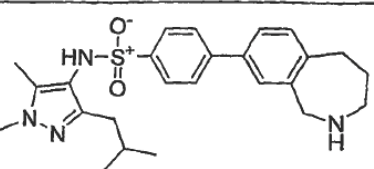
DDD99827		0.007 0.029 (<i>Hu</i> NMT-1)	0.019	459.2
DDD99830		0.003 0.032 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.011 (<i>Lm</i> NMT)	0.020	419.3
DDD99832		0.003 0.011 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.044 (<i>Af</i> NMT)	0.010	459.2
DDD99833		0.003 0.168 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.009 (<i>Lm</i> NMT)	0.018	498.2
DDD99834		0.019 0.47 (<i>Hu</i> NMT-1)	0.225	484.2
DDD99835		0.38 >1 (<i>Hu</i> NMT-1)	>1	442.0
DDD99836		0.003 0.15 (<i>Hu</i> NMT-1)	0.013	516.2

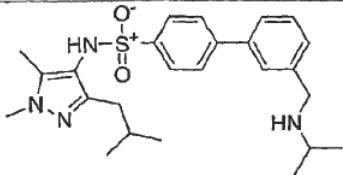
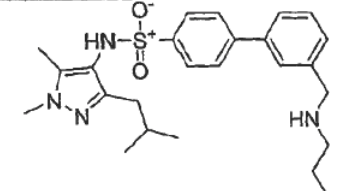
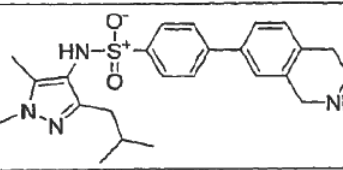
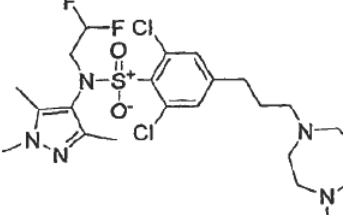
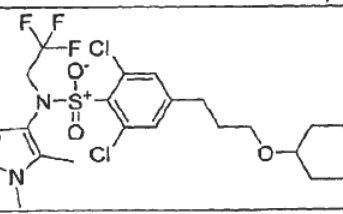
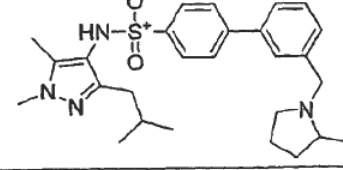
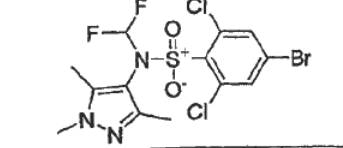
DDD99837		0.007 0.12 (<i>HuNMT-1</i>) 0.20 (<i>AfNMT</i>)	0.036	447.3
DDD99838		0.17 0.37 (<i>HuNMT-1</i>)	>1	444.25
DDD100086		0.003 0.145 (<i>HuNMT-1</i>)	0.012	524.2
DDD100088		0.002 0.024 (<i>HuNMT-1</i>)	0.003	501.2
DDD100091		0.002 0.009 (<i>HuNMT-1</i>)	0.004	487.2
DDD100093		0.162 0.021 (<i>HuNMT-1</i>)	0.106	435.3
DDD100094		0.003 0.025 (<i>HuNMT-1</i>)	0.008	481.3

DDD100095		0.005 0.022 (<i>HuNMT-1</i>)	0.055	441.3
DDD100096		0.003 0.009 (<i>HuNMT-1</i>)	0.003	509.2
DDD100097		0.002 0.021 (<i>HuNMT-1</i>)	0.001	523.2
DDD100139		1.4 2.3 (<i>HuNMT-1</i>)	>1	517.3
DDD100140		0.12 0.74 (<i>HuNMT-1</i>)	>1	525.3
DDD100141		0.003 0.033 (<i>HuNMT-1</i>) 0.003 (<i>LmNMT</i>)	0.003	537.2
DDD100142		0.004 0.081 (<i>HuNMT-1</i>)	0.014	538.0

