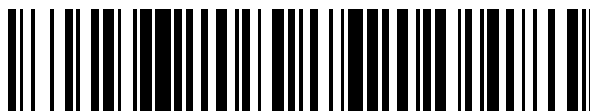


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 072**

51 Int. Cl.:

A61K 31/33 (2006.01) **C07D 417/10** (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 213/89 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)
C07D 231/40 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2010** **E 10802849 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015** **EP 2456435**

54 Título: **Heteroaril benzamidas, composiciones y métodos de utilización**

30 Prioridad:

13.04.2010 US 323681 P
21.07.2009 US 227213 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.10.2015

73 Titular/es:

**THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND
STANFORD JUNIOR UNIVERSITY (50.0%)**
**Office of the General Counsel, Building 170, 3rd
Floor, Main Quad, P.O. Box 20386**
Stanford, CA 94305-2038, US y
AUCKLAND UNISERVICES LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

SUTPHIN, PATRICK;
CHAN, DENISE;
TURCOTTE, SANDRA;
DENNY, WILLIAM ALEXANDER;
HAY, MICHAEL PATRICK;
GIDDENS, ANNA CLAIRE;
BONNET, MURIEL y
GIACCIA, AMATO

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 547 072 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

Heteroaril benzamidas, composiciones y métodos de utilización

La presente invención se realizó en parte con el apoyo del Gobierno de los Estados Unidos bajo el número de Contrato CA-082566, concedido por el Instituto Nacional del Cáncer. El Gobierno puede tener ciertos derechos en la invención.

Se proporciona en la presente patente ciertas heteroaril benzamidas, composiciones, y métodos para su fabricación y uso.

La hipoxia tumoral tiene un papel bien definido a la hora de impulsar la progresión tumoral y la metástasis, además de la resistencia a la terapia. Un mediador clave del estrés hipóxico es el HIF α . El HIF es un factor de transcripción heterodimérico de tipo bHLH, constituido por una subunidad lábil al oxígeno (HIF- α) y una subunidad constitutiva (HIF- β).

En presencia de oxígeno, la hidroxilación en los residuos de prolina 564 y 402 mediante prolin hidroxilasas (PHDs) marca el HIF- α para su reconocimiento y su unión a la proteína Von Hippel-Lindau (pVHL), lo que conduce a la degradación del HIF- α . Bajo condiciones hipóxicas, la actividad de las PHD disminuye, lo que evita el reconocimiento del HIF- α por parte de la pVHL. En células que carecen del VHL, el HIF- α estabilizado se une al HIF- β para activar la transcripción de genes implicados en diversos procesos. El HIF transcribe genes que actúan de mediadores en la glicólisis, angiogénesis, remodelación tisular, permeabilidad epitelial y tono vascular. Estos genes, y los procesos conducidos por estos genes, actúan para promover el crecimiento tumoral y la supervivencia en condiciones hipóxicas.

Estudios funcionales indican que la pVHL, la proteína producto del VHL, es una ubiquitina ligasa E3 que tiene como diana la subunidad α del factor inducible por hipoxia (HIF) para su degradación proteasomal bajo normoxia. Además de este papel en la regulación del HIF, la pVHL ha sido implicada en una variedad de procesos, incluyendo ensamblaje de la matriz extracelular, regulación de la estabilidad de los microtúbulos, poliubiquitinación de miembros de la familia de PKC atípicas, regulación de la fibronectina, y subunidades de la ARN polimerasa II.

Existe un interés considerable en la identificación de los inhibidores de HIF, y se han identificado varios inhibidores farmacológicos del HIF, aunque la interacción de estos agentes no es directamente con el HIF, sino a través de la modulación de los procesos celulares en los que el HIF es parte fundamental.

Una extensión de esta terapia sería en el tratamiento de células defectuosas en el gen de von Hippel-Lindau y enfermedades asociadas a tales defectos.

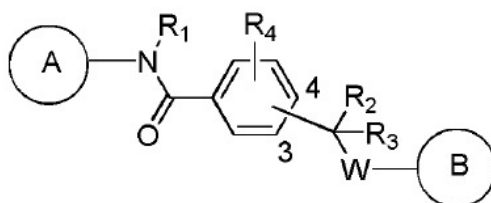
Mientras que muchos tumores sólidos responden a diferentes combinaciones de quimioterapias citotóxicas, el cáncer de riñón es una enfermedad particularmente intratable. El carcinoma de células renales (RCC, por sus siglas en inglés), el tipo de cáncer de riñón más común, ha demostrado ser un reto particularmente difícil, resistente tanto a terapia de radiación como a quimioterapias sistémicas estándar. Hasta la fecha, la inmunoterapia que utiliza interferón o interleucina-2 ha tenido un éxito moderado con respuestas en menos del 10% de los pacientes con RCC metastásico. El reciente desarrollo de las terapias anti-angiogénicas con sunitinib (Sutent) y sorafenib (Nexavar) es alentador aunque pocos pacientes tienen respuestas duraderas y muestran un aumento de la supervivencia. Fijar como diana al receptor de las tirosinas quinasas, que no es específico al desarrollo del RCC, se ha convertido en el estándar para el cuidado del RCC avanzado.

Una característica distintiva clave en el RCC es la pérdida de la función del gen supresor tumoral VHL, una mutación esencial y frecuente. Para establecer como diana específicamente las células del RCC sin toxicidad para las células normales, puede utilizarse una aproximación con letalidad sintética, buscando identificar los compuestos que muestren citotoxicidad selectiva para las células que han perdido el VHL funcional. El concepto de letalidad sintética, o genética condicional, describe la interacción genética de dos genes, ambos implicados en un proceso esencial. Cuando cualquiera de los genes es mutado por sí solo, la célula permanece viable. Sin embargo, la combinación de mutaciones en estos dos genes da como resultado la muerte celular. En el caso de letalidad sintética química la primera mutación es esencial para el desarrollo del cáncer, mientras que se inhibe un segundo gen mediante una molécula pequeña, lo que da como resultado la muerte celular citotóxica. Esta aproximación es particularmente atractiva porque no debería afectar al tejido normal no canceroso.

La patente WO 03/000267 describe derivados del amino nicotinato como moduladores de la glucoquinasa (GLK). La patente US2008/0076762 A1 describe derivados de la 4-aminopiperidina que muestran propiedades inhibidoras de la proteasa aspártica de los parásitos. La patente WO 2005/042489 describe bencenosulfonamidas N-sustituidas para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos cognitivos. La patente US 7312234 B2 describe

compuestos heterocíclicos de unión al receptor de quimiocina. La patente WO 2008/008374 describe inhibidores del CCR2 útiles para tratar la inflamación.

Se describen en la presente patente compuestos que funcionan de forma letal sintética ante la pérdida del *VHL* y/o selectivamente fijan como diana el RCC. Se proporciona al menos un compuesto de la Fórmula I:



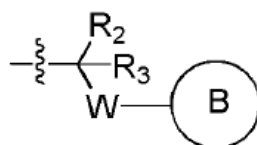
Fórmula I

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

A es 3-piridinilo que es opcionalmente sustituido;



10 está unido al anillo de fenilo bien en la posición 3 o en la 4;

R_1 , R_2 , y R_3 se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y alqueno opcionalmente sustituido;

R_4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ;

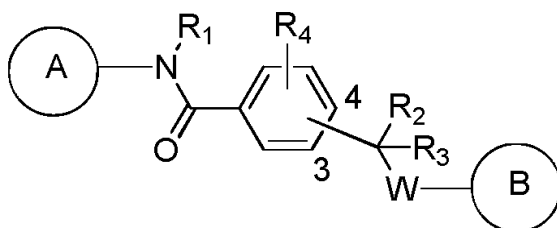
W es $-NRSO_2-$, en donde $_R$ es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; y

15 B es un anillo de arilo opcionalmente sustituido,

Siempre que si A es 3-piridinilo, R_1 , R_2 , y R_3 son cada uno hidrógeno, and W es $-NHSO_2-$, entonces B no es 3-metoxifenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tercbutilfenilo, 4-fluorofenilo, o 4-acetilfenilo;

20 en donde "arilo" hace referencia a un anillo aromático carbocíclico de 5 a 6 miembros; un sistema de anillos bicíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático; o un sistema de anillos tricíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático.

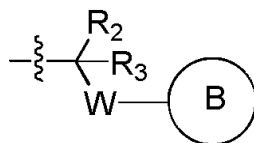
Se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la Fórmula IA:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 en donde:

A es 3-piridinilo que es opcionalmente sustituido;



está unido al anillo de fenilo bien en la posición 3 o en la 4;

5 R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y alqueno opcionalmente sustituido;

R_4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ;

W es $-NRSO_2-$, en donde R es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; y

B es un anillo de arilo opcionalmente sustituido,

10 en donde "arilo" hace referencia a un anillo aromático carbocíclico de 5 o 6 miembros; un sistema de anillos bicíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático; o un sistema de anillos tricíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico o aromático;

y al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.

Se describen métodos para el tratamiento de enfermedades medadas por HIF-1 α y/o HIF-2 α .

También se describen métodos para fijar como diana células que expresan el HIF-1 α y/o el HIF-2 α .

15 También se proporcionan compuestos para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad mediada por la proteína pVHL defectuosa.

También se describen métodos para fijar como diana células que tienen la proteína pVHL defectuosa.

Breve descripción de los dibujos

20 **Fig. 1. (A)** El compuesto **47** inhibe la glicólisis en células que son deficientes en VHL. Se midió el lactato (μ M/célula), que se convierte a partir de piruvato, el producto final de la glicólisis, se midió en células RCC4 y RCC4/VHL tratadas con un vehículo o con el compuesto **47** (5 μ M). **(B)** La captación de glucosa relativa es inhibida por el compuesto **47** en células deficientes en VHL. A continuación del tratamiento con el compuesto **47**, las células se privaron de glucosa durante 1 hora y a continuación fueron pulsadas durante 1 hora con 3 H-2-desoxiglucosa. **(C)** La inhibición de glucosa en células que han perdido el VHL depende de la concentración del compuesto **47**. Las células fueron tratadas con la concentración indicada y se midió la captación de glucosa. **(D)** La actividad relativa de la hexoquinasa resulta reducida por el compuesto **47**, específicamente en células sin el VHL. Los lisados de células enteras se examinaron para determinar la actividad de la hexoquinasa a continuación del tratamiento con el compuesto **47**. **(E)** Se midió la captación de glucosa y la actividad de la hexoquinasa para análogos activos e inactivos del compuesto **47**. Solamente los análogos activos afectaron tanto a la captación de glucosa como a la actividad de la hexoquinasa en células defectuosas en el VHL. **(F)** Los niveles relativos de ATP se reducen en respuesta al compuesto **47** en células que han perdido el VHL. **(G)** La disminución en los niveles de ATP en células deficientes en VHL depende de la concentración del compuesto **47**. **(H)** El consumo de oxígeno (nmol/min/ 10^6 células) no cambia en respuesta al compuesto **47**.

35 **Figura 2A-G** El cribado químico letal sintético identifica los compuestos que específicamente fijan como diana la pérdida del VHL en el carcinoma renal. (A) validación con XTT de 4-fenilsulfonamido-N-(piridin-3-il)benzamidas (PPBs): El compuesto **27** y el compuesto **47** se identificaron a partir del cribado químico letal sintético de células de carcinoma renal que han perdido el VHL. (B) Supervivencia clonogénica de las RCC4 con y sin VHL en respuesta al compuesto **47** (* $p < 0,00005$). (C) Placas representativas de la supervivencia clonogénica en células RCC4 y RCC4/VHL. Se trataron trescientas células con 5 μ M del compuesto **47** durante 10 días. (D) La muerte celular inducida por el compuesto **47** es irreversible después de tres días. Las células fueron tratadas con el compuesto **47** (5 μ M). El medio fue reemplazado después del tiempo indicado y las células se dejaron crecer durante un periodo total de 10 días (* $p < 0,0005$). (E) Supervivencia clonogénica de ACHN con o sin ARNhc al VHL en respuesta al compuesto **47** (* $p < 0,0001$). (F) El compuesto **47** induce una muerte celular necrótica. Las células RCC4 y RCC4/VHL fueron tratadas durante 3 días con 5 μ M del compuesto **47** y se examinó la cantidad de muerte celular

mediante tinción con azul de tripano (*p<0,01). (G) La toxicidad del compuesto **47** está mediada por el HIF. Los clones de las células RCC4, RCC4/VHL o RCC4/VHL que sobreexpresan el HIF-2 α se trataron con el compuesto **47** (*p<0,005). Todas las barras de error representan el error estándar de la media.

Figura 3A-K El compuesto **47** inhibe el metabolismo de la glucosa en células deficientes en VHL. (A) El compuesto **47** inhibe la captación de la glucosa y la glicólisis en células deficientes en VHL. El lactato (mM/célula), que se convierte a partir de piruvato, el producto final de la glicólisis, se midió en células RCC4 y RCC4/VHL tratadas con un vehículo o bien con el compuesto **47** (5 μ M) (*p<0,01). (B) La captación relativa de glucosa es inhibida por el compuesto **47** en células deficientes en VHL. A continuación del tratamiento con el compuesto **47** (5 μ M), las células se dejaron sin glucosa durante 1 hora y a continuación se pulsaron durante 1 hora con 3 H-2-desoxiglucosa. Los conteos se normalizan con respecto al número de células. (C) La inhibición de la captación de glucosa en células que han perdido el VHL depende de la concentración del compuesto **47**. Las células se trataron con la concentración indicada y se midió la captación de glucosa (*p<0,00005). (D) La actividad relativa de la hexoquinasa resulta perjudicada por el compuesto **47** específicamente en células sin VHL. Se examinaron lisados de células enteras para determinar la actividad de la hexoquinasa a continuación del tratamiento con el compuesto **47** (5 μ M). (E) La inhibición del compuesto **47** de la captación de glucosa depende del HIF. Fueron transfectadas células RCC4 con ARNip al HIF-1 β , tratado con el compuesto **47** (5 μ M), y se midió la captación de la glucosa (*p<0,05). (F) El consumo de oxígeno (nmol/min/10⁶ células) no cambia en respuesta al compuesto **47** (5 μ M). (G) Los niveles relativos de ATP se reducen en respuesta al compuesto **47** (5 μ M) en células que han perdido el VHL (*p<0,005). (H) La reducción en los niveles de ATP en células deficientes en VHL depende de la concentración del compuesto **47** (*p<0,01). (I) Expresión relativa del ARNm de Glut1 en RCC4 y RCC4/VHL, según se determina mediante PCR cuantitativa en tiempo real y normalizada con respecto a TBP. (J) Expresión relativa de ARNm de GLUT1 en RCC4 y RCC4/VHL según se determina mediante PCR cuantitativa en tiempo real y normalizada con respecto a TBP. Todas las barras de error representan el error estándar de la media. (K) El análogo del compuesto **47**, el compuesto **116**, se une a GLUT1. La 4-{2-[1-(6-Aminohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-4-piridinil}-N-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina no se une a GLUT1. Los lisados celulares de RCC4 y RCC4/VHL fueron incubados con el compuesto **116** inmovilizado con Affi-gel, o con 4-{2-[1-(6-aminohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-4-piridinil}-N-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina y se eluyó con una concentración de sal incremental. Las eluciones se analizaron con respecto al GLUT1.

Figura 4 La captación de glucosa y la actividad de la hexoquinasa se midieron para análogos del compuesto **47** activos e inactivos. Únicamente los análogos activos afectaron tanto a la captación de glucosa como a la actividad de la hexoquinasa en células defectuosas en VHL. Todas las barras de error representan el error estándar de la media.

Figura 5A-E Monitorización in vivo y eficacia del compuesto **47**. (A) La imagen de la FDG-PET demuestra una reducción in vivo en la captación de glucosa en un xenoinjerto de carcinoma renal de células claras en respuesta al compuesto **85**, un análogo más soluble y activo del compuesto **47**. Se implantaron células 786-O, un carcinoma renal de células claras con una mutación VHL de origen natural, por vía subcutánea en los costados de ratones desnudos CD-1. Sección transversal axial representativa de un ratón antes del tratamiento (izquierda) y después de tres inyecciones diarias i.p. con el compuesto **85** (11,6 mg/kg) (derecha), superpuesta sobre escáner TAC. (B) De forma cuantitativa, el compuesto **85** inhibe la FDG-PET en xenoinjertos de ratón. La cuantificación de la inhibición de FDG-PET por parte del compuesto **85**, según se determina por el percentil 90 ROI para el porcentaje de dosis inyectada por gramo (%ID/g) (*p<0,01). (C) El compuesto **85** no es tóxico para tejidos normales. (a, b) Riñón de los animales tratados con el vehículo y con el compuesto **85**. (c, d) Bazo de los animales tratados con el vehículo y con el compuesto **85**. (e, f) Hígado de los animales tratados con el vehículo y con el compuesto **85**. (g, h) Corazón de los animales tratados con el vehículo y con el compuesto **85**. (i, j) Glándula salivar los animales tratados con el vehículo y con el compuesto **85**. (k, l) Cerebro de los animales tratados con el vehículo y con el compuesto **85**. La barra de escala representa 100 micrómetros. (D) El compuesto **85** retrasa el crecimiento tumoral. Los ratones portadores de tumores de células 786-O se trataron diariamente con un vehículo o con el compuesto **85** (11,6 mg/kg durante los primeros 3 días, seguido por 7,8 mg/kg durante la siguiente semana) (*p<0,005). (E) El compuesto **85** retrasa el crecimiento tumoral en células que han perdido el VHL. Se implantaron células ACHN que expresan un ARN de horquilla corto para VHL por vía subcutánea en los costados de ratones con inmunidad comprometida. Una vez que los tumores alcanzaron una media de >20 mm³, los ratones se trataron diariamente con el compuesto **85** o con un vehículo (*p<0,05). Todas las barras de error representan el error estándar de la media.

Figure 6 Modelo del mecanismo del compuesto **47** de letalidad sintética.

Figure 7A-E El compuesto **47** no induce autofagia, apoptosis, o lesión del ADN. (A) Supervivencia clonogénica de RCC4 y RCC4/VHL tratadas con el compuesto **27** (5 μ M) (*p<0,05). Todas las barras de error representan el error estándar de la media. (B) El compuesto **47** no induce autofagia. Las células RCC4 y RCC4/VHL se trataron con concentraciones incrementales del compuesto **47** (1,25, 2,5 y 5 μ M), un control negativo (DMSO) y un control positivo (4-(piridin-4-il)-N-(m-tolil)tiazol-2-amina). Las células fueron lisadas y analizadas con respecto a LC3, un marcador de autofagia, o α -tubulina (control de carga). (C) El compuesto **47** no induce la apoptosis. Las células RCC4 y RCC4/VHL se trataron con el vehículo, con concentraciones incrementales del compuesto **47**, y camptotecina. Las células fueron coloreadas con DAPI y se examinó la condensación nuclear mediante microscopía

de fluorescencia. (D) Se trataron células RCC4 con el compuesto **47** (5 μ M) durante el tiempo indicado y se colorearon con Anexina V y yoduro de propidio y se sometieron a análisis FACS. (E) El compuesto **47** no induce lesiones del ADN. Se sometieron células RCC4 y RCC4/VHL a concentraciones incrementales del compuesto **47** (1,25, 2,5, y 5 μ M), un control negativo (DMSO), y un control positivo (doxorubicina). Las células fueron lisadas y sometidas a análisis Western blot con los anticuerpos indicados.

Figure 8A-E los carcinomas deficientes en *VHL* son más sensibles a la privación de glucosa en comparación con los RCC con *VHL* de tipo silvestre. (A) Niveles de expresión relativos de ARNm para diferentes genes implicados en el metabolismo de la glucosa en células RCC4 en relación a células RCC4/VHL. (B) La captación de la glucosa resulta perjudicada por el compuesto **47** (5 μ M) en células 786-O, que son deficientes en *VHL*, pero no 786/VHL, que han restaurado el *VHL* de tipo silvestre. (C) Las células RCC4 del mutante de *VHL* son más sensibles a la privación de glucosa que las RCC4/VHL. Se cultivaron células en medios carentes de glucosa y/o piruvato durante 6 días (* $p < 0,005$). (D) Las células 786-O del mutante de *VHL* son más sensibles a la privación de glucosa que las células 786/VHL (* $p < 0,05$). (E) Los tumores de células ACHN con *VHL* de tipo silvestre no son sensibles al tratamiento con el compuesto **47** (5 μ M). Se implantaron células ACHN por vía subcutánea en los costados de ratones con inmunidad comprometida. Una vez que los tumores alcanzaron una media de $>20 \text{ mm}^3$, los ratones se trataron diariamente con el compuesto **85** o un vehículo. Todas las barras de error representan el error estándar de la media.

Figura 9. Sensibilidad de las líneas celulares cancerígenas a la inhibición del GIUT1.

Tal como se utiliza en la presente especificación, las siguientes palabras, frases, y símbolos generalmente están destinadas a tener los significados explicados a continuación, excepto en el grado en que el contexto en el que se utilizan lo indicara de otro modo. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todas partes:

El término "Sujeto" hace referencia a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o será objeto del tratamiento, observación, o experimento. Los compuestos y métodos descritos en la presente patente pueden ser útiles tanto para la terapia con humanos como para aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano.