DDD100143		0.003 0.01 (<i>Hu</i> NMT-1)	0.017	475.2
DDD100144		0.002 0.006 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.001 (<i>Lm</i> NMT)	0.001	537.0
DDD100145		0.011 0.148 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.035 (<i>Lm</i> NMT)	0.02	523.2
DDD100146		0.36 2.3 (<i>Hu</i> NMT-1)	>1	481.3
DDD100147		3.2 >10 (<i>Hu</i> NMT-1)	>1	477.9
DDD100148		0.008 0.21 (<i>Hu</i> NMT-1)	0.018	558.2
DDD100149		0.014 2.4 (<i>Hu</i> NMT-1)	0.132	556.2

DDD100165		0.004 0.11 (HuNMT-1)	0.020	569.2
DDD100166		0.005 0.008 (HuNMT-1)	0.002	524.2
DDD100167		0.004 0.071 (HuNMT-1)	0.014	555.2
DDD100168		0.009 0.168 (HuNMT-1)	0.110	463.2
DDD100169		0.003 0.005 (HuNMT-1) 0.001 (LmNMT)	0.001	539.1
DDD100790		0.043 0.52 (HuNMT-1) 0.35 (LmNMT)	0.269	495.3
DDD100791		0.21 2.1 (HuNMT-1) 0.044 (LmNMT)	0.344	576.2

DDD100792		0.01 0.076 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.23 (<i>Lm</i> NMT)	0.143	481.3
DDD100793		0.026 0.33 (<i>Hu</i> NMT-1) 1.4 (<i>Lm</i> NMT)	0.54	504.3
DDD100794		0.013 0.49 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.024 (<i>Lm</i> NMT)	0.160	562.2
DDD100795		0.003 0.042 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.002 (<i>Lm</i> NMT)	0.005	548.2
DDD100796		0.86 >1 (<i>Hu</i> NMT-1) >1 (<i>Lm</i> NMT)	>1	518.3
DDD100797		0.023 0.077 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.27 (<i>Lm</i> NMT)	0.492	471.3
DDD100798		0.003 0.004 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.025 (<i>Lm</i> NMT)	0.006	453.3

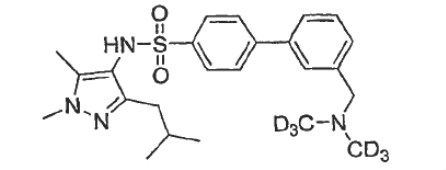
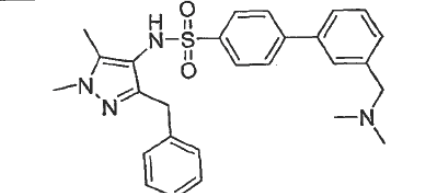
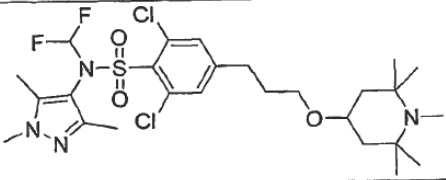
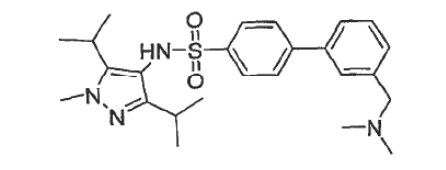
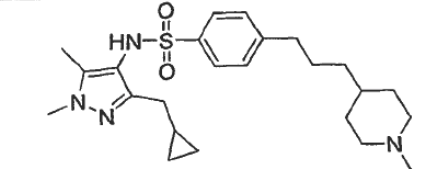
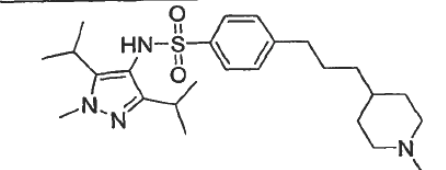
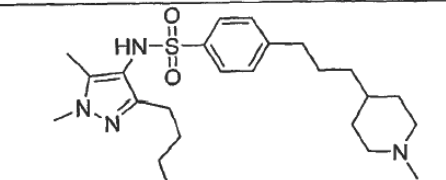
DDD100799		0.02 0.24 (<i>HuNMT-1</i>) 0.47 (<i>LmNMT</i>)	0.293	455.3
DDD100800		0.006 0.021 (<i>HuNMT-1</i>) 0.073 (<i>LmNMT</i>)	0.052	455.3
DDD100801		0.004 0.011 (<i>HuNMT-1</i>) 0.011 (<i>LmNMT</i>)	0.014	439.2
DDD100802		0.003 0.101 (<i>HuNMT-1</i>) 0.005 (<i>LmNMT</i>)	0.004	552.0
DDD100803		0.002 0.046 (<i>HuNMT-1</i>) 0.005 (<i>LmNMT</i>)	0.008	571.2
DDD100804		0.006 0.061 (<i>HuNMT-1</i>) 0.077 (<i>LmNMT</i>)	0.035	481.3
DDD100805		0.27 >1 (<i>HuNMT-1</i>) >1 (<i>LmNMT</i>)	>1	463.2

DDD100806		0.004 0.057 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.224 (<i>Lm</i> NMT)	0.033	485.3
DDD100807		0.002 0.004 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.001 (<i>Lm</i> NMT)	0.001	523.2
DDD100862		0.358 0.174 (<i>Hu</i> NMT-1) >1μM (<i>Lm</i> NMT)	>1μM	441.2
DDD100863		0.006 0.051 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.091 (<i>Lm</i> NMT)	0.015	469.3
DDD100865		0.097 0.314 (<i>Hu</i> NMT-1) 1.9 (<i>Lm</i> NMT)	7.3	441.2
DDD100866		0.010 0.047 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.054 (<i>Lm</i> NMT)	3.2	441.2
DDD100867		0.006 0.039 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.074 (<i>Lm</i> NMT)	0.048	427.2
DDD100868		0.015 0.002 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.004 (<i>Lm</i> NMT)	0.0009	467.3

DDD100869		0.004 0.006 (<i>HuNMT-1</i>) 0.019 (<i>LmNMT</i>)	5.7	518.3
DDD100870		0.005 0.018 (<i>HuNMT-1</i>) 0.045 (<i>LmNMT</i>)	0.013	441.2
DDD100871		7.95 >1μM (<i>HuNMT-1</i>) >1μM (<i>LmNMT</i>)	51.0	374.0
DDD100872		0.003 0.017 (<i>HuNMT-1</i>) 0.005 (<i>LmNMT</i>)	0.002	551.2
DDD100873		13.8 >1μM (<i>HuNMT-1</i>) >1μM (<i>LmNMT</i>)	>1μM	422.2
DDD100874		0.740 >1μM (<i>HuNMT-1</i>) >1μM (<i>LmNMT</i>)	>1μM	422.2
DDD100875		2.68 >1μM (<i>HuNMT-1</i>) >1μM (<i>LmNMT</i>)	20.5	386.1

DDD100876		0.006 0.020 (<i>HuNMT-1</i>) 0.059 (<i>LmNMT</i>)	0.014	453.3
DDD100877		123.0 >1μM (<i>HuNMT-1</i>) >1μM (<i>LmNMT</i>)	33.9	420.0
DDD100878		0.262 2.4 (<i>HuNMT-1</i>) 0.906 (<i>LmNMT</i>)	>1μM	422.2
DDD100879		0.803 2.6 (<i>HuNMT-1</i>) 1.59 (<i>LmNMT</i>)	>1μM	408.2
DDD100880		>1μM >1μM (<i>HuNMT-1</i>) >1μM (<i>LmNMT</i>)	21.4	436.0
DDD100881		0.020 0.233 (<i>HuNMT-1</i>) 0.778 (<i>LmNMT</i>)	0.234	481.3
DDD100882		0.305 0.769 (<i>HuNMT-1</i>) >1μM (<i>LmNMT</i>)	2.45	518.3