Tal como se utiliza en la presente patente, los términos "tratamiento" o "tratar" hacen referencia a la mejora de una enfermedad o trastorno, o de al menos un síntoma perceptible de los mismos. En otro modo de realización, "tratamiento" o "tratar" hace referencia a una mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente perceptible por parte del paciente. En aún otro modo de realización, "tratamiento" o "tratar" hace referencia a reducir el progreso de una enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, por ejemplo de un síntoma perceptible, fisiológicamente, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, o ambos. En aún otro modo de realización, "tratamiento" o "tratar" hace referencia a retrasar la aparición de una enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en la presente patente, "prevención" o "prevenir" hace referencia a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad determinada o trastorno.

Tal como se utiliza en la presente patente, "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un juicio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se utiliza en la presente patente, "administración por vía parenteral" y "administrar por vía parenteral" hacen referencia a modos de administración distintos a la administración por vía tópica o enteral, habitualmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbitaria, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraspinal, e intraesternal.

Un guión ("-") que no esté entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ se une a través del átomo de carbono.

El término "alquilo" hace referencia a un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificado, tal como un grupo de cadena recta o ramificado de 1-20, 1-8, o 1-6 átomos de carbono, denominados en la presente patente como alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, respectivamente. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, y similares.

El término "alqueno" hace referencia a un hidrocarburo insaturado de cadena recta o ramificado que tiene al menos que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, tal como un grupo de cadena recta o ramificado de 2-20, 2-8,

o 2-6 átomos de carbono, denominado en la presente patente como alqueno (C₂-C₂₀), alqueno (C₂-C₈), y alqueno (C₂-C₆), respectivamente. Ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, y 4-(2-metil-3-butenilo)-pentenilo.

5 El término "alquino" hace referencia a un hidrocarburo insaturado de cadena recta o ramificado que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, tal como un grupo de cadena recta o ramificado de 2-20, 2-8, o 2-6 átomos de carbono, denominados en la presente patente como alquino C₂-C₂₀, alquino C₂-C₈, y alquino C₂-C₆, respectivamente. Ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a, etino, propino, butino, pentino, hexino, metilpropino, 4-metil-1-butino, 4-propil-2-pentino, y 4-butil-2-hexino.

10 "Cicloalquilo" hace referencia a un grupo de anillos de hidrocarburo saturado, que tiene el número específico de átomos de carbono, tal como, por ejemplo anillos de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo además de grupos de anillos saturados unidos por puente y tipo jaula tales como, por ejemplo, adamantano.

15 El término "alcoxi" tal como se utiliza en la presente patente hace referencia a un grupo alquilo unido a un oxígeno (alquilo-O-). Grupos "Alcoxi" también incluyen un grupo alqueno unido a un oxígeno ("alquenoiloxi") o grupos con un grupo alquino unido a un oxígeno ("alquinoiloxi"). Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, grupos con un grupo alquilo, alqueno o alquino de 1-20, 1-8, o 1-6 átomos de carbono, denominados en la presente patente como alcoxi (C₁-C₂₀), alcoxi (C₁-C₈), y alcoxi (C₁-C₆), respectivamente. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, y similares.

20 "Acilo" hace referencia a los grupos (alquilo)-C(O)-, (cicloalquilo)-C(O)-, (arilo)-C(O)-, (heteroarilo)-C(O)-, y (heterocicloalquilo)-C(O)-, en donde el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo, y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo son tal como se describen en la presente patente. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, donde el carbono del grupo ceto está incluido en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo acilo C₂ es un grupo acetilo que tiene la fórmula CH₃(C=O)-.

25 "Alcoxycarbonilo" hace referencia a un grupo éster de la fórmula (alcoxi)(C=O)- unido mediante el carbono del carbonilo, en donde el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Por tanto, un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₆ es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un conector carbonilo.

30 Por "amino" se entiende el grupo -NH₂.

35 "Arilo" abarca: anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano, y tetralina; y sistemas de anillos tricíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno. Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados con un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de N, O, y S. Para tales sistemas de anillos fusionados bicíclicos en donde sólo uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o en el anillo de heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales de fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburo policíclico univalente cuyos nombres terminan en "-ilo", mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. El arilo, sin embargo, no abarca o se solapa de ninguna forma con el heteroarilo, definidos individualmente más adelante. Por tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo aromático de heterocicloalquilo, el sistema de anillos resultante es heteroarilo, no arilo, tal como se define en la presente patente.

40 El término "ariloxi" hace referencia al grupo de arilo-O-.

El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

45 "Heteroarilo" abarca: anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunos modos de realización, de 1 a 3, heteroátomos elegidos de N, O, y S, donde los átomos del anillo restantes son de carbono; y anillos de heterocicloalquilo que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunos modos de realización, de 1 a 3, heteroátomos elegidos de N, O, y S, donde los átomos del anillo restantes son de carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático. Por ejemplo, un heteroarilo incluye un anillo aromático de heterocicloalquilo de 5- a 7- miembros, fusionado con un anillo de

cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para tales sistemas de anillos de heteroarilo bicíclico fusionados en donde sólo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o el anillo de cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo sobrepasa 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunos modos de realización, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 2. En algunos modos de realización, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (según se numeran a partir de la posición de ligamiento a la que se asigna una prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 3-pirazolinilo, 2-tiazolilo, imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizínilo, triazolilo, quinolinilo, y pirazolilo. Los radicales bivalentes obtenidos a partir de radicales de heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre, se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no abarca o se solapa con el arilo según se define en la presente patente. Heteroarilo sustituido incluye además sistemas de anillos sustituidos con uno más sustituyentes óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

"Heterocicloalquilo" hace referencia a un único anillo alifático, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, además de combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. Grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (según se numeran a partir de la posición de ligamiento a la que se asigna prioridad 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, y 2,5-piperzinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, incluyendo 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados en donde se asigna al oxígeno una prioridad 1). El heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con una o más fracciones oxo, tal como N-óxido de piperidinilo, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

El término "ciano" tal como se utiliza en la presente patente hace referencia a -CN.

El término "carboxi" tal como se utiliza en la presente patente hace referencia a -COOH o sus correspondientes sales de carboxilato (por ejemplo, -COONa). El término carboxi también incluye "carboxicarbonilo," por ejemplo, un grupo carboxi unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, -C(O)-COOH o sales, tales como -C(O)-COONa.

El término "nitro" hace referencia a -NO₂.

El término "hidroxi" e "hidroxilo" hacen referencia a -OH.

El término "sulfínilo" incluye los grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S(O)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

El término "sulfonilo" incluye los grupos: -S(O₂)-H, -S(O₂)-(alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S(O₂)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-ariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-heteroariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterocicloxilo opcionalmente sustituido); y -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido).

Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye ejemplos en los que el evento o circunstancia ocurre y ejemplos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" según se define más adelante. Se entenderá por aquellas personas expertas en el arte, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que tales grupos no tienen la intención de introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente poco prácticos, no viables sintéticamente y/o inherentemente inestables.

El término "sustituido", tal como se utiliza en la presente patente, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o grupo designado es reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado no sea sobrepasada. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces 2 hidrógenos en el átomo se reemplazan. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos de utilidad. Un compuesto estable o una estructura estable debe implicar un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción, y la posterior formulación como un agente que tiene al menos utilidad práctica. A menos que se especifique de otro modo, los sustituyentes se nombran en la estructura del núcleo. Por ejemplo, ha de entenderse que cuando se detalla (cicloalquil)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión del sustituyente a la estructura del núcleo está en la parte alquilo.

Los términos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo “sustituido” (incluyendo piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, pirazolilo, y tiazolilo “sustituido”), a menos que se defina expresamente de otro modo, hacen referencia respectivamente a alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente elegido independientemente de:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_2)O-$ (por ejemplo, metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en donde uno o más de los hidrógenos de guanidina se reemplazan con un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, oxo (como sustituyente para heterocicloalquilo), nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se elige de alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b se elige de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se elige de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; o

R^b y R^c , y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente; y donde cada grupo opcionalmente sustituido es no sustituido o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo, arilo-alquilo C_1-C_4 , heteroarilo-alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , $-O$ alquilo C_1-C_4 , $-O$ alquilfenilo C_1-C_4 , $-$ alquilo C_1-C_4 $-OH$, $-O$ haloalquilo C_1-C_4 , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-$ alquilo C_1-C_4 $-NH_2$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilfenilo } C_1-C_4)$, $-NH(\text{alquilfenilo } C_1-C_4)$, ciano, nitro, oxo (como sustituyente para heteroarilo), $-CO_2H$, $-C(O)O$ alquilo C_1-C_4 , $-CON(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CONH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NHC(O)(\text{fenilo})$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)C(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)C(O)(\text{fenilo})$, $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ fenilo C_1-C_4 , $-C(O)$ haloalquilo C_1-C_4 , $-OC(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-SO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-SO_2(\text{fenilo})$, $-SO_2(\text{haloalquilo } C_1-C_4)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-SO_2NH(\text{fenilo})$, $-NHSO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NHSO_2(\text{fenilo})$, y $-NHSO_2(\text{haloalquilo } C_1-C_4)$.

En algunos modos de realización, los términos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo “sustituido” (incluyendo piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, pirazolilo, y tiazolilo “sustituido”), a menos que se defina expresamente de otro modo, hacen referencia respectivamente a alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituyente elegido independientemente de: $-R^a$, $-OR^b$, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, NO_2 , $-NR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-NR^cSO_2R^a$ y CN , donde R^a , R^b , y R^c son tal como se describen en la presente patente.

El término “acilo sustituido” hace referencia a los grupos (alquilo sustituido)- $C(O)-$, (cicloalquilo sustituido)- $C(O)-$, (arilo sustituido)- $C(O)-$, (heteroarilo sustituido)- $C(O)-$, y (heterocicloalquilo sustituido)- $C(O)-$, en donde el alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, y heterocicloalquilo sustituido son según se describen en la presente patente. En algunos modos de realización, el término “acilo sustituido” hace referencia a los grupos (alquilo sustituido)- $C(O)-$, (arilo sustituido)- $C(O)-$, y (heteroarilo sustituido)- $C(O)-$, en donde alquilo sustituido, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido son tal como se describen en la presente patente.

El término “alcoxicarbonilo sustituido” hace referencia al grupo (alquilo sustituido)- $O-C(O)-$ en donde el grupo se une a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo y en donde “alquilo sustituido” es tal como se describe en la presente patente.

El término “cicloalquiloxi sustituido” hace referencia a cicloalquiloxi en donde el constituyente cicloalquilo es sustituido (es decir, $-O(\text{cicloalquilo sustituido})$), en donde “cicloalquilo sustituido” es como se describe en la presente patente.

El término “amino sustituido” hace referencia al grupo $-NR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, y $-NR^cSO_2R^a$, en donde R^b y R^c son tal como se describe en la presente patente. El término “amino sustituido” también hace referencia a N-óxidos de los grupos $-NHR^d$, y NR^dR^d , cada uno según se describe en la presente patente. Los N-óxidos pueden prepararse mediante tratamiento del correspondiente grupo amino con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxisbenzoico. La persona experta en el arte está familiarizado con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

El término “ariloxi sustituido” hace referencia a ariloxi en donde el constituyente arilo es sustituido (es decir, $-O(\text{arilo sustituido})$) en donde “arilo sustituido” es tal como se describe en la presente patente.

Los compuestos descritos en la presente patente incluyen, pero no están limitados a, cualquier estereoisómero, tautómero, rotámero, análogos deuterados, y/o sal farmacéuticamente aceptable tal como se define en la presente patente.

5 Los compuestos descritos en la presente patente pueden ser asimétricos (por ejemplo, con uno o más centros estereogénicos). Todos los estereoisómeros tales como enantiómeros y diastereómeros, están previstos a menos que se indique de otro modo.

10 Los compuestos que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Se conocen en el arte métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Los procesos descritos en la presente patente pueden ser estereoselectivos de tal manera que cualquier reacción determinada que comienza con uno o más reactivos quirales enriquecidos en un estereoisómero forma un producto que también se enriquece en un estereoisómero. La reacción puede ser realizada de tal manera que el producto de la reacción retenga sustancialmente uno o más centros quirales presentes en los materiales de partida. La reacción también puede ser realizada de tal manera que el producto de reacción contenga un centro quiral que esté sustancialmente invertido en relación a un correspondiente centro quiral presente en los materiales de partida.

20 La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede ser realizada mediante cualquiera de numerosos métodos conocidos en el arte. Un ejemplo de método incluye la cristalización fraccional que utiliza "un ácido de resolución quiral" que es un ácido orgánico formador de sales ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para métodos de recristalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos camforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido β -camforsulfónico. La resolución de mezclas racémicas puede ser realizada mediante elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición del disolvente de elución adecuada puede ser determinada por una persona experta en el arte.

Los compuestos tal como se describen en la presente patente pueden también incluir todos los isótopos de átomos que tienen lugar en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

30 Los compuestos revelados en la presente patente pueden ser utilizados en diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en el contenido de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C y o ^{18}F . En un modo de realización en particular, los compuestos están deuterados. Dichas formas deuteradas pueden ser realizadas mediante el procedimiento descrito en las patentes Estadounidenses Nos. 5.846.514 y 6.334.997. Como se describe en las Patentes Estadounidenses Nos. 5.846.514 y 6.334.997, la deuteración puede mejorar la eficacia y aumentar la duración de la acción de los fármacos.

35 Los compuestos sustituidos con deuterio pueden ser sintetizados utilizando diversos métodos tal como se describe en: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [En: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp.; Kabalka, George W. y Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21, Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

Los compuestos tal como se describen en la presente patente pueden también incluir formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma apropiada mediante una sustitución apropiada.

45 Los compuestos según se describen en la presente patente incluyen además formas cristalinas y amorfas de esos compuestos, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidros), polimorfos conformacionales, y formas amorfas de los compuestos, además de mezclas de los mismos. "Forma cristalina", "polimorfo", y "forma novedosa" pueden ser utilizados de forma intercambiable en la presente patente, y pretenden incluir todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidros), polimorfos conformacionales, y formas amorfas, además de mezclas de los mismos, a menos que una forma cristalina o amorfa en particular sea mencionada. Los compuestos tal como se describen en la presente patente incluyen además formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados, incluyendo quelatos, complejos no covalentes, y mezclas de los mismos.

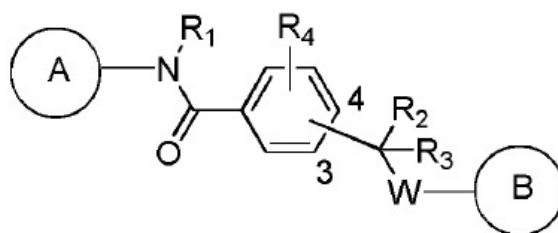
Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. El término "compuesto" pretende incluir solvatos de compuestos. De manera similar, "sales" incluye solvatos de sales. Solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemihidratos.

5 Un "quelato" se forma mediante la coordinación de un compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos. El término "compuesto" pretende incluir quelatos de compuestos. De manera similar, "sales" incluye quelatos de sales. El término "compuesto" pretende incluir quelatos de compuestos. De manera similar, "sales" incluye quelatos de sales.

10 Un complejo "no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en donde un enlace covalente no se forma entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la formación de complejos puede ocurrir mediante interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno, e interacciones electrostáticas (también llamadas enlace iónico). Tales complejos no covalentes están incluidos en el término "compuesto".

15 El compuesto **47** hace referencia a 4-((4-terc-butilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida, una preparación de la cual se muestra en el Ejemplo 38. El compuesto **85** hace referencia a 4-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida, una preparación de la cual se muestra en el Ejemplo 76. El compuesto **116** hace referencia a 4-[[[4-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-1-in-1-il)fenil]sulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida, una preparación de la cual se muestra en el Ejemplo 100.

Se proporciona al menos un compuesto de la Fórmula I:

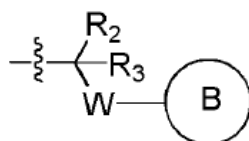


Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 en donde:

A es 3-piridinilo que es opcionalmente sustituido;



está unido al anillo de fenilo en la posición 3 o bien en la 4;

25 R^1 , R^2 , y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y alqueno opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-8} ;

W es $-NRSO_2-$, en donde $_R$ es hidrógeno o alquilo C_{1-8} ; y

B es un anillo de arilo opcionalmente sustituido,

30 siempre que, si A es R^1 , R^2 , y R^3 son cada uno hidrógeno, y W es $-NHSO_2-$, entonces B no es 3-metoxifenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluorofenilo, o 4-acetilfenilo;

en donde "arilo" hace referencia a una anillo aromático carbocíclico de 5 a 6 miembros; un sistema de anillos bicíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático; o un sistema de anillos tricíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático.

En algunos modos de realización, R_1 se elige de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido. En algunos modos de realización, R_1 se elige de hidrógeno y alquilo inferior. En algunas realizaciones, R_1 es hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, R_1 es hidrógeno.

En algunos modos de realización, R_2 y R_3 se eligen cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_2 es hidrógeno.

En algunos modos de realización, R_3 se elige de hidrógeno y alquilo inferior. En algunos modos de realización, R_3 es hidrógeno.

En algunos modos de realización, R_4 se elige de hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, carboxi, y nitro. En algunos modos de realización, R_4 se elige de hidrógeno, metilo, halo, y nitro. En algunos modos de realización, R_4 se elige de hidrógeno y alquilo inferior. En algunos modos de realización, R_4 se elige de hidrógeno y alquilo inferior. En algunos modos de realización, R_4 es hidrógeno.

En algunos modos de realización, R se elige de hidrógeno y alquilo inferior. En algunos modos de realización, R es hidrógeno.

En algunos modos de realización, B es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido.

En algunos modos de realización, B es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos de halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, NO_2 , amino opcionalmente sustituido, y CN, en donde cada uno de dichos grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alcoxi, y ariloxi puede ser opcionalmente independientemente sustituido con uno o más grupos elegidos de halo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, heterocicloalquilo, y amino opcionalmente sustituido.

En algunos modos de realización, B es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos de amino opcionalmente sustituido, halo, y alquilo inferior opcionalmente sustituido con amino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo, alcoxi, o hidroxilo.

En algunos modos de realización, B es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos de halo, amino opcionalmente sustituido y alquilo inferior opcionalmente sustituido con amino sustituido o heterocicloalquilo.

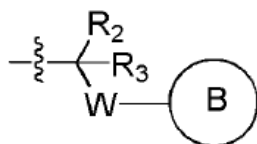
En algunos modos de realización, B se elige de fenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metoxycarbonilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-aminofenilo, 3-metoxifenilo, 3-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-trifluorometilfenilo, *tert*-butilfenilo, 4-etilfenilo, 3-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 3-fenilfenilo, 3-(2-pirimidinil)fenilo, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenilo, 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo, 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)fenilo, 3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenilo, 4-aminofenilo, 4-metoxifenilo, 4-butoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, 4-*tert*-butilfenilo, 4-(1-adamantil)fenilo, 4-(3-cloro-1-adamantil)fenilo, 4-metoxycarboniletilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-yodofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 4-acetilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-nitrofenilo, 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-ilo, 4'-metil[1,1'-bifenil]-4-ilo, 4-fenilfenilo, 4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-ilo, 4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-ilo, 4-(2-pirimidinil)fenilo, 4-(1*H*-pirazol-1-il)fenilo, 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenilo, 4-(1,3-oxazol-5-il)fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-*tert*-butil-4-metoxifenilo, 2,3,4,5,6-pentametilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 2-naftalenilo, 5-(dimetilamino)-2-naftalenilo, 2,3-dihidro-5-indeneilo, 2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-5-indeneilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(dimetilamino)metilfenilo, 4-(dietilamino)metilfenilo, 4-(dipropilamino)metilfenilo, 4-(1-pirrolidinilmetil)fenilo, 4-(1-piperidinilmetil)fenilo, 4-(1-azepanilmetil)fenilo, 4-(4-morfolinilmetil)fenilo, 4-(4-metoxi-1-piperidinil)metilfenilo, 4-(4-metil-1-piperazinil)metilfenilo, 4-(3-hidroxipropil)fenilo, 3-morfolinofenilo, 4-morfolinofenilo, 4-(1-piperidinil)fenilo, 4-metoxi-1-piperidinil)fenilo, (21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-1-il)fenilo, {[3-(4-morfolinil)propil]amino}fenilo, 3-(4-metil-1-piperazinil)fenilo, 4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenilo, 3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil], 4-bencilfenilo, 4-[3-(4-morfolinil)-1-propinil]fenilo, 4-[3-(dimetilamino)-1-propinil]fenilo, 4-[3-(4-morfolinil)propil]fenilo, 4-[3-(dimetilamino)propil]fenilo, 3-(propionilamino)fenilo, y 3-(acrililamino)fenilo.

En algunos modos de realización, B se elige de fenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metoxycarbonilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-aminofenilo, 3-metoxifenilo, 3-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-trifluorometilfenilo, *tert*-butilfenilo, 4-etilfenilo, 3-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 3-fenilfenilo, 3-(2-pirimidinil)fenilo, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenilo, 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo, 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)fenilo, 3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenilo, 4-aminofenilo, 4-metoxifenilo, 4-butoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-

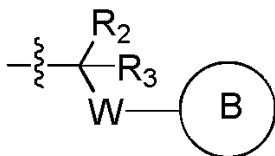
propilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-(1-adamantil)fenilo, 4-(3-cloro-1-adamantil)fenilo, 4-metoxycarboniletilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-yodofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 4-acetilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-nitrofenilo, 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-ilo, 4'-metil[1,1'-bifenil]-4-ilo, 4-fenilfenilo, 4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-ilo, 4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-ilo, 4-(2-pirimidinil)fenilo, 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo, 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenilo, 4-(1,3-oxazol-5-il)fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-terc-butil-4-metoxifenilo, 2,3,4,5,6-pentametilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 2-naftalenilo, 5-(dimetilamino)-2-naftalenilo, 2,3-dihidro-5-indeneilo, 2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-5-indeneilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(dimetilamino)metilfenilo, 4-(dietilamino)metilfenilo, 4-(dipropilamino)metilfenilo, 4-(1-pirrolidinilmetil)fenilo, 4-(1-piperidinilmetil)fenilo, 4-(1-azepanilmetil)fenilo, 4-(4-morfolinilmetil)fenilo, 4-(4-metoxi-1-piperidinil)metilfenilo, y 4-(4-metil-1-piperazinil)metilfenilo.

En algunos modos de realización, B se elige de 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-(2-pirimidinil)fenilo, 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenilo, 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo, 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)fenilo, 4-butoxifenil-4-terc-butilfenilo, 4-(2-pirimidinil)fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-terc-butil-4-metoxifenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-5-indeneilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(dimetilamino)metilfenilo, 4-(dietilamino)metilfenilo, 4-(dipropilamino)metilfenilo, 4-(1-pirrolidinilmetil)fenilo, 4-(1-piperidinilmetil)fenilo, 4-(1-azepanilmetil)fenilo, 4-(4-morfolinilmetil)fenilo, 4-(4-metoxi-1-piperidinil)metilfenilo, 4-(4-metil-1-piperazinil)metilfenilo, y 4-(3-hidroxipropil)fenilo.

En algunos modos de realización, el radical



se une al anillo de fenilo en la posición 3. En algunos modos de realización, el radical



se une al anillo de fenilo en la posición 4.

También se proporciona al menos un compuesto elegido de:

- 4-(Fenilsulfonamidometil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((2-Metilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((2-Fluorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((2-Clorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((2-Bromofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 2-(N-(4-(Piridin-3-ilcarbamoil)bencil)sulfamoil)benzoato de metilo;
- N-(Piridin-3-il)-4-((2-(trifluorometil)fenilsulfonamido)metil)benzamida;
- 4-((2-Cianofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((3-Aminofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((3-Metilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((3-Fluorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;

- 4-((3-Bromofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((3-Cianofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((3-Nitrofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-(((1,1'-Bifenil]-3-ilsulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 5 4-([((3-(2-Pirimidinil)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-([((3-(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-([((3-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-([((3-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-([((3-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 10 4-((4-Aminofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((4-Butoxifenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((4-Fenoxifenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((4-Metilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((4-Propilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 15 4-([((4-(1-Adamantil)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-([((4-(3-Cloro-1-adamantil)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 3-{4-([((4-((3 Piridinilamino)carbonil)bencil)amino)sulfonil]fenil} propanoato de metilo;
 4-((4-Acetamidofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((4-Clorofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 20 4-((4-Bromofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
N-(Piridin-3-il)-4-((4-(trifluorometoxi)fenilsulfonamido)metil)benzamida;
 4-(*N*-(4-(Piridin-3-ilcarbamoil)bencil)sulfamoil)benzoato de metilo;
N-(Piridin-3-il)-4-((4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)metil)benzamida;
 4-((4-Cianofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 25 4-((4-Nitrofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((Bifenil-4-ilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-([((4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-([((4'-Metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-([((4'-Fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 30 4-([((4'-Cloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-([((4-(2-Pirimidinil)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)-benzamida;

- 4-[[[4-(1H-Pirazol-1-il)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- [[[4-(1,3-Oxazol-5-il)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-((3,4-Dimetoxifenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 5 4-((3-*terc*-Butil-4-metoxifenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((2,3,4,5,6-Pentametilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((2,4-Dimetilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((3,4-Dimetilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((3,5-Dimetilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 10 4-((3-Fluoro-4-metilfenilsulfonamido)metil)-*N* (piridin-3-il)benzamida;
- 4-((3-Cloro-2-metilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((3-Cloro-4-metilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((3,4-Diclorofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((3-Ciano-4-fluorofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 15 4-((Naftalen-2-sulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((5-(Dimetilamino)naftalen-1-sulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((2,3-Dihidro-1*H*-indeno-5-sulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((2-(Dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-sulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 20 4-[[[4-[(Dimetilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-[(Dietilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida,
- 4-[[[4-[(Dipropilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-(1-Pirrolidinilmetil)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)-benzamida;
- 4-[[[4-(1-Piperidinilmetil)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 25 4-[[[4-(1-Azepanilmetil)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-(4-Morfolinilmetil)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-[(4-Metoxi-1-piperidinil)metil]fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-*terc*-Butil-*N*-(4-(piridin-3-ilcarbamoil)bencil)benzamida;
- 30 4-((4-*terc*-Butilfenilsulfonamido)metil)-*N*-metil-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- N*-Metil-4-(fenilsulfonamidometil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

- 3-((4-*terc*-Butilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 3-(Fenilsulfonamidometil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 1-óxido de 3-(4-(Fenilsulfonamidometil)benzamido)piridina;
- 4-((4-yodofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 5 4-((4-Etinilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((4-Bromofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-((4-Fluorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
- 3,5-Dimetil-*N*-(4-(piridin-3-ilcarbamoil)bencil)benzamida;
- 3,4-Dimetoxi-*N*-(4-(piridin-3-ilcarbamoil)bencil)benzamida;
- 10 4-([4-([3-(Metiloxi)-1-propinil]fenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([4-(21-Amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-1-in-1-il)fenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([3-Metoxipropil]fenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]fenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([3-Hidroxi-1-propinil]fenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 15 4-([4-([3-Hidroxipropil]fenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(5-metil-3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(2-metil-3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(6-metil-3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(6-metoxi-3-piridinil)benzamida;
- 20 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(6-cloro-3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(4-cloro-3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(2-cloro-3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(4-metil-3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(5-cloro-3-piridinil)benzamida;
- 25 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(2-nitro-3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]benzamida;
- 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]benzamida;
- N*-[6-(Acetilamino)-3-piridinil]-4-([4-([4-*terc*-butilfenil)sulfonil]amino)metil)benzamida;
- 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(6-fluoro-3-piridinil)benzamida;
- 30 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-(5-fluoro-3-piridinil)benzamida;
- 4-([4-([4-*terc*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-*N*-[4-(trifluorometil)-3-piridinil]benzamida;

- 4-(((4-*terc*-Butilfenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(2-fluoro-3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-*terc*-Butilfenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(4-metoxi-3-piridinil)benzamida;
N-(6-Bromo-3-piridinil)-4-(((4-*terc*-butilfenil)sulfonil)amino)metil]benzamida;
 4-(((3-(4-Morfolinil)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 5 4-(((4-(4-Morfolinil)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-(1-Piperidinil)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-(1-Piperidinil)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-(21-Amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-1-il)fenil)sulfonil)amino) metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-((3-(4-Morfolinil)propil)amino)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 10 4-(((3-(4-Metil-1-piperazinil)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-((2-(Dimetilamino)etil)amino)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
N-(3-Piridinil)-4-(((3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)amino)metil]benzamida;
 4-(((4-Bencilfenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-((3-(4-Morfolinil)-1-propinil)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 15 4-(((4-((3-(Dimetilamino)-1-propinil)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-*terc*-Butilfenil)sulfonil)(metil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil) benzamida;
 4-(((4-*terc*-Butilfenil)sulfonil)(etil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-*terc*-Butilfenil)sulfonil)(propil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-((3-(4-Morfolinil)propil)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 20 4-(((4-((3-(Dimetilamino)propil)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((3-(Propionilamino)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((3-(Acilolilamino)fenil)sulfonil)amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-*terc*-Butilfenil)sulfonil)amino)metil]-2-metil-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-*terc*-Butilfenil)sulfonil)amino)metil]-2-fluoro-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 25 4-(((4-*terc*-Butilfenil)sulfonil)amino)metil]-3-metil-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-*terc*-Butilfenil)sulfonil)amino)metil]-3-fluoro-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(1-(((4-*terc*-Butilfenil)sulfonil)amino)etil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-((anilinosulfonil)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-(((4-*terc*-butilnilino)sulfonil)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 30 4-(((4-fluoroanilino)sulfonil)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida; y
 4-(((4-(4-metil-1-piperazinil)anilino)sulfonil)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;

- 4-((4-(terc-butil)fenilsulfonamido)metil)-2-metil-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((4-(terc-butil)fenilsulfonamido)metil)-3-metil-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((4-(terc-butil)fenilsulfonamido)metil)-2-fluoro-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((4-(terc-butil)fenilsulfonamido)metil)-3-fluoro-N-(piridin-3-il)benzamida;
 5 4-((4-(terc-butil)fenilsulfonamido)metil)-3-nitro-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-(1-(4-(terc-butil)fenilsulfonamido)etil)-N-(piridin-3-il)benzamida,
 4-(N-fenilsulfamoilmetil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((N-(4-fluorofenil)sulfamoil)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((N-(4-terc-butilfenil)sulfamoil)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
 10 4-((N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)sulfamoil)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los métodos descritos en la presente patente comprenden administrar a un sujeto en necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente aceptable de al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito anteriormente.

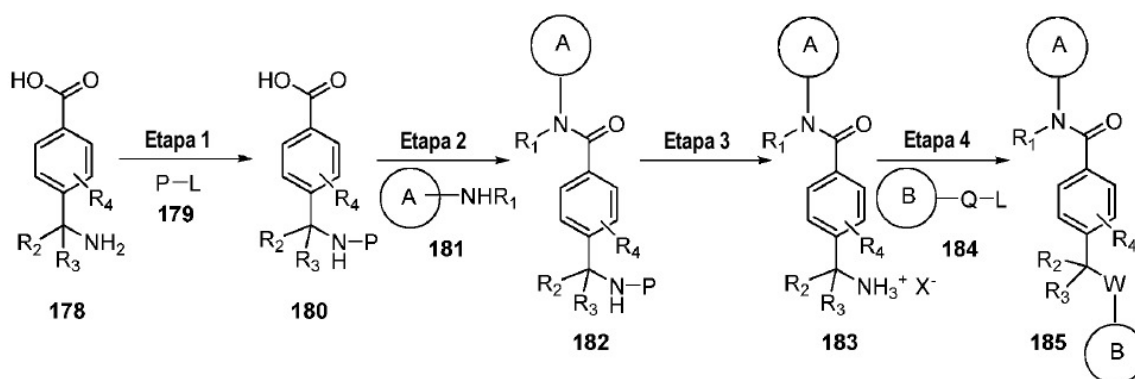
- 15 Además de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos anteriormente, los métodos descritos en la presente patente pueden también comprender la administración de al menos un compuesto elegido de:
- 4-((3-Metoxifenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((3,4-dimetilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
 20 3-((3,4-dimetilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
 N-(piridin-3-il)-3-((2,3,4-trifluorofenilsulfonamido)metil)benzamida;
 N-(piridin-3-il)-4-((2,3,4-trifluorofenilsulfonamido)metil)benzamida;
 N-(piridin-3-il)-3-((2,3,5,6-tetrametilfenilsulfonamido)metil)benzamida;
 N-(piridin-3-il)-4-((2,3,5,6-tetrametilfenilsulfonamido)metil)benzamida;
 25 3-((2,5-dimetilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((2,5-dimetilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((3-Clorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida,
 N-(Piridin-3-il)-4-((3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)metil)benzamida,
 4-((4-Metoxifenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida,
 30 3-((4-terc-Butilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida,
 4-((4-Fluorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida, y
 4-((4-Acetilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunos modos de realización, el sujeto es un mamífero. En algunos modos de realización, el sujeto es un humano.

Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en la presente patente pueden ser administrados solos, como mezclas, o en combinación con otros agentes activos.

- 5 Los métodos para obtener los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente patente resultarán obvios para los expertos de práctica habitual en el arte, encontrándose descritos los procedimientos adecuados, por ejemplo, en los esquemas de reacción y ejemplos a continuación, y en las referencias citadas en la presente patente.

Esquema de reacción 1



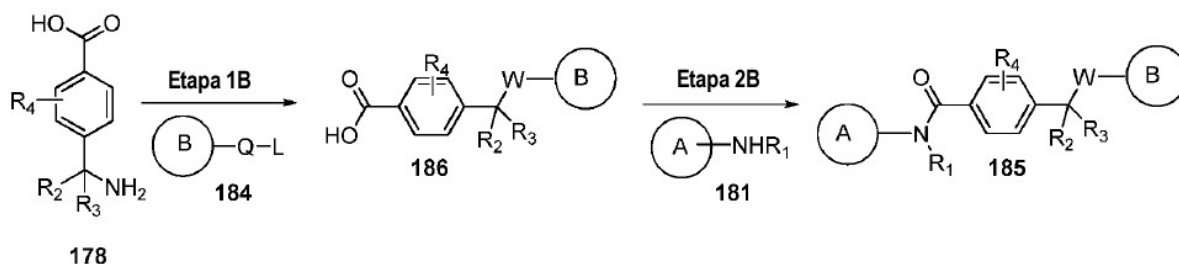
- 10 En referencia al esquema de reacción 1, Etapa 1, un compuesto de la fórmula **178**, se combina con una solución acuosa de una base (tal como NaOH en agua), y se trata con un compuesto de la Fórmula **179**, donde P es un grupo protector de nitrógeno (tal como bencenosulfonilo), y L es un grupo saliente (tal como bromuro), para proporcionar un compuesto de la Fórmula **180**, que se aísla y opcionalmente se purifica.

- 15 En referencia al Esquema de reacción 1, Etapa 2, una mezcla de un compuesto de la Fórmula 180 se combina con un agente halogenante (tal como cloruro de oxalilo), una base orgánica (tal como piridina), en un disolvente orgánico polar (tal como DMF y/o THF). Un compuesto de la Fórmula **181** se añade a continuación para proporcionar el producto, un compuesto de la Fórmula 182, que se aísla y opcionalmente se purifica.

- 20 En referencia al Esquema de reacción 1, Etapa 3, un compuesto de la Fórmula **182** se trata con una mezcla ácida (tal como ácido hidrobromico y ácido acético), para proporcionar un compuesto de la Fórmula **183**, donde X es un halógeno (tal como bromuro), donde el producto, un compuesto de la Fórmula **184**, se aísla y opcionalmente se purifica.

- 25 En referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 4, una mezcla de un compuesto de la Fórmula 183 se combina con un compuesto de la Fórmula **184**, donde L es un grupo saliente (tal como cloruro) y Q es un grupo sustituyente (tal como carbonilo o SO_2), y una base orgánica (tal como piridina) para obtener el producto, un compuesto de la Fórmula **185**, que se aísla y opcionalmente se purifica.

Esquema de Reacción 2



En referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 1B, una mezcla de un compuesto de la Fórmula **178** se combina con un compuesto de la Fórmula **184**, donde L es un grupo saliente (tal como cloruro) y Q es un grupo sustituyente

(tal como carbonilo o SO₂), y una base orgánica (tal como piridina) para obtener el producto, un compuesto de la Fórmula **186**, que se aísla y opcionalmente se purifica.

En referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 2B, una mezcla de un compuesto de la Fórmula **186** se combina con un agente halogenante (tal como cloruro de oxalilo), una base orgánica (tal como piridina), en un disolvente orgánico polar (tal como DMF y/o THF). Un compuesto de la Fórmula **181** se añade a continuación para obtener el producto, un compuesto de la Fórmula **185**, que se aísla y opcionalmente se purifica.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable descrita en la presente patente y al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.

El término “soporte farmacéuticamente aceptable” hace referencia a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en el arte, tal como, por ejemplo, soluciones acuosas tales como agua o tampón salino fisiológico u otros disolventes o vehículos tales como glicoles, glicerol, aceites tales como aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables. Las composiciones pueden además contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas complementarias, adicionales, o mejoradas.

Un soporte farmacéuticamente aceptable puede contener agentes fisiológicamente aceptables que actúan, por ejemplo, para estabilizar o para aumentar la absorción de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales agentes fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, carbohidratos, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de peso molecular bajo u otros estabilizantes o excipientes. La elección de un soporte farmacéuticamente aceptable, incluyendo un agente fisiológicamente aceptable, puede depender, por ejemplo, de la vía de administración de la composición. La composición farmacéutica puede también comprender un liposoma u otra matriz polimérica, que puede haberse incorporado en la misma, por ejemplo, un compuesto tal como se describe en la presente patente. Los liposomas, por ejemplo, que consisten en fosfolípidos u otros lípidos, son soportes no tóxicos, fisiológicamente aceptables y metabolizables que son relativamente simples de realizar y administrar.

En algunos modos de realización, un “soporte farmacéuticamente aceptable” tal como se utiliza en la presente patente significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un líquido o una sustancia de relleno sólida, diluyente, excipiente, disolvente, o material de encapsulación, implicados en la acción de portar o transportar los compuestos en estudio de un órgano, o parte del organismo, a otro órgano, o parte del organismo. Cada soporte es habitualmente “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como soportes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) goma tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como etil-oleato y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua apirógena; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en las formulaciones farmacéuticas. Ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a ed. (Alfonso R. Gennaro ed.), 2000.

En algunos modos de realización, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto y/o sal según se describe en la presente patente, puede administrarse a un sujeto mediante cualquier número de vías de administración incluyendo, por ejemplo, por vía oral (por ejemplo, rociados como en soluciones acuosas o no acuosas, comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua); por vía sublingual; por vía anal, rectal o vaginal (por ejemplo, como un pesario, crema, o espuma); por vía parenteral (incluyendo por vía intramuscular, intravenosa, o intratecal como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril); por vía nasal, intraperitoneal; subcutánea; transdérmica (por ejemplo, como un parche aplicado a la piel); o por vía tópica (por ejemplo, como una crema, ungüento o pulverizador aplicado a la piel). Al menos un compuesto y/o sal según se describe en la presente patente puede también formularse para su inhalación.

En algunos modos de realización, al menos un compuesto de la Fórmula I o IA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede simplemente ser disuelto o suspendido en agua estéril. Pueden encontrarse detalles de vías apropiadas de administración y composiciones adecuadas para las mismas en, por ejemplo, las patentes Estadounidenses Nos. 6.110.973; 5.763.493; 5.731.000; 5.541.231; 5.427.798; 5.358.970; y 4.172.896, además de en las patentes citadas en las mismas.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente patente pueden ser convenientemente presentadas en forma de dosificaciones unitarias, y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en el arte de la farmacopea. La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinado con un material de soporte para producir una única forma de dosificación, variará dependiendo del sujeto que va a ser tratado y del modo de administración en particular. La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinado con un material de soporte para producir una única forma de dosificación, será generalmente aquella cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico.

En algunos modos de realización, esta se encuentra en un rango desde aproximadamente un 1 por ciento a un 99 por ciento de ingrediente activo.

En otro modo de realización, esta cantidad está en un rango de aproximadamente un 5 por ciento hasta, aproximadamente, un 70 por ciento, y en una realización adicional de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas composiciones incluyen la etapa de asociar al menos un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable según se describe en la presente patente con al menos un soporte y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares.

En algunos modos de realización, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme y estrechamente al menos un compuesto y/o sal farmacéuticamente aceptable según se describe en la presente patente con soportes líquidos, o soportes sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía oral pueden presentarse en forma de cápsulas, sellos para medicamentos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (utilizando una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o goma tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica) y/o como enjuagues bucales y similares, donde cada uno contiene una cantidad predeterminada de al menos un compuesto y/o sal tal como se describe en la presente patente como ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente patente pueden además ser administradas como un bolo, electuario, o pasta.

En algunos modos de realización, los compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente patente se mezclan con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) sustancias de relleno o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden también comprender agentes tampón. Las composiciones sólidas de tipo similar pueden además ser empleadas como sustancias de relleno en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

En algunos modos de realización, los comprimidos y otras composiciones farmacéuticas de formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden marcarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Pueden además formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en las mismas utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diversas proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas, y/o microesferas. Pueden ser esterilizados mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas que pueden disolverse en agua estéril, o cualquier otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones pueden además opcionalmente contener agentes opacificantes y pueden ser de una composición en la que sólo liberen el ingrediente o ingredientes activos, preferiblemente, en una parte determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, o de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden ser utilizadas incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo puede además estar en forma micro-encapsulada.