DDD100889		5.3 1.3 (<i>Hu</i> NMT-1) 1.2 (<i>Lm</i> NMT)	>1 μ M	506.0
DDD100891		0.020 0.100 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.045 (<i>Lm</i> NMT)	0.129	474.2
DDD100965		0.025 0.037 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.026 (<i>Lm</i> NMT)	<i>nd</i>	452.2
DDD100966		0.012 0.22 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.012 (<i>Lm</i> NMT)	<i>nd</i>	432.2
DDD100968		0.016 0.14 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.045 (<i>Lm</i> NMT)	<i>nd</i>	446.2
DDD100969		0.010 0.019 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.044 (<i>Lm</i> NMT)	<i>nd</i>	438.2
DDD100971		0.04 0.63 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.55 (<i>Lm</i> NMT)	<i>nd</i>	494.2

DDD100972		0.005 0.014 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.005 (<i>Lm</i> NMT)	<i>nd</i>	446.2
DDD100974		0.026 0.11 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.028 (<i>Lm</i> NMT)	<i>nd</i>	474.2
DDD100978		0.019 >1.0 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.04 (<i>Lm</i> NMT)	<i>nd</i>	594.2
DDD100979		0.20 0.20 (<i>Hu</i> NMT-1) >1.0 (<i>Lm</i> NMT)	<i>nd</i>	454.2
DDD100980		0.028 0.15 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.13 (<i>Lm</i> NMT)	<i>nd</i>	444.2
DDD100985		0.10 0.62 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.38 (<i>Lm</i> NMT)	<i>nd</i>	460.2
DDD100986		0.018 0.33 (<i>Hu</i> NMT-1) 0.16 (<i>Lm</i> NMT)	<i>nd</i>	446.2

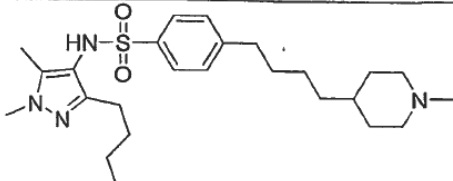
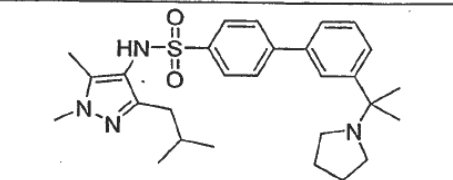
DDD100990		<p>0.024 0.40 (<i>Hu</i>NMT-1) 0.13 (<i>Lm</i>NMT)</p>	<i>nd</i>	460.2
DDD100991		<p>0.005 0.03 (<i>Hu</i>NMT-1) 0.05 (<i>Lm</i>NMT)</p>	<i>nd</i>	494.2

Tabla1. Actividad enzimática y celular de inhibidores de n-miristoiltransferasa.

Las actividades enzimáticas son para NMT de *T. brucei*. Los datos de inhibición enzimática, cuando están presentes de, (*Hu*NMT-1)humana, (*Af*NMT) de *Aspergillus fumigatus*, de (*Lm*NMT) de *Leishmania mayor* están dados en paréntesis. Las actividades celulares son para inhibición de *T. brucei brucei* (forma en corriente sanguínea, variante 221).

5

Referencia	IC ₅₀ (μM)								
	HT29	HCT116	SkBr3	RT112	C6	H460	MRC5	HT1080	A549
DDD85646	0.112	0.234	0.108	0.330	1.16	1.32	0.123	0.06	0.157
DDD86206	0.154	0.422	0.141	0.425	1.89	2.53	0.209	0.086	0.213

Tabla 2. Actividad de inhibidores de n-miristoiltransferasa contra líneas celulares de cáncer humano

10

Referencia	IC ₅₀ (μM)			
	NCI-H1299	MDA-MB-231	OE19	OE21
DDD85646	0.57	0.23	0.66	0.29
DDD86212	1.08	0.64	4.37	1.39
DDD86470	3.71	0.89	4.57	1.20
DDD86481	0.096	0.047	0.132	0.057

Tabla 3. Actividad de inhibidores de N-miristoiltransferasa contra líneas celulares de cáncer humano

Referencia	IC ₅₀ (μM)		
	MDA-MB-231	HT-29	HCT116
DDD85646	0.23	0.112	0.234
DDD88558	0.448	0.176	0.629
DDD90086	0.537	0.281	0.921
DDD90149	2.23	>10	1.91
DDD100144	0.218	n.d.	0.282
DDD100169	0.249	n.d.	0.419

Tabla 4. Actividad de inhibidores de N-miristoiltransferasa contra líneas celulares de cáncer humano

El establecimiento de la penetración de CNS de los inhibidores NMT fue determinado en ratón NMRI hembra después de dosificación i.v (n= 3 por grupo de dosis, concentración medida después de t= 5 min).

5

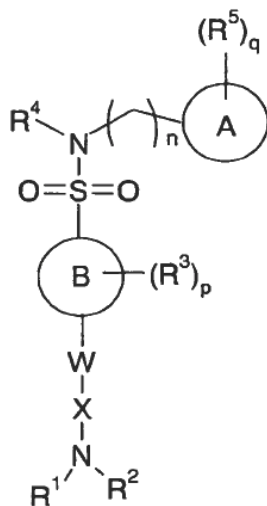
Referencia	Dosis	Conc (ng/ml en sangre)	Conc (ng/ml en cerebro)	Cerebro:Sangre
DDD73490	0.33mg/kg	52	314	6.0
DDD88195	1.0mg/kg	116	93	0.8
DDD88638	2.0mg/kg	281	378	1.35
DDD90154	2.0mg/kg	455	608	1.34
DDD99742	2.0mg/kg	642	422	0.66
DDD99837	3.0mg/kg	388	99	0.26
DDD100097	2.0mg/kg	224	335	1.50
DDD100144	2.0mg/kg	413	545	1.32
DDD100153	2.0mg/kg	269	171	0.64

Tabla 5. Concentración del fármaco en sangre y cerebro en ratón NMRI hembra a t= 5 min después de dosificación i.v. sencilla (promedio de tres animales)

10 El establecimiento de la eficacia antitripanosómica en DDD85646 en un modelo agudo de tripanosomiasis fue determinada a seis niveles de dosis en el ratón NMRI hembra (n=3 por grupo de dosis). El compuesto fue dosificado durante cuatro días *b.i.d.* al nivel establecido comenzando tres días después de la infección con 1×10^4 de tripanosomas (*T. brucei brucei*, forma en corriente sanguínea, variante 221).

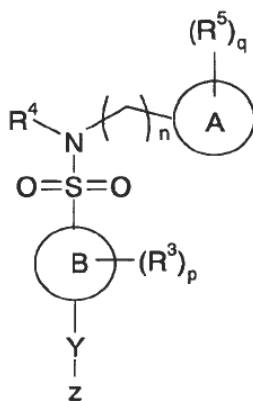
Reivindicaciones

1. Uso de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con N-miristoiltransferasa (NMT):



Fórmula (I)

5



Fórmula (II)

en donde:

n es 0,1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 10 el anillo A, denominado aquí como grupo "cabeza", es un grupo arilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido en donde cada carbono o nitrógeno sustituible en el anillo A es opcional e independientemente sustituido por uno o más R^5 y en donde si el anillo A contiene una unidad estructural -NH ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquilo (e.g. metilo); y en donde R^4 y el anillo A junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un grupo cíclico;
- 15 el anillo B es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido en donde cada carbono o heteroátomo sustituible en el anillo B está opcional e independientemente sustituido por uno o más R^3 ;

W es seleccionado de un hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R^{11} , un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido y un carbociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de grupos halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi;

5 X es seleccionado de un hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R^{11} y un carbociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de grupos halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi;

en donde uno de W y X puede estar ausente;

10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de hidrógeno, R^{12} , hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R^{12} , y $-(CH_2)_l$ -heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{12} ; en donde R^1 y R^2 tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un heterociclo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; en donde R^1 y/o R^2 tomados juntos con W o X pueden formar un heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; y en donde uno o más de R^3 y R^5 tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un carbociclo, por ejemplo heterociclilo, opcionalmente sustituido con R^{12} ; l es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

15 en donde cada R^{11} y R^{12} es seleccionado independientemente de halógeno, trifluorometilo, ciano, tio, nitro, oxo, $=NR^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CONR^{13}_2$,