- En algunos modos de realización, las formas de dosificación líquidas para su administración por vía oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados de manera habitual en el arte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropilo, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, aceites de sésamo, glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.
- En algunos modos de realización, los emulsionantes se eligen de aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de sésamo.
- Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.
- Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metrahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y goma tragacanto, y mezclas de los mismos.
- Las composiciones farmacéuticas según se describen en la presente patente para su administración por vía rectal, vaginal, o uretral pueden presentarse como un supositorio que puede ser preparado mezclando uno o más compuestos o sales, según se describe en la presente patente, con uno o más excipientes o soportes no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorios o salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura del cuerpo y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el componente activo.
- De manera alternativa o adicional, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente patente pueden ser formuladas para su administración vía catéter, stent, sonda, u otro dispositivo intraluminal. La administración a través de tales dispositivos puede ser especialmente útil para una administración en la vejiga, uretra, uréter, recto, o intestino.
- Formulaciones adecuadas para la administración por vía vaginal además incluyen pesauros, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones por pulverización que contienen tales soportes que se conocen en el arte que son apropiados.
- Las formas de dosificación para su administración por vía tópica o transdérmica incluyen polvos, pulverizadores, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches, e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse bajo condiciones estériles con un soporte farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón, o propelentes que puedan requerirse.
- Los ungüentos, pastas, cremas, y geles pueden comprender excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de la celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.
- Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de un compuesto según se describe en la presente patente, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos, y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.
- Los parches transdérmicos han añadido la ventaja de proporcionar una administración controlada al organismo. Dichas formas de dosificación pueden realizarse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. Pueden utilizarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo a través de la piel. La proporción de dicho flujo puede ser controlada ya sea proporcionando una membrana que controle la proporción, o dispersando el compuesto en una matriz o gel poliméricos.
- Las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos, y soluciones oculares, y similares, pueden además comprender al menos uno de los compuestos o sales según se describen en la presente patente.
- En algunos modos de realización, las composiciones farmacéuticas según se describen en la presente patente, adecuadas para su administración por vía parenteral, comprenden al menos un compuesto de la Fórmula I, IA, o II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles, dispersiones, suspensiones, o emulsiones, o polvos estériles que pueden ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su utilización, que pueden contener

antioxidantes, tampones, bacteriostatos, solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes espesantes o de suspensión.

Ejemplos de soportes acuosos o no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas 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 etil-oleato. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden además contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede ser asegurada mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos o antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, quelantes y similares.

En algunos modos de realización, pueden incluirse en las composiciones agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, puede resultar deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección por vía subcutánea o intramuscular. Este efecto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con una solubilidad en agua pobre. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal de la forma cristalina. De forma alternativa, la absorción retrasada de una forma del fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Se realizan formas "depot" (de liberación prolongada) inyectables formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. La tasa de liberación del fármaco puede controlarse dependiendo de la relación fármaco con respecto a polímero, y a la naturaleza del polímero en particular empleado. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones depot inyectables pueden también prepararse atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con tejidos corporales.

Pueden proporcionarse también métodos de introducción mediante dispositivos recargables o biodegradables. Se han desarrollado y sometido a ensayo in vivo diversos dispositivos poliméricos de liberación lenta en los últimos años, para la administración controlada de fármacos. Puede utilizarse una variedad de polímeros biocompatibles (incluyendo hidrogeles), incluyendo tanto polímeros biodegradables como no degradables, para formar un implante para la liberación controlada de un compuesto en un sitio diana en particular.

Tal como se detalla en mayor detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente patente pueden además comprender, o pueden ser utilizadas en combinación con, uno o más agentes de fijación de dianas citotóxicos conocidos o agentes quimioterapéuticos incluyendo, pero sin limitarse a, Xeloda™ (capecitabina), Paclitaxel™, FUDR (fluorouridina) Fludara™ (fosfato de fludarabina), Gemzar™ (gemcitabina), metotrexato, cisplatino, carboplatino, adriamicina, avastin, tarceva, taxol, tamoxifeno, Femara, temozolomida, ciclofosfamida, Erbitux, y Sutent.

En algunos modos de realización, cuando las composiciones farmacéuticamente aceptables son para su administración en humanos, la solución acuosa es apirógena, o sustancialmente apirógena. Los excipientes pueden ser elegidos, por ejemplo, para efectuar una liberación retardada de un agente o para fijar como diana selectivamente una o más células, tejidos u órganos. La composición farmacéutica puede tener una forma de dosificación unitaria tal como comprimido, cápsula, cápsula dispersable, gránulo, polvos, jarabe, supositorio, inyección o similar. La composición puede estar además presente en un sistema de administración transdérmica, por ejemplo, un parche cutáneo.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" tal como se utiliza en la presente patente, representa aquellos profármacos de un compuesto de la Fórmula I o IA o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que son, dentro del alcance de un juicio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, proporcional a una relación razonable beneficio / riesgo, y efectivos para su uso previsto, además de las formas zwitteriónicas (híbridas), cuando sea posible, de los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente patente. Se proporciona una discusión en Higuchi et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," ACS Symposium Series, Vol. 14, y en Roche, E.B., ed. Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término “sal o sales farmacéuticamente aceptables” hace referencia a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en compuestos utilizados en las presentes composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica, son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden ser utilizados para preparar sales de adición de ácido de dichos compuestos básicos, son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo pero sin limitarse a ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, además de ácidos orgánicos tales como ácido para-toluensulfónico, metanosulfónico, oxálico, para-bromofenilsulfónico, carbónico, succínico, cítrico, benzoico y acético, y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por tanto, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, hipurato, gluconato, lactobionato, y sales similares.

En algunos modos de realización, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido fumárico y ácido maleico.

Los compuestos incluidos en las presentes composiciones, que son de naturaleza ácida pueden reaccionar con cualquier número de bases inorgánicas y orgánicas para formar sales básicas farmacéuticamente aceptables. Las bases pueden incluir, por ejemplo, las bases minerales, tales como NaOH y KOH, pero un experto en el arte valoraría que otras bases puedan utilizarse también. Ver Ando et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a ed. 700-720 (Alfonso R. Gennaro ed.), 2000.

Además, si los compuestos descritos en la presente patente se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse volviendo básica una solución de la sal ácida. Por el contrario, si el producto es una base libre, puede producirse una sal de adición, en particular una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para la preparación de sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en el arte reconocerán diversas metodologías de síntesis que pueden ser utilizadas para preparar sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

En algunos modos de realización, las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente patente, pueden además existir como diversos solvatos, tales como, por ejemplo, con agua, metanol, etanol, dimetilformamida, y similares. Pueden además prepararse mezclas de tales solvatos. El origen de un solvato de ese tipo puede ser a partir del disolvente de cristalización, inherente en el disolvente de preparación o cristalización, o adventicio a dicho disolvente.

Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en la presente patente pueden tener como diana células que expresan el HIF-1 α y/o HIF-2 α . Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en la presente patente pueden tener como diana células que expresan el HIF-1 α . Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en la presente patente pueden tener como diana células que expresan el HIF-2 α . Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en la presente patente pueden tener como diana células que expresan el HIF-1 α y/o HIF-2 α .

Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en la presente patente pueden tener como diana células que no tienen el VHL funcional.

En algunos modos de realización, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente patente son para su uso en el tratamiento de células, y más particularmente, células cancerígenas, que expresan el HIF-1 α y/o HIF-2 α . En algunos modos de realización, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente patente son para su uso en el tratamiento de células, y más particularmente, células cancerígenas, que expresan el HIF-1 α . En algunos modos de realización, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente patente son para su uso en el tratamiento de células, y más particularmente, células cancerígenas, que expresan el HIF-2 α . En algunos modos de realización, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente patente son para su uso en el tratamiento de células, y más particularmente, células cancerígenas, que expresan el HIF-1 α y/o HIF-2 α .

En algunos modos de realización, los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos interfieren con la glicólisis.

En determinados modos de realización, la enfermedad que se trata o se previene es cáncer.

En algunos modos de realización, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente patente pueden ser para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la proteína pVHL defectuosa, tal como la enfermedad de Von Hippel-Lindau (que también se conoce como angiomas retinianas, angiofcomatosis retiniana y cerebelosa, Angiomas familiares cerebeloretiniales, hemangioblastomas cerebeloretiniales, enfermedad de Hippel, síndrome de Hippel-Lindau, HLS, VHL, enfermedad de Lindau o angiomas retinocerebelosos). En algunos modos de realización, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente patente pueden ser para su uso en el tratamiento de una variedad de tumores malignos y/o benignos del ojo, cerebro, médula espinal, riñón, páncreas, y/o glándulas suprarrenales, en donde los individuos que sufren de VHL pueden estar predispuestos para tales tumores. En algunos modos de realización, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente patente pueden ser para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la proteína pVHL defectuosa, tal como angiomas, hemangioblastomas, feocromocitoma, carcinoma de células renales, quistes pancreáticos y manchas hepáticas.

También se proporciona un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad mediada por la proteína pVHL defectuosa, que comprende administrar a un sujeto al menos un de tal compuesto que sea específicamente citotóxico para células que tienen elevados los niveles del HIF debido al incremento de su tasa y dependencia de la captación de glucosa y a la glicólisis. En algunos modos de realización, al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, interrumpe de manera selectiva la captación y utilización de glucosa en el sujeto. En algunos modos de realización, al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, inhibe la inducción de *PDK1* mediada por HIF.

También se describe un método para fijar como diana células que tienen la proteína pVHL defectuosa. Las células pueden ponerse en contacto con al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que selectivamente interrumpe la captación y utilización de glucosa en las células. El compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inhibir la inducción de *PDK1* mediada por HIF.

También se describe un método para destruir células de manera selectiva que tienen la proteína pVHL defectuosa. Las células pueden ponerse en contacto con al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que interrumpe selectivamente la captación y utilización de glucosa en las células. Al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inhibir la inducción de *PDK1* mediada por HIF.

También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad mediada por HIF-1 α y/o HIF-2 α que comprende administrar a un sujeto al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea específicamente citotóxico para células que tienen los niveles de HIF elevados debido al incremento de su tasa y dependencia de la captación de glucosa y glicólisis. Al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede interrumpir selectivamente la captación y utilización de glucosa en el sujeto. Al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inhibir la inducción de *PDK1* mediada por HIF.

También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad mediada por células que comprenden alteraciones genéticas o epigenéticas que las hacen sumamente dependientes de la glicólisis aeróbica para la producción de energía, que comprende administrar a un sujeto al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea específicamente citotóxico para células que comprenden alteraciones genéticas o epigenéticas que las hacen sumamente dependientes de la glicólisis aeróbica para la producción de energía.

También se describe un método para destruir selectivamente células que comprenden alteraciones genéticas o epigenéticas que las hacen sumamente dependientes de la glicólisis aeróbica para la producción de energía, que comprende administrar a las células al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea específicamente citotóxico para células que comprenden alteraciones genéticas o epigenéticas que las hacen sumamente dependientes de la glicólisis aeróbica para la producción de energía. Al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede interrumpir selectivamente la captación y utilización de glucosa en células que comprenden alteraciones genéticas o epigenéticas que las hacen sumamente dependientes de la glicólisis aeróbica para la producción de energía.

También se describe un método para tratar una enfermedad mediada por GLUT1, administrando a un sujeto al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se describe un método para tratar una enfermedad mediada por GLUT 1, que comprende administrar a un sujeto al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea específicamente citotóxico para células que tienen niveles de GLUT 1 elevados debido a un incremento de su tasa y dependencia de

la captación de glucosa y glicólisis. Al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede interrumpir selectivamente la captación y utilización de glucosa en el sujeto. Al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inhibir el transporte de glucosa por parte del GLUT1.

- 5 También se proporciona un método para identificar un compuesto como candidato para la terapia anticancerígena, que comprende exponer una primera población de células que tienen una expresión elevada de GLUT1, pero no de GLUT2, a un compuesto de ensayo, y analizar la toxicidad del compuesto de ensayo, exponer una segunda población de células que tienen una expresión elevada de GLUT2 pero no de GLUT1, al compuesto de ensayo y analizar la toxicidad del compuesto de ensayo, e identificar el compuesto de ensayo como candidato a la terapia anticancerígena si el compuesto de ensayo induce de forma significativa una citotoxicidad mayor en la primera población de células que en la segunda población de células. También se proporciona al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, identificado mediante dicho método.

- 15 El sujeto que recibe tratamiento puede ser cualquier mamífero en necesidad de tal tratamiento. Dichos mamíferos incluyen, por ejemplo, humanos, ovinos, bovinos, equinos, porcinos, caninos, felinos, primates no humanos, ratones y ratas. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero no humano.

- 20 “Cantidad terapéuticamente efectiva” hace referencia a la concentración de un compuesto que es suficiente para obtener el efecto terapéutico deseado (por ejemplo, tratamiento o prevención de una enfermedad). Se entiende por lo general que la cantidad efectiva del compuesto variará de acuerdo con el peso, género, edad, e historial médico del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad efectiva del compuesto, pueden incluir, pero no se limitan a, la gravedad de la condición del paciente, el trastorno que se está tratando, la estabilidad del compuesto, y, si se desea, otro tipo de agente terapéutico que se esté administrando con los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente patente. Una dosis total mayor puede ser administrada mediante múltiples administraciones del agente. Los métodos para determinar la eficacia y la dosificación son conocidos para los expertos en el arte. Ver, por ejemplo, Roden, Harrison’s Principles of Internal Medicine, Ch. 3, McGraw-Hill, 2004.

Los niveles reales de dosificación de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto o sal farmacéuticamente activos según se describe en la presente patente, pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración en particular, sin que sea tóxica para el paciente.

- 30 Un médico o veterinario que tenga práctica habitual en el arte puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar con dosis de los compuestos descritos en la presente patente empleadas en la composición farmacéutica, a niveles inferiores de los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se logra el efecto deseado.

- 35 En general, una dosis diaria adecuada de al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, será aquella cantidad del compuesto que es la dosis efectiva más pequeña para producir un efecto terapéutico. Una dosis efectiva de ese tipo dependerá por lo general de los factores descritos en la presente patente.

- 40 Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo puede administrarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más sub-dosis administradas por separado en intervalos adecuados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias.

El compuesto activo puede ser administrado dos o tres veces al día. El compuesto activo puede ser administrado una vez al día.

- 45 La frecuencia de administración y dosificación efectiva óptimas variará de un individuo a otro y dependerá de la enfermedad en particular que esté siendo tratada y puede ser determinada por un experto en el arte.

En algunas realizaciones, las dosis efectivas de al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede encontrarse en un rango desde tan baja como 1 mg por día, hasta tan alta como aproximadamente 1000 mg por día, incluyendo todas las dosis intermedias entre las mismas.

- 50 En otro modo de realización, las dosis efectivas pueden estar en un rango desde aproximadamente 10 mg por día hasta aproximadamente 100 mg por día, incluyendo todas las dosis intermedias entre las mismas. Las composiciones pueden ser administradas en una única dosis, p en múltiples dosis divididas.

Tal como se describe en la presente patente, al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, puede ser utilizado para tratar o prevenir el cáncer. En algunos modos de realización, tales métodos pueden, además, comprender la administración de un agente quimioterapéutico.

Los agentes quimioterapéuticos que pueden ser coadministrados con los compuestos y composiciones farmacéuticas de la Fórmula I o IA, pueden incluir: alemtuzumab, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, Bacilo Calmette-Guérin, bevacizumab, bicalutamida, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, campotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, CeaVac, cetuximab, clorambucil, cisplatino, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, daunorubicin, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, edrecolomab, epirubicina, epratuzumab, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracil, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, gemtuzumab, genisteína, goserelina, huJ591, hidroxíurea, ibritumomab, idarubicina, ifosfamida, IGN-101, imatinib, interferón, interleucina-2, irinotecán, ironotecán, letrozol, leucovorina, leuprolide, levamisol, lintuzumab, lomustina, MDX-210, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mitumomab, nilutamida, nocodazol, octreotide, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pentostatin, pertuzumab, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, sorafinib, estreptozocina, sunitinib, suramina, tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecán, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, vatalanib, vinblastina, vincristina, vindesina, y vinorelbina.

Otros agentes quimioterapéuticos para su combinación con los compuestos según se describen en la presente patente incluyen MDX-010; MAb, AME; ABX-EGF; EMD 72 000; apolizumab; labetuzumab; ior-tl; MDX-220; MRA; H-11 scFv; Oregovomab; huJ591 MAb, BZL; visilizumab; TriGem; TriAb; R3; MT-201; G-250, no conjugado; ACA-125; Onyvax-105; CDP-860; BrevaRex MAb; AR54; IMC-1C11; GliomaB-H; ING-1; Anti-LCG MAb; MT-103; KSB-303; Therex; KW-2871; Anti-HM1.24; Anti-PTHrP; anticuerpo 2C4; SGN-30; TRAIL-RI MAb, CAT; anticuerpo para el cáncer de próstata; H22xKi-4; ABX-MA1; Imuteran; y Monofarm-C.

Estos agentes quimioterapéuticos pueden clasificarse por su mecanismo de acción en, por ejemplo, los siguientes grupos: agentes anti-metabolitos/anti-cancerígenos, tales como análogos de pirimidina (por ejemplo, 5-fluorouracilo, floxuridina, capecitabina, gemcitabina y citarabina) y análogos de purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina (cladribina)); agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyendo productos naturales tales como alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina, y vinorelbina), disruptores de microtúbulos tales como taxano (paclitaxel, docetaxel), vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina, epididodofilotoxinas (tenipósido), agentes que dañan el ADN (por ejemplo, actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, busulfán, campotecina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citoxano, dactinomicina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, hexametilmelaminaoxaliplatino, ifosfamida, melfalán, merclorotamina, mitomycin, mitoxantrona, nitrosourea, paclitaxel, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, paclitaxel, plicamicina, procarbazona, tenipósido, trietilfosforamida y etopósido (VP16)); antibióticos tales como dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), idarubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina; enzimas (*por ejemplo*, L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y la desprovee de las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como las mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), sulfonatos de alquilo-busulfán, nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), tracenos - dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxíurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas, análogos de hormonas (por ejemplo, estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, letrozol, anastrozol); anticoagulantes (por ejemplo, heparina, sales sintéticas de heparina y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como el activador del plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, inhibidores de COX-2, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; agentes antimigratorios; agentes antiseoretos (por ejemplo, breveldina); inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetilo); compuestos anti-angiogénicos (por ejemplo, TNP-470, genisteína) e inhibidores de factores de crecimiento (por ejemplo, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF)); bloqueador del receptor de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos anti-sentido; anticuerpos (por ejemplo, trastuzumab y otros detallados anteriormente); inhibidores del ciclo celular e inductores de la diferenciación (por ejemplo, tretinoína); inhibidores de mTOR, inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, doxorubicina (adriamicina), amsacrina, campotecina, daunorubicina, dactinomicina, enipósido, epirubicina, etopósido, idarubicina, irinotecán (CPT-11) y mitoxantrona, topotecán, irinotecán), corticosteroides (por ejemplo, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona y prednisolona); inhibidores de la quinasa de la transducción de señales del factor de crecimiento; inductores de la disfunción mitocondrial y activadores de caspasa; disruptores de cromatina.

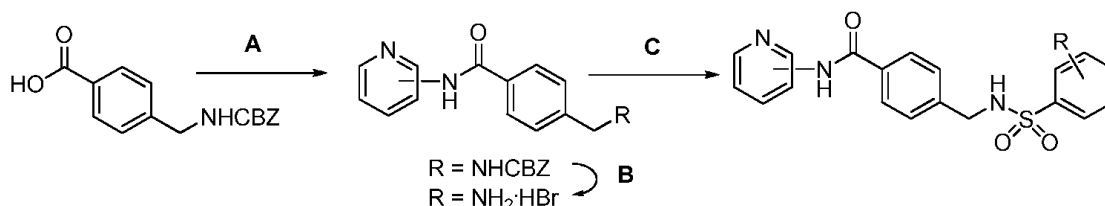
Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, pueden ser co-administrados con agentes quimioterapéuticos ya sea individualmente o en combinación.

Las terapias de combinación que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente quimioterapéutico convencional pueden resultar ventajosas sobre las terapias de combinación conocidas en el arte, ya que la combinación permite que el agente quimioterapéutico convencional ejerza un efecto mayor a una dosis menor. En algunos modos de realización, la dosis efectiva (ED_{50}) para un agente quimioterapéutico, o una combinación de agentes quimioterapéuticos convencionales, cuando se utilizan en combinación con un compuesto de la Fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se describe en la presente patente, es al menos 2 veces menor que el ED_{50} para el agente quimioterapéutico por sí solo. En otro modo de realización, el ED_{50} es aproximadamente 5 veces menor, aproximadamente 10 veces menor, y más aun aproximadamente 25 veces menor. Al contrario, el índice terapéutico (IT) para dicho agente quimioterapéutico o combinación de dicho agente quimioterapéutico, cuando se utiliza en combinación con un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable descrito en la presente patente, puede ser 2 veces mayor que el IT para un régimen quimioterapéutico convencional por sí solo. En otro modo de realización, el IT es aproximadamente 5 veces mayor, aproximadamente 10 veces mayor, y más aun aproximadamente 25 veces mayor.

En algunos modos de realización, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en la presente patente pueden ser para su administración en combinación con terapia de radiación.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos. Si una abreviatura no se define, la misma tiene el significado generalmente aceptado.