$-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-SONR^{13}_2$, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-CSR^{13}$, $-N(R^{13})R^{14}$,

$-C(O)N(R^{13})R^{14}$, $-SO_2N(R^{13})R^{14}$ y R^{15} ;

en donde R^{13} y R^{14} son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o R^{15} ;

20 en donde R^{15} es seleccionado de hidrocarbilo, carbociclilo y $-(CH_2)_m$ -heterociclilo, y cada R^{15} está opcional e independientemente sustituido con uno o más de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es 0, 1, 2, 3 o 4; en donde los valores de R^4 pueden ser el mismo o diferente;

q es 0, 1, 2, 3 o 4; en donde los valores de R^5 pueden ser el mismo o diferente;

25 Y y Z, pudiendo estar ausente uno de ellos o ambos, son seleccionados independientemente de hidrógeno, R^{16} , hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R^{16} , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{16} , en donde cada R^{16} es seleccionado independientemente de halógeno, trifluorometilo, ciano, tio, nitro, oxo, $=NR^{17}$, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$,

$-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-NR^{17}COR^{18}$, $-NR^{17}CONR^{18}_2$, $-NR^{17}COR^{18}$, $-NR^{17}CO_2R^{18}$, $-S(O)R^{17}$,

30 $-S(O)_2R^{17}$, $-SONR^{17}_2$, $-NR^{17}S(O)_2R^{18}$; $-CSR^{17}$, $-N(R^{17})R^{18}$, $-C(O)N(R^{17})R^{18}$, $-SO_2N(R^{17})R^{18}$ y R^{19} ; r es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

en donde R^{17} y R^{18} son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o R^{19} ;

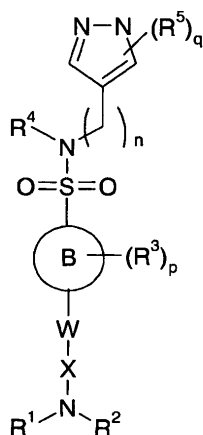
en donde R^{19} es seleccionado de hidrocarbilo, carbociclilo y $-(CH_2)_s$ -heterociclilo, y cada R^{19} está opcional e independientemente sustituido con uno o más de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi;

s es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El uso como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el anillo A es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros.

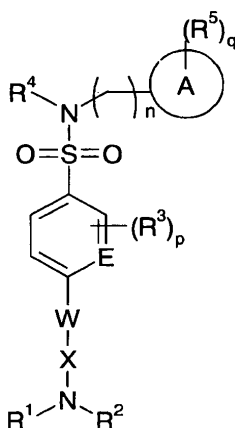
3. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en donde el compuesto es de fórmula (III):



Fórmula (III)

en donde cada R^5 es seleccionado independientemente de hidrógeno R^{12} , hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R^{12} , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{12} .

- 5 4. El uso como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en donde el anillo B es un arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O.
5. El uso como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en donde el compuesto es de fórmula (IV):

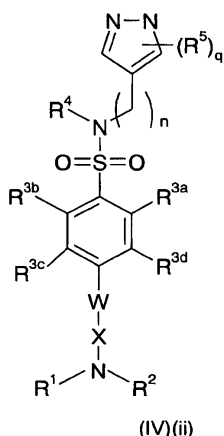


Fórmula (IV)

10

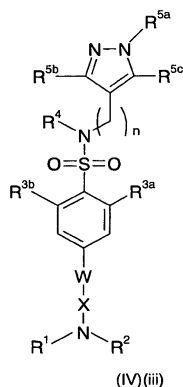
en donde E es seleccionado independientemente de C y N.

6. El uso como se reivindica en la reivindicación 5 en donde el compuesto es de fórmula (IV) (ii)



en donde R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son seleccionados independientemente de hidrógeno, R^{12} , hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R^{12} , y $-(CH_2)_l$ -heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{12} .

7. El uso como se reivindica en la reivindicación 6 en donde el compuesto es de fórmula (IV) (iii):



5

en donde R^{3a} , R^{3b} son seleccionados independientemente de hidrógeno, R^{12} , hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R^{12} , y $-(CH_2)_l$ -heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{12} , y

R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son seleccionados independientemente de hidrógeno, R^{12} , hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R^{12} , y $-(CH_2)_l$ -heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{12} .