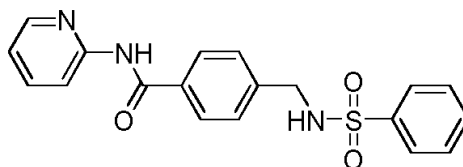
Se llevaron a cabo análisis en el Campbell Microanalytical Laboratory, Universidad de Otago, Dunedin, Nueva Zelanda. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato para determinar el punto de fusión de Electrothermal 2300. Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Avance 400 a 400 MHz para el espectro 1H y 100 MHz para el espectro ^{13}C . Los espectros se obtuvieron en $[(CD_3)_2SO]$ a menos que se especifique de otro modo, y se hizo referencia a los mismos como Me_4Si . Los desplazamientos químicos y acoplamientos constantes se registraron en unidades de ppm y Hz, respectivamente. Las asignaciones se determinaron utilizando experimentos bidimensionales COSY, HSQC, y HMBC. Los espectros de masa de baja resolución se recopilaron mediante inyección directa de soluciones metanólicas en un espectrómetro de masas Surveyor MSQ, utilizando un modo de ionización química a presión atmosférica (APCI) con una tensión de corona de 50 V y una temperatura de la fuente de 400 °C. Las soluciones en disolventes orgánicos se secaron con $MgSO_4$ anhidro. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida en un evaporador giratorio. Se realizó cromatografía de capa fina en placas de gel de sílice con soporte de aluminio (Merck 60 F₂₅₄) con componentes de visualización por luz UV (254 nm) o exposición a I_2 . La cromatografía en columna se realizó en gel de sílice (malla de 230-400 de Merck). DCM hace referencia a diclorometano; DME hace referencia a dimetoxietano, DMF hace referencia a *N,N*-dimetilformamida seca; éter hace referencia a éter dietílico; EtOAc hace referencia a acetato de etilo; EtOH hace referencia a etanol; MeOH hace referencia a metanol; éter pet. hace referencia a éter de petróleo, rango de ebullición 40-60 °C; THF hace referencia a tetrahidrofurano secado sobre cetil benzofenona sódica.



Método general A. Se añadió cloruro de oxalilo (13 mmol) gota a gota a una solución de ácido (9 mmol) y DMF (4 gotas) en THF seco (40 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina (25 mL). Se añadió aminopiridina (9,6 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. Se añadió agua (150 mL), la mezcla se agitó durante 2 h, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener la amida.

Método general B. Se agitó una suspensión de bencilcarbamato (7 mmol) en HBr/AcOH (30 mL al 30%) a 20 °C durante 5 h. Se añadió Et_2O (150 mL), la mezcla se agitó durante otros 30 minutos, el precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para obtener el dibromhidrato de amina.

Método general C. Se agitó una mezcla de dibromhidrato de amina (0,9 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (1,0 mmol) en piridina seca (10 mL) a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en agua (20 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener sulfonamida.

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)**Preparación de 4-(fenilsulfonamidometil)-N-(piridin-2-il)benzamida (9).**

5 **Ácido 4-(Benciloxycarbonilamino)metilbenzoico (2).** Se añadieron de forma simultánea clorofornato de bencilo (10,3 mL, 72,7 mmol) y una solución de NaOH 2 M (33 mL, 66 mmol) gota a gota a una solución agitada de ácido 4-aminometilbenzoico (1) (10,0 g, 66,2 mmol) en una solución de NaOH 2 M (33 mL) y THF (30 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h, a continuación el disolvente orgánico se evaporó y el residuo se acidificó con HCl 2 M hasta que el pH de la mezcla fue de 2-3. El precipitado se filtró, se lavó con agua (250 mL), se lavó con EtOH (50 mL), y finalmente se lavó con Et₂O (100 mL). El sólido se secó bajo vacío para obtener el ácido 2 (16,43 g, 87%) en forma de polvo de color blanco: pf 190-192 °C [lit. (Loge et. al., J. Enzyme Inhibit. Med. Chem. 2002, 17, 381-390) pf (tolueno) 194-195 °C; ¹H RMN δ 7.85 (d ancho, 2 H, H-2, H-6), 7.82 (t ancho, J = 6.1 Hz, 1 H, NHCO₂), 7.30-7.40 (m, 5 H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.27 (d ancho, J = 8.2 Hz, 2 H, H-3, H-5), 5.05 (s, 2 H, OCH₂), 4.24 (d, J = 6.1 Hz, 2 H, CH₂N).

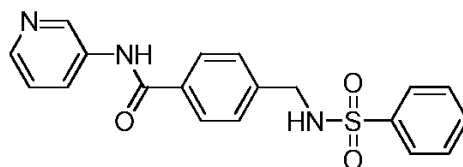
15 **4-(piridina-2-ilcarbamoyl)bencilcarbamato de bencilo (3). Método A.** La reacción de ácido benzoico 2 (2,5 g, 8,8 mmol) y cloruro de axalilo (1,15 mL, 13,1 mmol), con la posterior reacción con 2-aminopiridina (0,91 g, 9,6 mmol), proporcionó carbamato 3 (2,43 g, 77%) en forma de un sólido de color rosa: pf (EtOAc) 127-129 °C; ¹H RMN δ 10.69 (s, 1 H, NHCO), 8.37-8.39 (m, 1 H, H-3'), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, H-6'), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.84 (t ancho, J = 6.0 Hz, 1 H, NHCO₂), 7.80-7.85 (m, 1 H, H-5'), 7.29-7.39 (m, 7 H, H-3, H-5, fenilo), 7.14-7.18 (m, 1 H, H-4'), 5.07 (s, 2 H, OCH₂), 4.09 (d, J = 6.2 Hz, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.6, 156.3, 152.1, 147.8, 143.8, 137.9, 137.0, 132.5, 128.2 (2), 127.9 (2), 127.7, 127.6 (2), 126.6 (2), 119.6, 114.5, 65.3, 43.5. Análisis Calculado para C₂₁H₁₉N₃O₃: C, 69.79; H, 5.30; N, 11.63. Encontrado: C, 69.54; H, 5.46; N, 11.40%.

25 **Dibromhidrato de 4-(Aminometil)-N-(2-piridinil)benzamida (4). Método B.** La reacción de bencilcarbamato 3 (2,4 g, 6,6 mmol) proporcionó benzamida 4 (1,65 g, 64%) como un sólido de color rosa: pf (EtOAc) 281-284 °C; ¹H RMN δ 10.61 (s, 1 H, NHCO), 8.49 (dd, J = 5.4, 1.0 Hz, 1 H, H-3'), 8.38 (s ancho, 3 H, NH₂·HBr), 8.22 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1 H, H-5'), 8.09-8.14 (m, 3 H, H-2, H-6, H-6'), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.46 (t, J = 6.2 Hz, 1 H, H-4'), 4.16 (q, J = 5.8 Hz, 2 H, CH₂N), 7.06 (s ancho, 1 H, pirN·HBr); ¹³C RMN δ 166.4, 149.6, 142.9, 142.7, 138.6, 132.6, 128.8 (2), 128.4 (2), 120.4, 116.1, 41.7. Análisis Calculado para C₁₃H₁₅Br₂N₃O: C, 40.13; H, 3.89; N, 10.80. Encontrado: C, 40.26; H, 4.07; N, 10.53%.

30 **4-(Fenilsulfonamidometil)-N-(piridin-2-il)benzamida (9). Método C.** La reacción de una sal de amina 4 (357 mg, 0,9 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (0,13 mL, 1,0 mmol), seguido por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida 9 (272 mg, 80%) en forma de polvo de color blanco: pf (EtOAc) 169-170 °C; ¹H RMN δ 10.68 (s ancho, 1 H, NHCO), 8.38 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.8 Hz, 1 H, H-6'), 8.24 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.18 (d ancho, J = 8.4 Hz, 1 H, H-3'), 7.97 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.80-7.86 (m, 3 H, H-4', H-2", H-6"), 7.62-7.67 (m, 1 H, H-4"), 7.56-7.61 (m, 2 H, H-3", H-5"), 7.37 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.16 (ddd, J = 7.3, 4.9, 0.9 Hz, 1 H, H-5'), 4.08 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.5, 152.0, 147.8, 141.8, 140.6, 137.9, 132.7, 132.3, 129.1 (2), 127.8 (2), 127.2 (2), 126.3 (2), 119.6, 114.6, 45.6; MS m/z 368.4 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₇N₃O₃S: C, 62.11; H, 4.66; N, 11.44. Encontrado: C, 62.17; H, 4.86; N, 11.44%.

Ejemplo 2

40 **Preparación de 4-(Fenilsulfonamidometil)-N-(piridin-3-il)benzamida (10).**



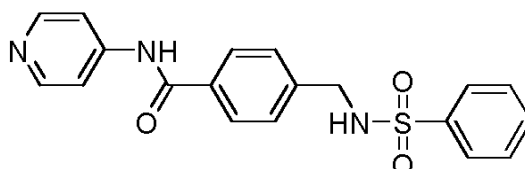
4-(piridin-3-ilcarbamoil)bencilcarbamato de bencilo (5). Método A. La reacción de ácido benzoico **2** (10,0 g, 35,0 mmol) y cloruro de oxalilo (4,58 mL, 52,5 mmol), con una reacción posterior con 3-aminopiridina (3,62 g, 38,5 mmol) proporcionó carbamato **5** (7,82 g, 62%) en forma de un sólido de color blanco: pf (EtOH) 207-210 °C; ¹H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.34, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.93 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.89 (t ancho, *J* = 6.0 Hz, 1 H, NHCO₂), 7.41 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.31-7.39 (m, 6 H, H-5', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 5.06 (s, 2 H, CH₂O), 4.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H, CH₂N). Análisis Calculado para C₂₁H₁₉N₃O₃: C, 69.79; H, 5.30; N, 11.63. Encontrado: C, 69.60; H, 5.40; N, 11.63%.

dibromhidrato de 4-(Aminometil)-N-(3-piridinil)benzamida (6). Método B. La reacción de carbamato **5** (2,2 g, 6,1 mmol) proporcionó benzamida **6** (2,35 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco: pf (EtOAc) 292-296 °C; ¹H RMN δ 11.06 (s, 1 H, NHCO), 9.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.70 (ddd, *J* = 8.5, 2.2, 1.1 Hz, 1 H, H-4'), 8.64 (d ancho, *J* = 5.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.31 (s ancho, 3 H, NH₂·HBr), 8.09 (d ancho, *J* = 8.2 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.96 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1 H, H-5'), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 5.95 (s ancho, 1 H, pirN·HBr), 4.16 (q, *J* = 5.8 Hz, 2 H, CH₂N); Análisis Calculado para C₁₃H₁₅Br₂N₃O: C, 40.13; H, 3.89; N, 10.80. Encontrado: C, 39.99; H, 3.94; N, 10,36%.

4-(fenilsulfonamidometil)-N-(piridin-3-il)benzamida (10). Método C. La reacción de sal de amina **6** (411 mg, 1,1 mmol) y cloruro de benzenosulfonilo (0,15 mL, 1,2 mmol), seguido de cromatografía en columna eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **10** (237 mg, 61%) en forma de polvo de color blanco: pf (EtOAc) 168-170 °C; ¹H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.25 (s ancho, 1 H, NHCO₂), 8.18 (ddd, *J* = 8.4, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.90 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.83 (d ancho, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.57-7.69 (m, 3 H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.37-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.09 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 141.9, 141.7, 140.5, 135.7, 132.9, 129.1 (2), 127.6 (2), 127.3 (2), 127.2, 126.3 (2), 123.3, 45.6; MS *m/z* 368.4 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₇N₃O₃S: C, 62.11; H, 4.66; N, 11.44. Encontrado: C, 62.37; H, 4.82; N, 11,39%.

Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)

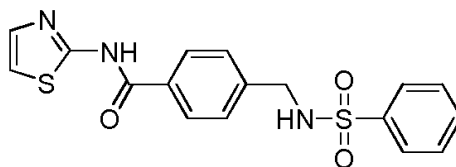
Preparación de 4-(Fenilsulfonamidometil)-N-(piridin-4-il)benzamida (11).



4-(piridin-4-ilcarbamoil)bencilcarbamato de bencilo (7). Método A. La reacción de ácido benzoico **2** (5,8 g, 20,3 mmol) con cloruro de oxalilo (2,65 mL, 30,4 mmol), con una reacción posterior con 4-aminopiridina (2,10 g, 22,3 mmol) proporcionó carbamato **7** (2,30 g, 31%) como un sólido de color rosa: pf (EtOAc) 146-149 °C; ¹H RMN δ 10.51 (s, 1 H, NHCO), 8.47 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 2 H, H-2', H-6'), 7.87-7.93 (m, 3 H, H-2, H-6, NHCO₂), 7.76 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 2 H, H-3', H-5'), 7.42 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.27-7.38 (m, 5 H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 5.06 (s, 2 H, CH₂O), 4.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH₂N). Análisis Calculado para C₂₁H₁₉N₃O₃: C, 69.79; H, 5.30; N, 11.63. Encontrado: C, 69.92; H, 5.39; N, 11,71%.

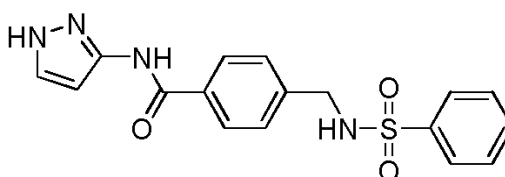
Dibromhidrato de 4-(aminometil)-N-(4-piridinil)benzamida (8). Método B. La reacción de carbamato **7** (2,24 g, 6,6 mmol) proporcionó benzamida **8** (1,98 g, 82%) en forma de un sólido de color blanco: pf (Et₂O) 280-282 °C; ¹H RMN δ 14.60 (s ancho, 1 H, pirN·HBr), 11.56 (s, 1 H, NHCO), 8.80 (d ancho, *J* = 7.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 8.30-8.40 (m, 5 H, H-3', H-5', NH₂·HBr), 8.10 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.18 (q, *J* = 5.6 Hz, 2 H, CH₂N). Análisis Calculado para C₁₃H₁₅Br₂N₃O·½ H₂O: C, 39.22; H, 4.05; N, 10.55. Encontrado: C, 39.40; H, 4.06; N, 10,48%.

4-(Fenilsulfonamidometil)-N-(piridin-4-il)benzamida (11). Método C. La reacción de una sal de amina **8** (394 mg, 1,0 mmol) y cloruro de benzenosulfonilo (0,14 mL, 1,1 mmol), seguido de cromatografía en columna eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/EtOAc, proporcionó benzamida **11** (232 mg, 63%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 231-234 °C; ¹H NMR δ 10.51 (s, 1 H, NHCO), 8.47 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 2 H, H-4', H-6'), 8.26 (s ancho, 1 H, NHCO₂), 7.89 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.83 (d ancho, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.78 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 2 H, H-3', H-5'), 7.64-7.68 (m, 1 H, H-4''), 7.57-7.61 (m, 2 H, H-3'', H-5''), 7.41 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.10 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.9, 150.2 (2), 145.8, 142.0, 140.5, 132.8, 132.3, 129.1 (2), 127.7 (2), 127.3 (2), 126.3 (2), 113.9 (2), 45.6; MS *m/z* 368.3 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₇N₃O₃S: C, 62.11; H, 4.66; N, 11.44. Encontrado: C, 62.36; H, 4.84; N, 11,47%.

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)**Preparación de 4-(Fenilsulfonamidometil)-N-(tiazol-2-il)benzamida (13).**

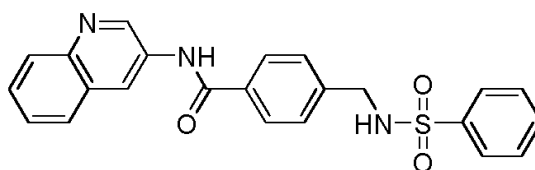
5 **Ácido 4-(fenilsulfonamidometil)benzoico (12).** Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,27 mL, 10,0 mmol) gota a gota a una solución agitada de ácido 4-aminometilbenzoico (1) (1,51 g, 10 mmol) en NaOH 2 M (10 mL) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 ° durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó a 2-3 con HCl 6 M y el precipitado se filtró. El precipitado se lavó con agua (2 X 20 mL), éter (20 mL) y éter pet. (2 X 20 mL) y se secó con aire. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con MeOH/EtOAc al 5%, para obtener ácido benzoico **12** (2,33 g, 80%) en forma de polvo de color blanco: pf 223-227 °C; ¹H RMN δ 12.20 (s ancho, 1 H, CO₂H), 8.23 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.84 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.78-7.82 (m, 2 H, H-2', H-6'), 7.60-7.64 (m, 1 H, H-4'), 7.55-7.59 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.34 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.05 (d ancho, J = 5.8 Hz, 2 H, CH₂N). Análisis Calculado para C₁₄H₁₃NO₄S: C, 57.72; H, 4.50; N, 4.81. Encontrado: C, 57.46; H, 4.52; N, 4.73%.

15 **Método A.** La reacción de ácido benzoico **12** (485 mg, 1,7 mmol) y cloruro de oxalilo (0,22 mL, 2,5 mmol) y la posterior reacción con 2-aminotiazol (185 mg, 1,8 mmol), seguida de cromatografía en columna eluyendo con un gradiente (50-70%) de EtOAc/éter pet., proporcionó benzamida **13** (221 mg, 36%) en forma de polvo de color blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 189-191 °C; ¹H RMN δ 12.56 (s, 1 H, NHCO), 8.25 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.01 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.82 (ddd, J = 8.0, 2.1, 1.6 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.62-7.66 (m, 1 H, H-4"), 7.56-7.61 (m, 2 H, H-3", H-5"), 7.55 (d, J = 3.6 Hz, 1 H, H-4'), 7.39 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.27 (t, J = 3.6 Hz, 1 H, H-5'), 4.09 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 164.6, 158.6, 142.4, 140.6, 137.4, 132.3, 130.8, 129.1 (2), 128.0 (2), 127.4 (2), 126.3 (2), 113.7, 45.6; MS m/z 374.3 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₇H₁₅N₃O₃S₂: C, 54.67; H, 4.05; N, 11.25. Encontrado: C, 54.94; H, 4.09; N, 11,30%.

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)**Preparación de 4-(Fenilsulfonamidometil)-N-(1H-pirazol-3-il)benzamida (14).**

25 **Método A.** La reacción de ácido benzoico **12** (402 mg, 1,38 mmol) y cloruro de oxalilo (0,18 mL, 2,1 mmol) con la reacción posterior con clorhidrato de 1H-pirazol-3-amina (126 mg, 1,5 mmol), seguido de cromatografía en columna eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **14** (396 mg, 80%) en forma de polvo de color blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 180-182 °C; ¹H RMN δ 12.40 (s ancho, 1 H, NH), 10.71 (s, 1 H, NHCO), 8.22 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.91 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.82 (ddd, J = 8.0, 2.1, 1.5 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.61-7.66 (m, 2 H, H-5', H-4"), 7.55-7.60 (m, 2 H, H-3", H-5"), 7.34 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 6.62 (s ancho, 1 H, H-4'), 4.07 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 164.0 147.2, 141.2, 140.6, 132.9, 132.3, 129.1 (2), 128.4, 127.5 (2), 127.1 (2), 126.3 (2), 96.9, 45.6; MS m/z 357.3 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₇H₁₆N₄O₃S: C, 57.29; H, 4.52; N, 15.72. Encontrado: C, 57.53; H, 4.60; N, 15,73%.

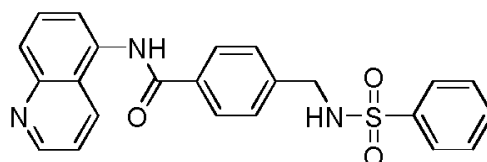
Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)**Preparación de 4-(Fenilsulfonamidometil)-N-(quinolin-3-il)benzamida (15).**



Método A. La reacción de ácido benzoico **12** (424 mg, 1,46 mmol) y cloruro de oxalilo (0,19 mL, 2,2 mmol) con la reacción posterior con 3-aminoquinolina (232 mg, 1,6 mmol), seguido de cromatografía en columna eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **15** (528 mg, 87%) en forma de polvo de color blanco: pf (EtOAc) 186-188 °C; ¹H RMN δ 10.63 (s ancho, 1 H, NHCO), 9.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-2'), 8.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.27 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.95-8.00 (m, 3 H, H-2, H-6, H-8'), 7.84 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 1.6 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.63-7.70 (m, 2 H, H-5', H-4''), 7.56-7.62 (m, 4 H, H-6', H-7', H-3'', H-5''), 7.44 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.11 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.6, 145.4, 144.3, 141.8, 140.6, 132.9, 132.7, 132.3 (2), 129.1 (2), 128.4, 127.9, 127.6 (2), 127.3 (3), 126.9, 126.3 (2), 123.3, 45.6; MS *m/z* 418.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₃H₁₉N₃O₃S: C, 66.17; H, 4.59; N, 10.07. Encontrado: C, 66.40; H, 4.58; N, 10.27%.

Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

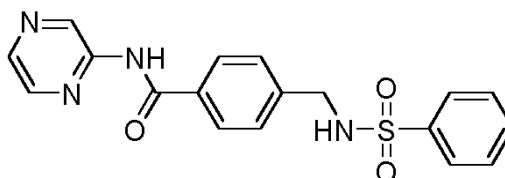
Preparación de 4-(Fenilsulfonamidometil)-N-(quinolin-5-il)benzamida (**16**).



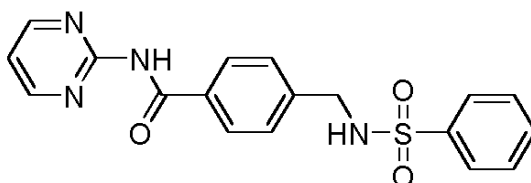
Método A. La reacción de ácido benzoico **12** (440 mg, 1,5 mmol) y cloruro de oxalilo (0,20 mL, 2,3 mmol) con la reacción posterior con 5-aminoquinolina (240 mg, 1,7 mmol), seguido de cromatografía en columna eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **16** (426 mg, 68%) en forma de polvo de color blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 198-201 °C; ¹H RMN δ 10.48 (s ancho, 1 H, NHCO), 8.92 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1 H, H-2'), 8.32 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H-4'), 8.27 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.01 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H-6'), 7.85 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 1.6 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.80 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 1 H, H-7'), 7.70 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1 H, H-8'), 7.65-7.68 (m, 1 H, H-4''), 7.58-7.63 (m, 2 H, H-3'', H-5''), 7.56 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1 H, H-3'), 7.44 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.12 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.9, 150.4, 148.1, 141.6, 140.6, 134.0, 132.9, 132.3, 132.0, 129.1 (2), 128.8, 127.7 (2), 127.3 (2), 127.0, 126.3 (2), 124.1, 123.6, 120.9, 45.6; MS *m/z* 418.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₃H₁₉N₃O₃S: C, 66.17; H, 4.59; N, 10.07. Encontrado: C, 66.40; H, 4.62; N, 10.29%.

Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 4-(fenilsulfonamidometil)-N-(pirazin-2-il)benzamida (**17**).



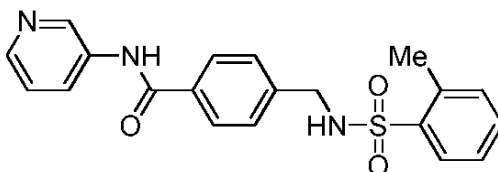
Método A. La reacción de ácido benzoico **12** (413 mg, 1,4 mmol) y cloruro de oxalilo (0,19 mL, 2,1 mmol) con la posterior reacción con 2-aminopirazina (149 mg, 1,6 mmol), seguido de cromatografía en columna eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **24** (398 mg, 76%) en forma de polvo de color blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 200-202 °C; ¹H RMN δ 11.00 (s ancho, 1 H, NHCO), 9.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H-2'), 8.47 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-5'), 8.20 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.98 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.84 (ddd, *J* = 7.0, 2.1, 1.6 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.62-7.67 (m, 1 H, H-4''), 7.56-7.61 (m, 2 H, H-3'', H-5''), 7.39 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.09 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.6, 148.9, 142.4, 142.4, 140.6, 139.8, 137.4, 132.3, 132.0, 129.1 (2), 128.1 (2), 127.2 (2), 126.3 (2), 45.6; MS *m/z* 369.2 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₈H₁₆N₄O₃S: C, 58.68; H, 4.38; N, 15.21. Encontrado: C, 58.91; H, 4.45; N, 15.26%.

Ejemplo 9 (Ejemplo de referencia)**Preparación de 4-(Fenilsulfonamidometil)-N-(pirimidin-2-il)benzamida (18).**

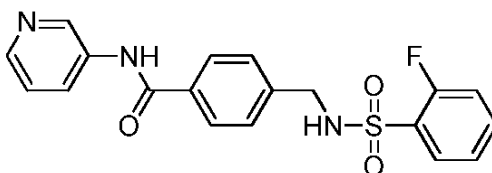
- 5 **Método A.** La reacción de ácido benzoico **12** (509 mg, 1,8 mmol) y cloruro de oxalilo (0,23 mL, 2,6 mmol) con la posterior reacción con pirimidin-2-amina (183 mg, 1,9 mmol), seguido de cromatografía en columna eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/EtOAc, proporcionó benzamida **18** (262 mg, 41%) en forma de polvo de color blanco: pf (MeOH/EtOAc) 180-182 °C; ^1H RMN δ 10.91 (s, 1 H, NHCO), 8.72 (d, J = 4.8 Hz, 2 H, H-4', H-6'), 8.24 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.89 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.82 (ddd, J = 8.0, 2.1, 1.5 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.62-7.67 (m, 1 H, H-4"), 7.56-7.61 (m, 2 H, H-3", H-5"), 7.37 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.26 (t, J = 4.8 Hz, 1 H, H-5'), 4.08 (s, 2 H, CH₂N); ^{13}C RMN δ 165.0, 158.2 (2), 158.1, 141.9, 140.6, 132.9, 132.3, 129.1 (2), 128.1 (2), 127.2 (2), 126.3 (2), 117.2, 45.6; MS m/z 369.3 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₈H₁₆N₄O₃S: C, 58.68; H, 4.38; N, 15.21. Encontrado: C, 58.70; H, 4.48; N, 14,91%.

Ejemplo 10

- 15 **Preparación de 4-((2-Metilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (19).**



- 20 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (400 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 2-toluenosulfonilo (216 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **19** (264 mg, 67%) en forma de polvo de color blanco: pf (EtOAc) 159-161 °C; ^1H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.30-8.32 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, H-4'), 7.89 (d, J = 6.7 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.83 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1 H, H-6"), 7.50 (dt, J = 7.5, 1.3 Hz, 1 H, H-5"), 7.34-7.41 (m, 5 H, H-3, H-5, H-5', H-3", H-4"), 4.12 (s, 2 H, CH₂N), 2.59 (s, 3 H, CH₃); ^{13}C RMN δ 165.4, 144.4, 142.0, 141.9, 138.7, 136.3, 135.7, 132.9, 132.4, 132.3, 128.2, 127.5 (2), 127.2 (2), 127.2, 126.1, 123.3, 45.3, 19.7. Análisis Calculado para C₂₀H₁₉N₃O₃S: C, 62.97; H, 5.02; N, 11.02. Encontrado: C, 63.28; H, 5.06; N, 11,13%.

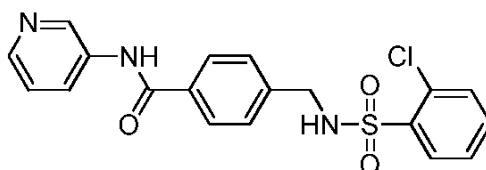
Ejemplo 11**Preparación de 4-((2-Fluorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (20).**

- 30 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (442 mg, 1,1 mmol) y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (0,17 mL, 1,3 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **20** (219 mg, 50%) en forma de polvo de color blanco: pf (EtOAc) 189-191 °C; ^1H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.58 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.88

(d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.79 (dt, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1 H, H-6"), 7.65-7.71 (m, 1 H, H-4") 7.36-7.42, (m, 4 H, H-3, H-5, H-5', H-3"), 7.34 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1 H, H-5"), 4.22 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.4, 158.0 (d, $J = 253$ Hz), 144.4, 141.9, 141.7, 135.7, 135.0 (d, $J = 9$ Hz), 132.9, 129.4, 128.6 (d, $J = 14$ Hz), 127.5 (2), 127.2 (3), 124.6 (d, $J = 4$ Hz), 123.4, 117.0 (d, $J = 21$ Hz), 45.4; MS m/z 386.4 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₆FN₃O₃S: C, 59.21; H, 4.18; N, 10.90. Encontrado: C, 59.38; H, 4.29; N, 10.85%.

Ejemplo 12

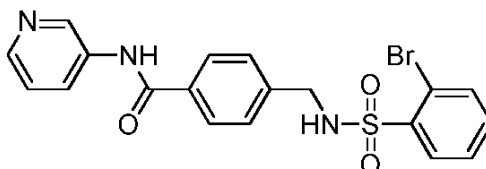
Preparación de 4-((2-Clorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (21).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (424 mg, 1,1 mmol) y cloruro de 2-clorobencenosulfonilo (0,16 mL, 1,2 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **21** (165 mg, 38%) en forma de polvo de color blanco: pf (EtOAc) 190-192 °C; ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-2'), 8.54 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, $J = 8.4, 2.5, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 7.95 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1 H, H-6"), 7.87 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.57-7.64 (m, 2 H, H-3", H-5"), 7.47-7.52 (m, 1 H, H-4"), 7.36-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.21 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.3, 144.4, 141.9, 141.7, 138.1, 135.7, 133.8, 132.9, 131.6, 130.5, 130.2, 127.5 (2), 127.4, 127.2 (2), 127.1, 123.4, 45.5; MS m/z 402.4 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₆ClN₃O₃S: C, 56.79; H, 4.01; N, 10.46. ancho: C, 56.90; H, 4.07; N, 10.57%.

Ejemplo 13

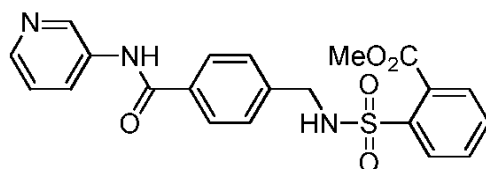
Preparación de 4-((2-Bromofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (22).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (400 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 2-bromobencenosulfonilo (289 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **22** (219 mg, 48%) en forma de polvo de color crema: pf (EtOAc) 200-202 °C; ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-2'), 8.51 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H-4'), 7.98 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1 H, H-5"), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.81 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1 H, H-2"), 7.49-7.54 (m, 2 H, H-3", H-4"), 7.37-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.22 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 141.9, 141.7, 139.8, 135.7, 135.1, 133.7, 132.9, 130.4, 128.0, 127.5 (2), 127.2 (2), 127.2, 123.4, 119.1, 45.6. Análisis Calculado para C₁₉H₁₆BrN₃O₃S: C, 51.13; H, 3.61; N, 9.41. Encontrado: C, 51.69; H, 3.78; N, 9.52%.

Ejemplo 14

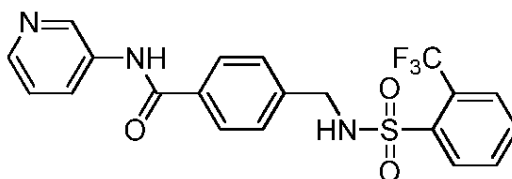
Preparación de Metil 2-(N-(4-(Piridin-3-ilcarbamoyl)bencil)sulfamoyl)benzoato (23)



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (400 mg, 1,0 mmol) y metil 2-(clorosulfonyl)benzoato (365 mg, 1,6 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó el benzoato **23** (225 mg, 49%) en forma de polvo de color blanco: pf (EtOAc) 155-157 °C; ^1H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2''), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6''), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, H-4''), 8.11 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.90-7.87 (m, 3 H, H-6, H-2', H-6'), 7.65-7.71 (m, 3 H, H-3, H-4, H-5), 7.67-7.42 (m, 3 H, H-3', H-5', H-5''), 4.20 (s, 2 H, CH₂N), 3.86 (s, 3 H, OCH₃); ^{13}C RMN δ 167.7, 165.4, 144.4, 141.9, 141.8, 138.1, 135.7, 132.9, 132.4, 131.7, 130.9, 128.6, 128.1, 127.5 (2), 127.2 (2), 127.2, 123.4, 52.8, 45.5. Análisis Calculado para C₂₁H₁₉N₃O₅S: C, 59.28; H, 4.50; N, 9.88. Encontrado: C, 59.36; H, 4.46; N, 9.77%.

Ejemplo 15

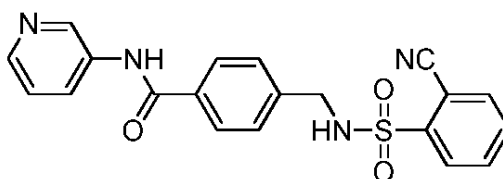
Preparación de *N*-(piridin-3-il)-4-((2-(trifluorometil)fenilsulfonamido)metil)benzamida (24).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (398 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 2-trifluorometilbencenosulfonilo (0,17 mL, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **24** (149 mg, 34%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 234-237 °C; ^1H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.61 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.10 (d ancho, J = 8.7 Hz, 1 H, H-6''), 7.97 (dd ancho, J = 7.2, 1.9 Hz, 1 H, H-3''), 7.91 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.80-7.88 (m, 2 H, H-4'', H-5''), 7.43 (d ancho, 2 H, H-3, H-5), 7.39 (ddd, J = 8.3, 4.7, 0.5 Hz, 1 H, H-5'), 4.25 (s, 2 H, CH₂N); ^{13}C RMN δ 165.4, 144.4, 141.9, 141.7, 139.6, 135.6, 133.1, 133.0, 132.7, 129.9, 128.2 (q, J = 6 Hz), 127.6 (2), 127.3 (2), 127.1, 125.9 (q, J = 33 Hz), 123.3, 122.8 (q, J = 274 Hz), 45.7; MS m/z 436.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₀H₁₆F₃N₃O₃S: C, 55.17; H, 3.70; N, 9.65. Encontrado: C, 55.40; H, 3.87; N, 9.66%. *Asignaciones intercambiables

Ejemplo 16

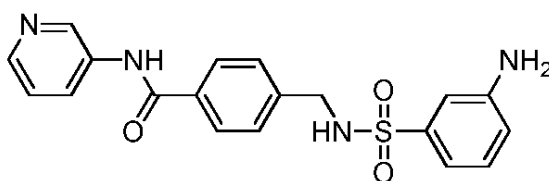
Preparación de 4-((2-Cianofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida (25).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (414 mg, 1,1 mmol) y cloruro de 2-cianobencenosulfonilo (240 mg, 1,2 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **25** (140 mg, 34%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 217-220 °C; ^1H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.58 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.15-8.19 (m, 2 H, H-4', H-6''), 8.05 (ddd, J = 8.6, 7.6, 1.2 Hz, 1 H, H-5''), 7.91-7.96 (m, 1 H, H-3''), 7.83-7.88 (m, 3 H, H-2, H-6, H-4''), 7.35-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.28 (s, 2 H, CH₂N); MS m/z 393.3 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₀H₁₆N₄O₃S: C, 61.21; H, 4.11; N, 14.28. Encontrado: C, 61.28; H, 4.08; N, 14.19%.

Ejemplo 17

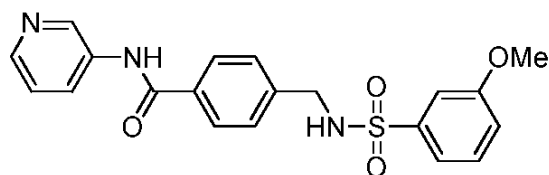
Preparación de 4-((3-aminofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida (26).



Una mezcla de nitrofenilbenzamida **34** (252 mg, 0,6 mmol) y Pd/C (50 mg, catalítico) en EtOH/EtOAc (1:1, 80 mL) se agitó bajo H₂ (50 psi) a 20 °C durante 2 h. La mezcla se filtró a través de celite, el celite se lavó con EtOH (20 mL), y el disolvente se evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **26** (166 mg, 71%) en forma de polvo blanco: pf (EtOH/EtOAc) 211-213 °C; ¹H RMN δ 10.39 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.03 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.92 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.44 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.39 (dd, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1 H, H-5'), 7.20 (t ancho, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H-5''), 7.04 (t ancho, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-2''), 6.93 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 0.8 Hz, 1 H, H-6''), 6.77 ddd ancho, *J* = 8.0, 2.2, 0.8 Hz, 1 H, H-4''), 5.56 (s, 2 H, NH₂), 4.06 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.5, 149.3, 144.4, 142.0, 141.9, 140.9, 135.7, 132.9, 129.4, 127.6 (2), 127.3 (2), 127.2, 123.4, 117.1, 113.0, 111.0, 45.7; MS *m/z* 383.4 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₈N₄O₃S: C, 59.67; H, 4.74; N, 14.65. Encontrado: C, 59.48; H, 4.92; N, 14,45%.

Ejemplo 18

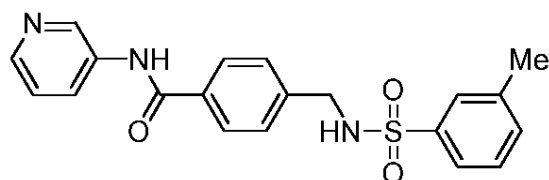
Preparación de 4-((3-Metoxifenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (**27**).



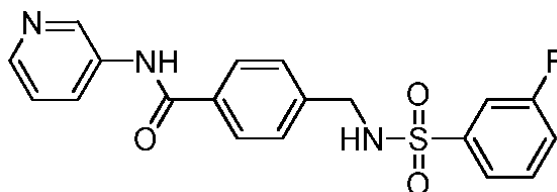
Método C. La reacción de una sal de amina **6** (477 mg, 1,2 mmol) y cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo (0,19 mL, 1,4 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., proporcionó benzamida **27** (247 mg, 51%) en forma de polvo de color blanco: pf (MeOH/EtOAc) 148-151 °C; ¹H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.25 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.17 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.90 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.51 (dd, *J* = 8.1, 7.9 Hz, 1 H, H-5''), 7.37-7.43 (m, 4 H, H-3, H-5, H-5', H-6''), 7.30 (dd, *J* = 2.5, 1.7 Hz, 1 H, H-2''), 7.20 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 0.9 Hz, 1 H, H-4''), 4.09 (s, 2 H, CH₂N), 3.82 (s, 3 H, OCH₃); ¹³C RMN δ 165.4, 159.3, 144.4, 141.9, 141.7, 141.6, 135.7, 132.9, 130.3, 128.0 (2), 127.3 (2), 127.2, 123.4, 118.4, 118.2, 111.4, 55.4, 45.6; MS *m/z* 398.4 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₀H₁₉N₃O₄S: C, 60.44; H, 4.82; N, 10.57. Encontrado: C, 60.70; H, 4.90; N, 10,53%.

Ejemplo 19

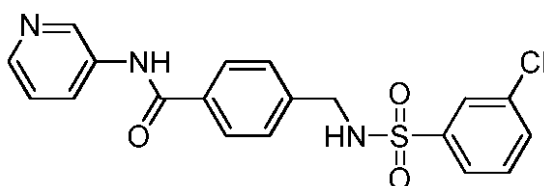
Preparación de 4-((3-Metifenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (**28**)



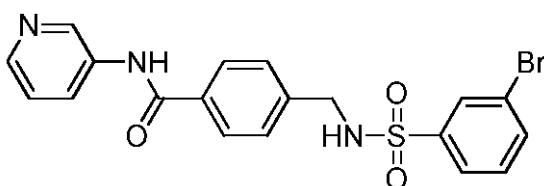
Método C. Reacción de una sal de amina **6** (400 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 3-toluenosulfonilo (216 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **28** (250 mg, 64%) como polvo de color blanco, pf (EtOAc) 180-182 °C; ¹H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.17-8.20 (m, 2 H, NHSO₂, H-4'), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.60-7.64 (m, 2 H, H-2'', H-6''), 7.37-7.48 (m, 5 H, H-3, H-5, H-5', H-4'', H-5''), 4.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N), 2.38 (s, 3 H, CH₃); ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 141.9, 141.8, 140.5, 138.7, 135.7, 132.9, 132.9, 128.9, 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 126.6, 123.5, 123.4, 45.6, 20.7. Análisis Calculado para C₂₀H₁₉N₃O₃S: C, 62.97; H, 5.02; N, 11.02. Encontrado: C, 63.19; H, 5.05; N, 11,05%.

Ejemplo 20**Preparación de 4-((3-Fluorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (29).**

- 5 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (400 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (220 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc proporcionó benzamida **29** (230 mg, 58%) en forma de polvo de color blanco: pf (EtOAc) 181-183 °C; ¹H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.40 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H-4'), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.51-7.67 (m, 4 H, H-2'', H-4'', H-5'', H-6''), 7.37-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.14 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.4, 161.6 (d, *J* = 248 Hz), 144.4, 142.7 (d, *J* = 7 Hz), 141.9, 141.5, 135.7, 133.0, 131.5 (d, *J* = 8 Hz), 127.6 (2), 127.3 (2), 127.2, 123.4, 122.6 (d, *J* = 3 Hz), 119.4 (d, *J* = 21 Hz), 113.4 (d, *J* = 24 Hz), 45.6. Análisis Calculado para C₁₉H₁₆FN₃O₃S: C, 59.21; H, 4.18; N, 10.90. Encontrado: C, 59.24; H, 4.14; N, 10,73%.

Ejemplo 21**Preparación de 4-((3-Clorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (30).**

- 15 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (798 mg, 2,1 mmol) y 3-clorobencenosulfonilo (0,32 mL, 2,3 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con a gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., proporcionó benzamida **30** (455 mg, 55%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 181-183 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-2'), 8.42 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.76-7.79 (m, 2 H, H-2'', H-4''), 7.71 (dt, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1 H, H-6''), 7.62 (t ancho, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H-5''), 7.36-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.14 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.34, 144.4, 142.5, 141.9, 141.4, 135.7, 133.6, 133.0, 132.2, 131.0, 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 126.0, 125.0, 123.4, 45.6; MS *m/z* 402.3 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₆ClN₃O₃S: C, 56.79; H, 4.01; N, 10.46. Encontrado: C, 56.74; H, 4.18; N, 10,51%.

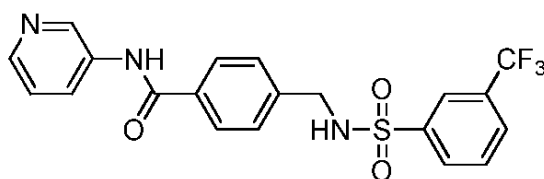
Ejemplo 22**Preparación de 4-((3-Bromofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (31).**

- 30 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (392 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (0,16 mL, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **31** (271 mg, 60%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 181-184 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-

2'), 8.41 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, $J = 8.3, 2.4, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 7.89-7.93 (m, 3 H, H-2, H-6, H-2''), 7.78-7.85 (m, 2 H, H-4'', H-6''), 7.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, H-5''), 7.36-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.14 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.3, 144.4, 142.6, 141.9, 141.4, 135.7, 135.1, 133.0, 131.3, 128.8, 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 125.4, 123.4, 122.0, 45.6; MS m/z 446.1, 446.2 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₆BrN₃O₃S: C, 51.13; H, 3.61; N, 9.41. Encontrado: C, 51.40; H, 3.75; N, 9.48%.

Ejemplo 3

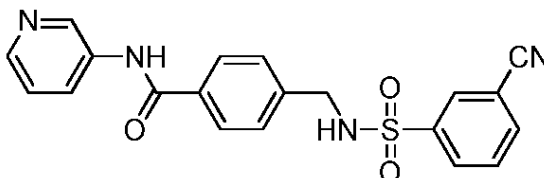
Preparación de *N*-(Piridin-3-il)-4-((3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)metil)benzamida (32).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (588 mg, 1,5 mmol) y cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo (0,27 mL, 1,7 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., proporcionó benzamida **32** (280 mg, 43%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 200-201 °C; ¹H RMN δ 10.34 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-2'), 8.52 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, $J = 8.4, 2.5, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 8.10 (d ancho, $J = 7.9$ Hz, 1 H, H-4''), 7.98-8.03 (m, 2 H, H-2'', H-6''), 7.88 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.83 (t ancho, $J = 7.8$ Hz, 1 H, H-5''), 7.39 (dd, $J = 8.3, 0.6$ Hz, 1 H, H-5'), 7.38 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.17 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.2, 144.2, 141.9, 141.8, 141.2, 135.6, 132.9, 130.7, 130.4, 129.7 (q, $J = 33$ Hz), 128.9 (q, $J = 3$ Hz), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 123.3, 123.2 (q, $J = 273$ Hz), 122.8 (q, $J = 4$ Hz), 45.6; MS m/z 436.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₀H₁₆F₃N₃O₃S: C, 55.17; H, 3.70; N, 9.65. Encontrado: C, 55.40; H, 3.78; N, 9.69%.

Ejemplo 24

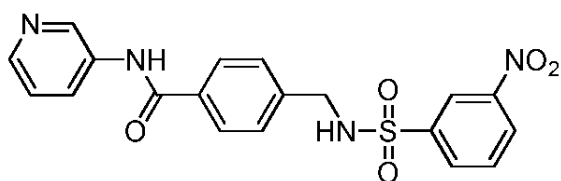
Preparación de 4-((3-Cianofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida (33).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (419 mg, 1,1 mmol) y cloruro de 3-cianobencenosulfonilo (239 mg, 1,2 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **33** (266 mg, 63%) en forma de polvo de color blanco: pf (MeOH/EtOAc) 214-217 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-2'), 8.49 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, $J = 8.3, 2.5, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 8.15 (t, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H-2''), 8.07-8.12 (m, 2 H, H-4'', H-6''), 7.90 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.79 (dd, $J = 8.0, 7.9$ Hz, 1 H, H-5''), 7.36-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.17 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.3, 144.4, 141.9 (2), 141.3, 135.8, 135.6, 133.0, 130.8, 130.6, 129.9, 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 123.4, 117.4, 112.3, 45.6; MS m/z 393.4 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₀H₁₆N₄O₃S: C, 61.21; H, 4.11; N, 14.28. Encontrado: C, 61.04; H, 4.19; N, 14.00%.

Ejemplo 25

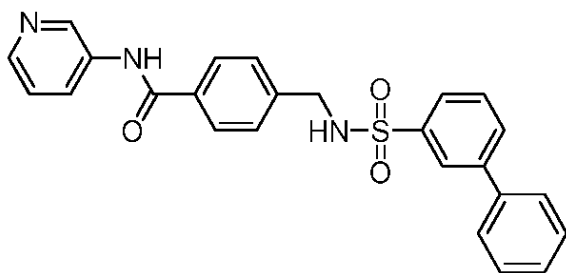
Preparación de 4-((3-Nitrofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida (34).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (940 mg, 2.4 mmol) y cloruro de 3-nitrobenenosulfonilo (589 mg, 2.7 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/EtOAc, proporcionó benzamida **34** (588 mg, 59%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 228-230 °C; ^1H RMN δ 10.33 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1 H, H-2'), 8.63 (s, 1 H, NHSO₂), 8.41-8.48 (m, 2 H, H-2'', H-4''), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.15-8.21 (m, 2 H, H-4', H-6''), 7.83-7.90 (m, 3 H, H-2, H-6, H-5''), 7.36-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-3'), 4.18 (s, 2 H, CH₂N); ^{13}C RMN δ 165.2, 147.7, 144.4, 142.3, 141.9, 141.0, 135.6, 133.0, 132.4, 131.1, 127.6 (2), 127.5 (2), 127.2, 126.8, 123.3, 121.6, 45.7; MS m/z 413.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₆N₄O₅S: C, 55.33; H, 3.91; N, 13.58. Encontrado: C, 55.57; H, 4.07; N, 13.54%.

Ejemplo 26

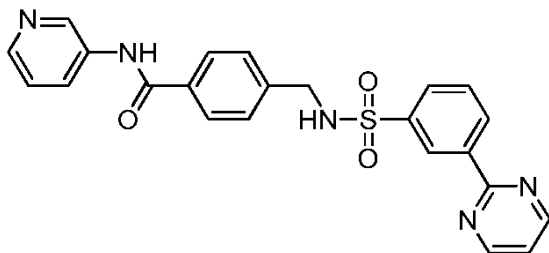
Preparación de 4-[[[1,1'-Bifenil]-3-ilsulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (35).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (150 mg, 0.39 mmol) y cloruro de 3-fenilbencenosulfonilo (107 mg, 0.42 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, proporcionó benzamida **35** (88 mg, 52%) en forma de polvo blanco: pf 180-182 °C; ^1H RMN δ 10.33 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, J = 2.1 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 2 H, H-6', NHSO₂), 8.17 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.02 (t, J = 1.7 Hz, 1 H, H-2''), 7.92 (ddd, J = 7.8, 1.7, 1.1 Hz, 1 H, H-4''), 7.89 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.81 (ddd, J = 7.8, 1.7, 1.1 Hz, 1 H, H-6''), 7.66-7.70 (m, 3 H, H-5'', H-2''', H-6'''), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, H-3'', H-5'''), 7.37-7.45 (m, 4 H, H-3, H-5, H-5', H-4'''), 4.15 (s, 2 H, CH₂N); ^{13}C RMN δ 165.3, 144.4, 141.9, 141.7, 141.3, 141.0, 138.5, 135.6, 132.9, 130.5, 129.8, 129.0 (2), 128.1, 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 126.8 (2), 125.2, 124.3, 123.3, 45.7; MS m/z 445.0 (MH⁺, 100%); HRMS (FAB+) calculado para C₂₅H₂₂N₃O₃S (MH⁺) m/z 444.1382, encontrado 444.1381. Análisis Calculado para C₂₅H₂₁N₃O₃S: C, 67.70; H, 4.77; N, 9.47. Encontrado: C, 67.23; H, 4.81; N, 9.55%.

Ejemplo 27

Preparación de 4-[[[3-(2-Pirimidinil)fenil]sulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (36).

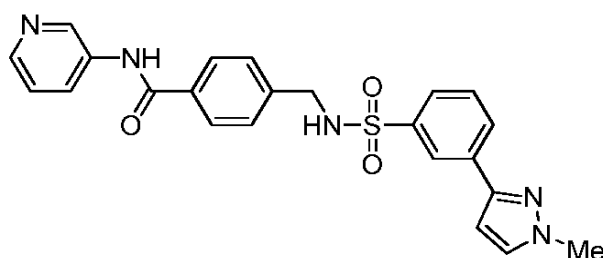


Método C. La reacción de una sal de amina **6** (175 mg, 0.45 mmol) y cloruro de 3-pirimidin-2-ilbencenosulfonilo (150 mg, 0.59 mmol) proporcionó benzamida **36** (136 mg, 68%) en forma de polvo amarillo oscuro: pf 203-206 °C; ^1H RMN δ 10.31 (s, 1 H, NHCO), 8.96 (d, J = 4.9 Hz, 2 H, H-4'', H-6''), 8.91 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.82 (t, J = 1.7 Hz, 1 H, H-2''), 8.62 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1 H, H-6'' o H-4''), 8.41 (t, J = 6.2 Hz, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz,

1 H, H-6'), 8.17 (ddd, $J = 8.4, 2.5, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 7.97 (ddd, $J = 7.8, 1.8, 1.1$ Hz, 1 H, H-4" o H-6"), 7.87 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H, H-5"), 7.52 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H, H-5"), 7.37-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.14 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.3, 161.8, 157.8 (2), 144.4, 141.9, 141.5, 141.3, 138.0, 135.6, 132.9, 131.0, 129.7, 128.5, 127.6 (2), 127.3 (2), 127.2, 125.5, 123.3, 120.5, 45.7; MS m/z 446.9 (MH⁺, 100%); HRMS (FAB+) calculado para C₂₃H₂₀N₅O₃S (MH⁺) m/z 446.1287, encontrado 446.1286. Análisis Calculado para C₂₃H₁₉N₅O₃S· $\frac{1}{4}$ CH₃OH: C, 61.58; H, 4.45; N, 15.44. Encontrado: C, 61.35; H, 4.45; N 15,58 %.

Ejemplo 28

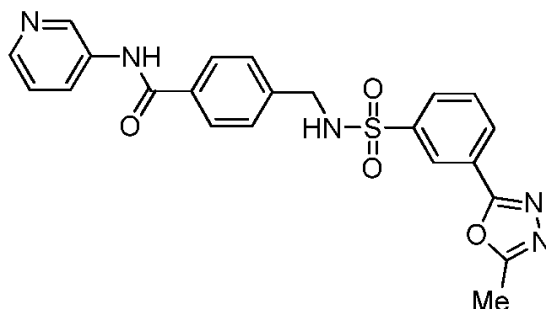
Preparación de 4-([3-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)fenil]sulfonil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (37).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (160 mg, 0,41 mmol) y cloruro de 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencenosulfonilo (137 mg, 0,54 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, proporcionó benzamida **44** (141 mg, 77%) como polvo de color blanco: pf 188-191 °C; ¹H RMN δ 10.34 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (s ancho, 1 H, H-2'), 8.28-8.31 (m, 2 H, H-6', NHSO₂), 8.23 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H, H-2"), 8.18 (ddd, $J = 8.4, 2.4, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 8.01 (dt, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1 H, H-4" o H-6"), 7.90 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-5"), 7.72 (ddd, $J = 7.8, 1.8, 1.1$ Hz, 1 H, H-6" o H-4"), 7.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H, H-5"), 7.37-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 6.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-4"), 4.12 (s, 2 H, CH₂N), 3.91 (s, 3 H, CH₃); ¹³C RMN δ 165.4, 148.4, 144.3, 141.8, 141.7, 141.0, 135.7, 134.3, 132.9, 132.6, 129.5, 128.6, 127.6 (2), 127.3 (2), 127.2, 125.0, 123.4, 122.4, 102.9, 45.6, 38.6; MS m/z 449.0 (MH⁺, 100%); HRMS (FAB+) calculado para C₂₃H₂₂N₅O₃S (MH⁺) m/z 448.1443, encontrado 448.1442. Análisis Calculado para C₂₃H₂₁N₅O₃S· $\frac{1}{2}$ CH₃OH: C, 60.89; H, 5.00; N, 15.11. Encontrado: C, 60.93; H, 4.70; N 15,49 %

Ejemplo 29

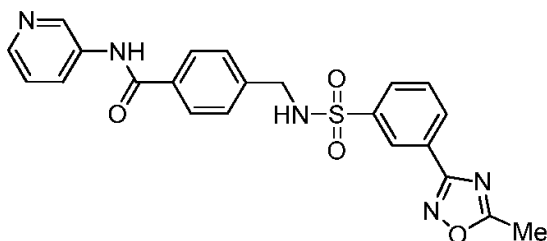
Preparación de 4-([3-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]sulfonil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (38).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (150 mg, 0,39 mmol) y cloruro de 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencenosulfonilo (150 mg, 0,58 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, proporcionó benzamida **38** (45 mg, 26%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/DCM) 227-230 °C; ¹H RMN δ 10.30 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-2'), 8.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H, NHSO₂), 8.31 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H, H-6'), 8.24 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H, H-2"), 8.15-8.19 (m, 2 H, H-4', H-4" o H-6"), 7.99-8.02 (m, 1 H, H-6" o H-4"), 7.86 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.79 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, H-5"), 7.37-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H, CH₂N), 2.59 (s, 3 H, CH₃); ¹³C RMN δ 165.2, 164.3, 144.3, 141.9, 141.8, 141.2, 132.8, 130.5, 129.7, 129.2, 127.5 (2), 127.4 (2), 127.3, 127.0, 124.3, 124.0, 123.4, 45.7, 10.5, un C no observado; MS m/z 450.9 (MH⁺, 100%); HRMS (FAB+) calculado para C₂₂H₂₀N₅O₄S (MH⁺) m/z 450.1238, encontrado 450.1238. Análisis Calculado para C₂₂H₁₉N₅O₄S· $\frac{1}{2}$ CH₃OH: C, 58.06; H, 4.55; N, 15.04. Encontrado: C, 58.13; H, 4.30; N 15,01%.

Ejemplo 30

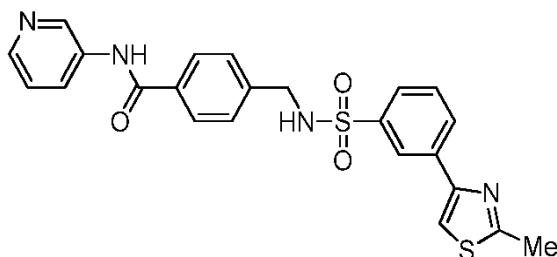
Preparación de 4-([3-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]sulfonil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (39).



- 5 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (163 mg, 0,42 mmol) y cloruro de 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonilo (130 mg, 0,50 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-6%) de MeOH/DCM, proporcionó benzamida **39** (115 mg, 61%) en forma de polvo de color crema: pf 182-185 °C; ¹H RMN δ 10.30 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, H-2'), 8.47 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.30-8.33 (m, 2 H, H-6', H-2''), 8.21 (m, 1 H, H-4'' o H-6''), 8.17 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.99 (ddd, *J* = 7.9, 1.8, 1.2 Hz, 1 H, H-6'' o H-4''), 7.86 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H-5''), 7.37-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.15 (s, 2 H, CH₂N), 2.67 (s, 3 H, CH₃); ¹³C RMN δ 177.8, 166.5, 165.2, 144.4, 141.9, 141.7, 141.3, 135.6, 132.8, 130.3, 130.2, 129.1, 127.5 (2), 127.4 (2), 127.2, 127.1, 124.7, 123.3, 45.7, 11.9; MS *m/z* 450.9 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₂H₁₉N₅O₄S: C, 58.79; H, 4.26; N, 15.58. Encontrado: C, 58.90; H, 4.54; N, 15,36%.

Ejemplo 31

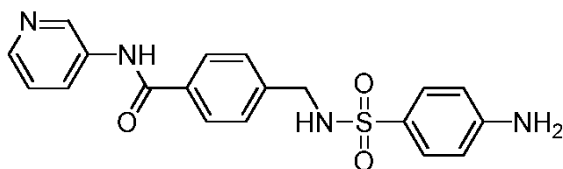
- 15 **Preparación de 4-([3-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]sulfonil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (40).**



- 20 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (165 mg, 0,42 mmol) y cloruro de 3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonilo (150 mg, 0,55 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, proporcionó benzamida **40** (112 mg, 57%) en forma de polvo blanco: pf 200-202 °C; ¹H RMN δ 10.33 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.36 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-2''), 8.30-8.32 (m, 2 H, H-6', NHSO₂), 8.16-8.19 (m, 2 H, H-4', H-4'' o H-6''), 8.08 (s, 1 H, H-5''), 7.89 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.77 (m, 1 H, H-6'' o H-4''), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H-5''), 7.37-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.13 (s, 2 H, CH₂N), 2.73 (s, 3 H, CH₃); ¹³C RMN δ 166.0, 165.3, 152.0, 144.4, 141.9, 141.6, 141.1, 135.7, 134.9, 132.9, 129.6 (2), 129.3 (2), 127.6, 127.3, 127.2, 125.5, 123.7, 123.3, 115.4, 45.6, 18.8; MS *m/z* 466.0 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₃H₂₀N₄O₃S₂: C, 59.46; H, 4.34; N, 12.06. Encontrado: C, 59.39; H, 4.37; N 12,07%.

Ejemplo 32

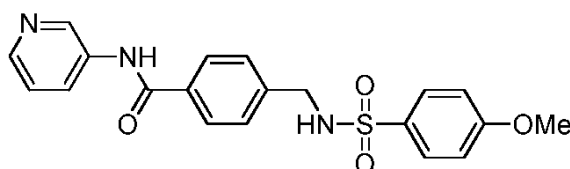
Preparación de 4-((4-Aminofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (41).



Una mezcla de nitrofenilbenzamida **60** (296 mg, 0,72 mmol) y Pd/C (50 mg, catalítico) en EtOH/EtOAc (1:1, 80 mL) se agitó bajo H₂ (50 psi) a 20 °C durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite, el celite se lavó con EtOH (20 mL), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **41** (210 mg, 76%) en forma de polvo blanco: pf (EtOH/EtOAc) 219-221 °C; ¹H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.92 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.72 (t ancho, *J* = 6.4 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.47 (ddd, *J* = 8.7, 2.6, 1.8 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.42 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1 H, H-5'), 6.62 (ddd, *J* = 8.7, 2.6, 1.8 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 5.92 (s ancho, 2 H, NH₂), 3.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.5, 152.4, 144.4, 142.4, 141.9, 135.7, 132.8, 128.4 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 125.4, 123.3, 112.6 (2), 45.6; MS *m/z* 383.4 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₈N₄O₃S·1½H₂O: C, 55.75; H, 5.17; N, 13.68. Encontrado: C, 55.79; H, 4.71; N, 13.46%.

Ejemplo 33

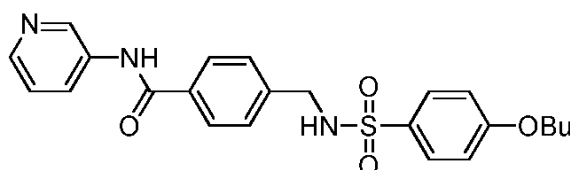
Preparación de 4-((4-Metoxifenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida (**42**).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (400 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (234 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **42** (311 mg, 76%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 208-210 °C; ¹H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H-4'), 8.08 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.75 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.37-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 7.10 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 4.05 (s ancho, 2 H, CH₂N), 3.83 (s, 3 H, OCH₃); ¹³C RMN δ 165.4, 162.0, 144.4, 141.9, 141.8, 135.7, 132.9, 132.2, 128.5 (2), 127.6 (2), 127.3 (2), 127.2, 123.4, 114.2 (2), 55.5, 45.6. Análisis Calculado para C₂₀H₁₉N₃O₄S: C, 60.44; H, 4.82; N, 10.57. Encontrado: C, 60.73; H, 4.91; N, 10.65%.

Ejemplo 34

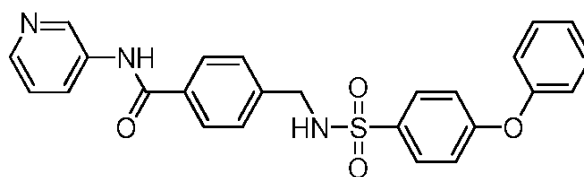
Preparación de 4-((4-Butoxifenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida (**43**).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (395 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 4-butoxibencenosulfonilo (277 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., proporcionó benzamida **43** (319 mg, 71%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 189-191 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.07 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.71 (ddd, *J* = 8.9, 3.0, 2.0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.35-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 7.07 (ddd, *J* = 8.9, 3.0, 2.0 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 4.00-4.06 (m, 4 H, CH₂O, CH₂N), 1.65-1.73 (m, 2 H, CH₂), 1.37-1.47 (m, 2 H, CH₂), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₃); ¹³C RMN δ 165.4, 161.5, 144.4, 141.9, 140.7, 135.7, 132.9, 132.0, 128.5 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.1, 123.3, 114.6 (2), 67.6, 45.6, 30.4, 18.5, 13.5; MS *m/z* 440.6 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₃H₂₅N₃O₄S: C, 62.85; H, 5.73; N, 9.56. Encontrado: C, 63.07; H, 5.84; N, 9.52%.

Ejemplo 35

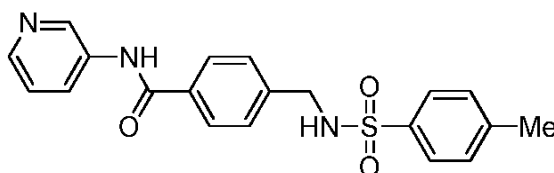
Preparación de 4-((4-Fenoxifenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida (**44**).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (318 mg, 0,82 mmol) y cloruro de 4-fenoxifenilsulfonilo (241 mg, 0,90 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **44** (184 mg, 49%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 200-202 °C; ^1H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.22 (m, 1 H, NHSO₂), 8.19 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.90 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.76 (ddd, J = 8.9, 2.1, 2.0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.37-7.45 (m, 5 H, H-3, H-5, H-5', H-3'', H-5''), 7.23 (dt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1 H, H-4'''), 7.11 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 2 H, H-2''', H-6'''), 7.07 (ddd, J = 8.9, 2.9, 2.0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 4.11 (s, 2 H, CH₂N); ^{13}C RMN δ 165.4, 160.2, 154.8, 144.4, 141.9, 141.6, 135.7, 134.7, 132.8, 130.2 (2), 129.9 (2), 127.5 (2), 127.4 (2), 127.2, 124.7, 123.4, 119.8 (2), 117.5 (2), 45.6; MS m/z 460.6 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₅H₂₁N₃O₄S: C, 65.34; H, 4.61; N, 9.14. Encontrado: C, 65.41; H, 4.55; N, 9.22%.