10 8. El uso como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en donde:

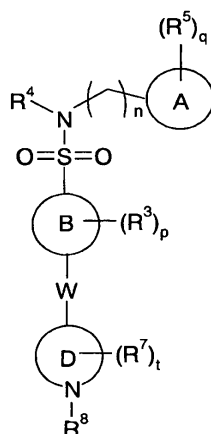
W está ausente y X es un carbociclilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi;

R^1 y R^2 están unidos con el N de $-NR^1R^2$ para formar un heterociclo que contiene N protonable desaturado de cinco a siete miembros sustituido opcionalmente con uno o más R^{12} , y/o

15 R^4 es seleccionado de hidrógeno y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi o carbociclilo.

9. El uso como se reivindica en la reivindicación 8 en donde X es seleccionado del grupo consistente de arilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno o más R^{12} .

20 10. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 8 o 9 en donde el compuesto es de fórmula (V):



Fórmula (V)

en donde t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 5 el anillo D es heterociclo de 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, en donde cada carbono o nitrógeno sustituible en el anillo D es opcional e independientemente sustituido por uno o más R^7 ;

R^7 es seleccionado independientemente de hidrógeno R^{20} , hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R^{20} , y $-(CH_2)_v$ -heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{20} ; v es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

en donde cada R^{20} es seleccionado independientemente de halógeno, trifluorometilo, ciano, tio, nitro, oxo, $=NR^{21}$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-NR^{21}COR^{22}$, $-NR^{21}CONR^{22}$, $-NR^{21}COR^{22}$,

- 10 $-NR^{21}CO_2R^{22}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-SONR^{21}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $-CSR^{21}$, $-N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})R^{22}$ y R^{23} ;

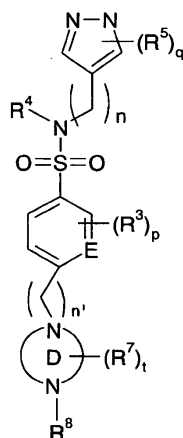
en donde R^{21} y R^{22} son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o R^{23} ;

en donde R^{23} es seleccionado de hidrocarbilo, carbociclilo y $-(CH_2)_w$ -heterociclilo, y cada R^{23} está opcional e independientemente sustituido con uno o más de halógeno, ciano, amino, hidroxí, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi;

- 15 w es 0,1, 2, 3, 4, 5 o 6;

y R^8 es seleccionado de la lista de sustituyentes representados por el grupo R^4 .

11. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 8 o 9 en donde el compuesto es de fórmula (VI)(i):



Fórmula (VI) (i)

en donde E es seleccionado de C y N;

n' es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

- 5 el anillo D es heterociclo de 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido en donde cada carbono o nitrógeno sustituible en el anillo D es opcional e independientemente sustituido por uno o más R⁷;

R⁷ es seleccionado independientemente de hidrógeno R²⁰, hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R²⁰, y -(CH₂)_v-heterociclilo opcionalmente sustituido con R²⁰;

v es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 10 en donde cada R²⁰ es seleccionado independientemente de halógeno, trifluorometilo, ciano, tio, nitro, oxo, =NR²¹, -OR²¹, -SR²¹, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹, -OC(O)R²¹, -NR²¹COR²², -NR²¹CONR²², -NR²¹COR²², -NR²¹CO₂R²², -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -SONR²¹, -NR²¹S(O)₂R²², -CSR²¹, -N(R²¹)R²², -C(O)N(R²¹)R²², -SO₂N(R²¹)R²² y R²³;

en donde R²¹ y R²² son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o R²³;

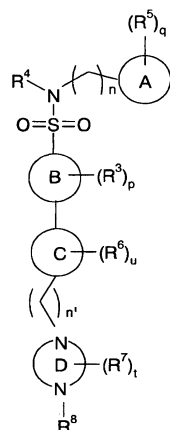
- 15 en donde R²³ es seleccionado de hidrocarbilo, carbociclilo y -(CH₂)_w-heterociclilo, y cada R²³ está opcional e independientemente sustituido con uno o más de halógeno, ciano, amino, hidroxí, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi;

w es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

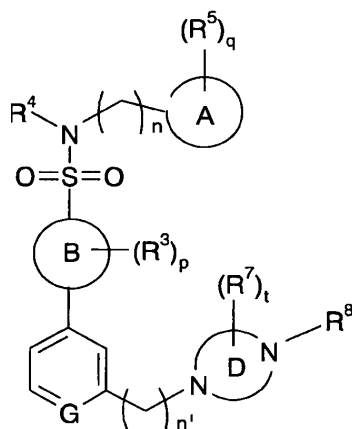
t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

R⁸ es seleccionado de la lista de sustituyentes representados por el grupo R⁴.

- 20 12. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 8 a 11 en donde el compuesto es de fórmula (VII) o de fórmula (VIII)



Fórmula (VI)



Fórmula (VIII)

5 en donde u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

en anillo C es un grupo cíclico opcionalmente sustituido en donde cada carbono o heteroátomo sustituible en anillo C es opcional e independientemente sustituido por uno o más R^6 ;

R^6 es seleccionado independientemente de hidrógeno R^{20} , hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R^{20} , y $-(CH_2)_v$ -heterociclilo opcionalmente sustituido con R^{20} ; v es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

10 en donde cada R^{20} es seleccionado independientemente de halógeno, trifluorometilo, ciano, tio, nitro, oxo, $=NR^{21}$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})R^{22}$ y R^{23} ;

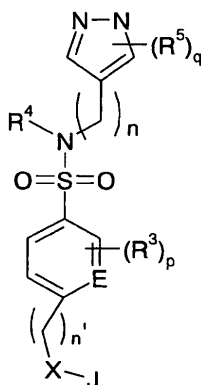
en donde R^{21} y R^{22} son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o R^{23} ;

15 en donde R^{23} es seleccionado de hidrocarbilo, carbociclilo y $-(CH_2)_w$ -heterociclilo, y cada R^{23} está opcional e independientemente sustituido con uno o más de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi;

w es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

en donde G es seleccionado independientemente de C y N.

13. Uso de un compuesto de la fórmula (IX) en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con N-miristoiltransferasa (NMT):



(IX)

en donde

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n' es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

5 E es seleccionado de C y N;

X es seleccionado de un hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R¹¹ y un carbociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de grupos halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi, o X puede estar ausente;

10 R³, R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de hidrógeno, R¹², hidrocarbilo opcionalmente sustituido con R¹², y -(CH₂)_l-heterociclilo opcionalmente sustituido con R¹²; y en donde uno o más de R³ y R⁵ tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un carbociclo, por ejemplo heterociclilo, opcionalmente sustituido con R¹²;

l es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

15 en donde cada R¹¹ y R¹² es seleccionado independientemente de halógeno, trifluorometilo, ciano, tio, nitro, oxo, =NR¹³, -OR¹³, -SR¹³, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -OC(O)R¹³, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CONR¹³₂,

-NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CO₂R¹⁴, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -SONR¹³₂, -NR¹³S(O)₂R¹⁴, -CSR¹³, -N(R¹³)R¹⁴, -C(O)N(R¹³)R¹⁴, -SO₂N(R¹³)R¹⁴ y R¹⁵;

en donde R¹³ y R¹⁴ son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o R¹⁵;

20 en donde R¹⁵ es seleccionado de hidrocarbilo, carbociclilo y -(CH₂)_m-heterociclilo, y cada R¹⁵ es opcionalmente y sustituido independientemente con uno o más de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

J es independientemente un heterociclo que contiene nitrógeno o una amina.

25 14. El uso como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en donde la enfermedad o trastorno relacionados con NMT seleccionados del grupo consistente de cáncer; infecciones microbianas, enfermedades/trastornos neurológicos y diabetes.

15. Un método para inhibir la actividad de una o más NMT, comprendiendo dicho método poner en contacto una o más NMT con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II) o fórmula (IX) *in vitro*.