Ejemplo 36

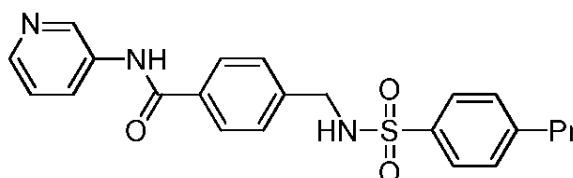
Preparación de 4-((4-Metilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (**45**).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (530 mg, 1,4 mmol) y cloruro de 4-toluenosulfonilo (286 mg, 1,5 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, proporcionó benzamida **45** (218 mg, 42%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 194-197 °C; ^1H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.16 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.90 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.36-7.44 (m, 5 H, H-3, H-5, H-5', H-3'', H-5''), 4.06 (s, 2 H, CH₂N), 2.39 (s, 3 H, CH₃); ^{13}C RMN δ 165.4, 144.4, 142.5, 141.9 (2), 141.8, 137.6, 132.9, 129.5 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 126.4 (2), 123.4, 45.6, 20.9; MS m/z 382.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₀H₁₉N₃O₃S: C, 62.97; H, 5.02; N, 11.02. Encontrado: C, 62.23; H, 5.11; N, 11.16%.

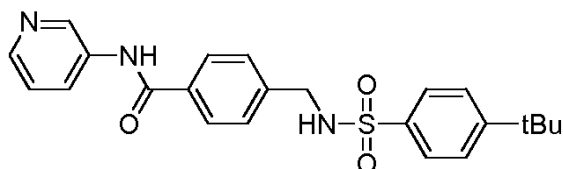
Ejemplo 37

Preparación de 4-((4-Propilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (**46**).

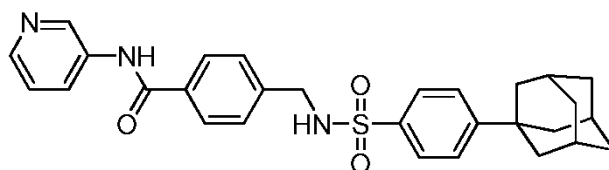


Método C. La reacción de una sal de amina **6** (400 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 4-propilbencenosulfonilo (247 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **46** (300 mg, 71%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 190-191 °C; ^1H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.15-8.20 (m, 2 H, H-4', NHSO₂), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.36-7.40 (m, 5 H, H-3, H-5, H-5', H-3'', H-5''), 4.09 (d, J = 6.4 Hz, 2 H, CH₂N), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, CH₂), 1.59 (s, J = 7.4 Hz, 2 H, CH₂), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃); ^{13}C RMN δ 165.4, 146.9, 144.4, 141.9, 141.7, 138.0, 135.7, 132.8, 128.9 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2 (2), 126.4, 123.3, 45.6, 36.8, 23.6, 13.4. Análisis Calculado para C₂₂H₂₃N₃O₃S: C, 64.53; H, 5.66; N, 10.26. Encontrado: C, 64.46; H, 5.73; N, 10.16%.

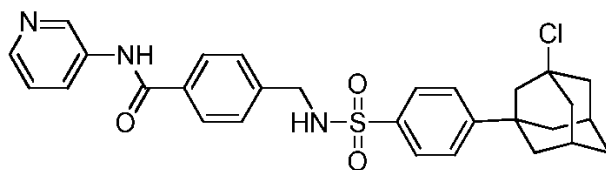
Ejemplo 38

Preparación de 4-((4-terc-Butilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (47).

Método C. La reacción de una sal de amina **6** (740 mg, 1,9 mmol) y cloruro de 4-terc-butylbencenosulfonilo (490 mg, 2,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., proporcionó benzamida **47** (560 mg, 70%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 210-212 °C; ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.13-8.20 (m, 2 H, NHSO₂, H-4'), 7.86 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.68 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.54 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.35-7.40 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.09 (s, 2 H, CH₂N), 1.29 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ¹³C RMN δ 165.4, 155.2, 144.4, 141.9, 141.7, 137.7, 135.7, 132.8, 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 126.2 (2), 125.8 (2), 123.4, 45.7, 34.6, 30.6 (3); MS *m/z* 424.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₃H₂₅N₃O₃S: C, 65.22; H, 5.95; N, 9.92. Encontrado: C, 65.19; H, 6.10; N, 9.84%.

Ejemplo 39**Preparación de 4-(((4-(1-Adamantil)fenil)sulfonil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (48).**

Método C. La reacción de una sal de amina **6** (200 mg, 0,51 mmol) y cloruro de 4-adamantan-1-ilbencenosulfonilo (208 mg, 0,67 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (50-75%) de EtOAc/éter pet., proporcionó benzamida **48** (73 mg, 28%) en forma de polvo blanco: pf (H₂O) 220-222 °C; ¹H RMN δ 10.32 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.30 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.16-8.20 (m, 2 H, NHSO₂, H-4'), 7.83 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.66 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.47 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 4.7, 1 H, H-5'), 7.35 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N), 1.98-2.03 (m, 3 H, 3 X CH), 1.83 (s ancho, 6 H, 3 X CH₂), 1.75-1.84 (m, 6 H, 3 X CH₂); ¹³C RMN δ 165.3, 155.1, 144.4, 141.8, 141.5, 137.8, 135.7, 132.7, 127.4 (2), 127.3 (2), 127.1, 126.2 (2), 125.3 (2), 123.3, 45.7, 42.0 (3), 36.0, 35.8 (3), 28.0 (3); MS *m/z* 503.2 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₉H₃₁N₃O₃S: C, 69.43; H, 6.23; N, 8.38. Encontrado: C, 69.25; H, 6.30; N, 8,50%.

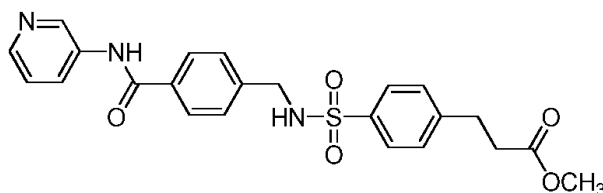
Ejemplo 40**Preparación de 4-(((4-(3-cloro-1-adamantil)fenil)sulfonil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (49).**

Método C. También se aisló de la anterior reacción el cloruro **49** (23 mg, 8%) en forma de polvo blanco: pf (H₂O) 229-232 °C; ¹H RMN δ 10.32 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.30 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.17-8.23 (m, 2 H, NHSO₂, H-4'), 7.83 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.67 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.50 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 4.7, 1 H, H-5'), 7.34 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N), 2.22 (s ancho, 4 H, 2 X CH₂), 2.10 (d ancho, *J* = 2.5 Hz, 4 H, 2 X CH₂), 1.75-

1.84 (m, 4 H, 2 3 CH₂), 1.57-1.65 (m, 2 H, CH₂); ¹³C RMN δ 165.3, 152.9, 144.4, 141.8, 141.4, 138.3, 135.7, 132.7, 127.4 (2), 127.3 (2), 127.1, 127.0, 126.3 (2), 125.4 (2), 123.3, 69.5, 51.5 (2), 46.0 (2), 40.4, 40.0 (2), 33.6, 31.2 (2); MS *m/z* 533.3 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₉H₃₀ClN₃O₃S: C, 64.97; H, 5.64; N, 7.84. Encontrado: C, 64.97; H, 5.94; N, 7.65%.

5 Ejemplo 41

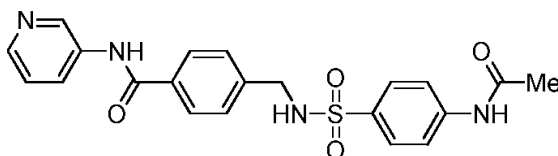
Preparación de 3-{4-[(4-{(3-Piridinilamino)carbonil]bencil}amino)sulfonyl]fenil}propanoato de metilo (50).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (500 mg, 1,29 mmol) y 3-(4-clorosulfonyl)fenilpropionato (407 mg, 1,55 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, proporcionó benzamida **50** (427 mg, 73%) en forma de polvo blanco: pf 181-182 °C; ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-2''), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6''), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 2 H, H-4''), NHCO), 7.89 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.71 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-3', H-5'), 7.37-7.43 (m, 5 H, H-2', H-6', H-2'', H-6'', H-5''), 4.08 (s, 2 H, CH₂N), 3.57 (s, 3 H, CH₃), 2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, H-3), 2.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, H-2); ¹³C RMN δ 172.3, 165.4, 145.3, 144.4, 141.9, 141.7, 138.4, 135.7, 132.9, 128.9 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 126.4 (2), 123.3, 51.2, 45.6, 34.1, 29.8; MS *m/z* 455.0 (MH⁺, 100%); Análisis Calculado para C₂₃H₂₃N₃O₅S: C, 60.91; H, 5.11; N, 9.27. Encontrado: C, 60.97; H, 5.02; N, 9.25%.

Ejemplo 42

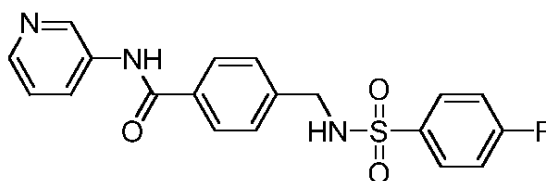
Preparación de 4-((4-Acetamidofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (51).



Se añadió anhídrido acético (0,10 mL, 1,1 mmol) gota a gota a una solución agitada de 4-aminofenilsulfonamida **48** (210 mg, 0,55 mmol) en piridina (10 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en agua (20 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **51** (150 mg, 64%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 229-231 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s ancho, 1 H, NHCO), 10.32 (s ancho, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.10 (s ancho, 1 H, NHCO), 7.91 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.75 (s ancho, 4 H, H-3'', H-5'', H-2'', H-6''), 7.37-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5), 4.06 (s, 2 H, CH₂N), 2.08 (s, 3 H, COCH₃); ¹³C RMN δ 168.8, 165.4, 144.4, 142.7, 141.9, 141.8, 135.7, 134.1, 132.9, 127.6 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.1, 123.3, 118.5 (2), 45.6, 24.0; MS *m/z* 425.4 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₁H₂₀N₄O₄S: C, 59.42; H, 4.75; N, 13.20. Encontrado: C, 59.63; H, 4.97; N, 12.89%.

Ejemplo 43

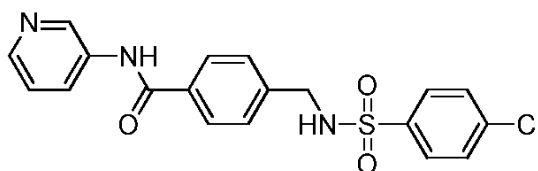
Preparación de 4-((4-Fluorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (52).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (453 mg, 1,2 mmol) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (249 mg, 1,3 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **52** (288 mg, 64%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 189-191 °C; ¹H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.27-8.31 (m, 2 H, NHSO₂, H-6'), 8.19 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.91 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.85-7.89 (m, 2 H, H-2'', H-6''), 7.36-7.45 (m, 5 H, H-3, H-5, H-5', H-3'', H-5''), 4.10 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.4, 164.0 (d, *J* = 251 Hz), 144.4, 141.9, 141.6, 137.0 (d, *J* = 3 Hz), 135.7, 133.0, 129.4 (2, q, *J* = 10 Hz), 127.6 (2), 127.3 (2), 127.2, 123.4, 116.2 (2, q, *J* = 23 Hz), 45.6; MS *m/z* 436.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₆FN₃O₃S·½ éter pet.: C, 59.88; H, 4.51; N, 10.65. Encontrado: C, 59.79; H, 4.29; N, 10.86%.

Ejemplo 44

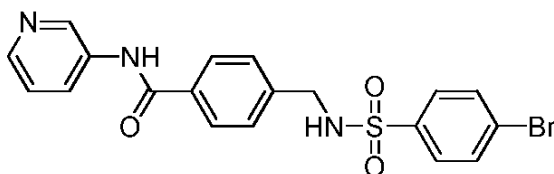
Preparación de 4-((4-clorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (**53**).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (400 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (239 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/EtOAc, proporcionó la benzamida **53** (150 mg, 36%) en forma de polvo de color crema: pf (EtOAc) 229-231 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.36 (t ancho, *J* = 6.3 Hz, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.15-8.19 (m, 1 H, H-4'), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.37-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 141.9, 141.5, 139.4, 137.1, 135.7, 133.0, 129.2 (2), 128.3 (2), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 123.4, 45.6. Análisis Calculado para C₁₉H₁₆ClN₃O₃S: C, 56.79; H, 4.01; N, 10.46. Encontrado: C, 56.80; H, 3.93; N, 10.47%.

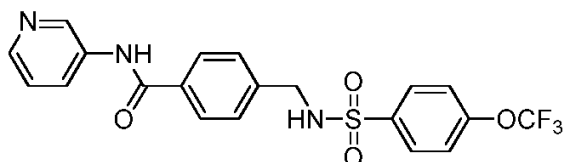
Ejemplo 45

Preparación de 4-((4-bromofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (**54**).

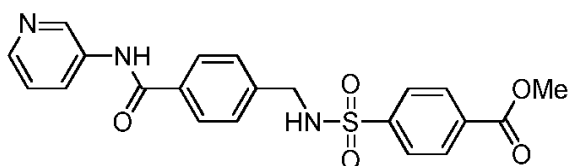


Método C. La reacción de una sal de amina **6** (353 mg, 0,91 mmol) y cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (278 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, proporcionó benzamida **54** (326 mg, 80%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 244-247 °C; ¹H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.36 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.91 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.80 (ddd, *J* = 8.7, 2.2, 2.0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.73 (ddd, *J* = 8.7, 2.2, 2.0 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.36-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.11 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 141.9, 141.5, 139.8, 135.7, 133.0, 132.1 (2), 128.4 (2), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 126.1, 123.4, 45.6; MS *m/z* 446.4, 448.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₆BrN₃O₃S: C, 51.13; H, 3.61; N, 9.41. Encontrado: C, 50.90; H, 3.41; N, 9.20%.

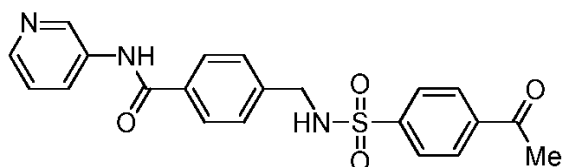
Ejemplo 46

Preparación de *N*-(Piridin-3-il)-4-((4-(trifluorometoxi)fenilsulfonamido)metil)benzamida (55).

Método C. La reacción de una sal de amina **6** (400 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 4-trifluorometoxibencenosulfonilo (0,19 mL, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **55** (276 mg, 59%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 221-223 °C; ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-2'), 8.42 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.30 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.92 (ddd, *J* = 8.9, 3.0, 2.0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.88 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.55 (d ancho, *J* = 8.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.39 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.14 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.3, 150.6 (q, *J* = 3 Hz), 144.4, 141.9, 141.4, 139.6, 135.7, 133.0, 128.9 (2), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 123.4, 121.3 (2), 119.7 (q, *J* = 258 Hz), 45.6; MS *m/z* 452.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₀H₁₆F₃N₃O₄S: C, 53.21; H, 3.57; N, 9.31. Encontrado: C, 53.32; H, 3.74; N, 9,36%.

Ejemplo 47**Preparación de 4-(*N*-(4-(Piridin-3-ilcarbamoyl)encil)sulfamoil)benzoato (56).**

Método C. La reacción de una sal de amina **6** (1,69 g, 4,3 mmol) y 4-(clorosulfonyl)benzoato de metilo (1,02 g, 4,3 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-20%) de MeOH/EtOAc, proporcionó benzoato **56** (553 mg, 30%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 212-215 °C; ¹H RMN δ 10.34 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2''), 8.47 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6''), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4''), 8.12 (ddd, *J* = 8.6, 1.9, 1.7 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.93 (ddd, *J* = 8.6, 1.9, 1.7 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.88 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2', H-6'), 7.36-7.42 (m, 3 H, H-3', H-5', H-5''), 4.14 (s, 2 H, CH₂N), 3.88 (s, 3 H, CO₂CH₃). Análisis Calculado para C₂₁H₁₉N₃O₅S·½ CH₃OH: C, 58.49; H, 4.80; N, 9.52. Encontrado: C, 58.55; H, 4.51; N, 9,35%.

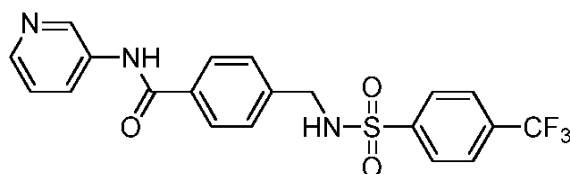
Ejemplo 48**Preparación de 4-((4-Acetilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida (57).**

Método C. La reacción de una sal de amina **6** (400 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 4-acetilbencenosulfonilo (247 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, proporcionó benzamida **57** (229 mg, 54%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 229-231 °C; ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.45 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.30 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.10 (ddd, *J* = 8.5, 1.9, 1.8 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.92 (ddd, *J* = 8.5, 1.9, 1.8 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.88 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.36-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.13 (s, 2 H, CH₂N), 2.62 (s, 3 H, COCH₃); ¹³C RMN δ 197.2, 165.4, 144.4, 144.3, 141.9, 141.4, 139.3, 135.6, 133.0, 128.8 (2), 127.6 (2), 127.4 (2),

127.2, 126.7 (2), 123.4, 45.6, 26.8; MS m/z 410.5 (MH^+ , 100%). Análisis Calculado para $C_{21}H_{19}N_3O_4S$: C, 61.60; H, 4.68; N, 10.26. Encontrado: C, 61.63; H, 4.84; N, 10.31%.

Ejemplo 49

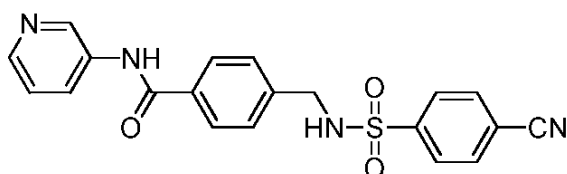
Preparación de N-(Piridin-3-il)-4-((4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)metil)benzamida (58).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (397 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 4-trifluorometilbencenosulfonilo (275 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **58** (272 mg, 61 %) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 243-246 °C; 1H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, H-2'), 8.54 (s ancho, 1 H, NH SO_2), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.99 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.94 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.88 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.37-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.16 (s, 2 H, CH_2N); ^{13}C RMN δ 165.3, 144.5, 144.4, 141.9, 141.3, 135.7, 133.0, 132.0 (q, J = 32 Hz), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.3 (2), 127.2, 126.2 (2, q, J = 4 Hz), 123.4 (q, J = 272 Hz), 123.3, 45.6; MS m/z 436.5 (MH^+ , 100%). Análisis Calculado para $C_{20}H_{16}F_3N_3O_3S$: C, 55.17; H, 3.70; N, 9.65. Encontrado: C, 55.39; H, 3.80; N, 9.58%.

Ejemplo 50

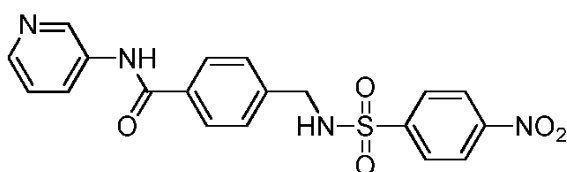
Preparación de 4-((4-Cianofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (59).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (424 mg, 1,1 mmol) y cloruro de 4-cianobencenosulfonilo (242 mg, 1,2 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/EtOAc, proporcionó benzamida **59** (201 mg, 47%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 249-251 °C; 1H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.56 (s ancho, 1 H, NH SO_2), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, J = 8.3, 2.3, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.06 (ddd, J = 8.3, 2.3, 1.5 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.95 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.89 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.37-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.15 (s, 2 H, CH_2N); ^{13}C RMN δ 165.3, 144.7, 144.3, 141.9, 141.2, 135.6, 133.2 (2), 133.0, 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 127.1 (2), 123.4, 117.6, 114.7, 45.6; MS m/z 393.4 (MH^+ , 100%). Análisis Calculado para $C_{20}H_{16}N_4O_3S$: C, 61.21; H, 4.11; N, 14.28. Encontrado: C, 61.16; H, 4.09; N, 14.17%.

Ejemplo 51

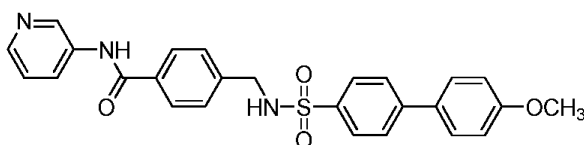
Preparación de 4-((4-Nitrofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (60).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (984 mg, 2,5 mmol) y cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (620 mg, 2,8 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, proporcionó benzamida **60** (687 mg, 66%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 241-243 °C; ^1H RMN δ 10.34 (s, 1 H, NHCO), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, H-2'), 8.64 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.37 (ddd, J = 8.5, 1.9, 1.8 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.17 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.10 (ddd, J = 8.5, 1.9, 1.8 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.88 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.35-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.13 (s, 2 H, CH₂N); ^{13}C RMN δ 165.3, 149.4, 146.2, 144.4, 141.9, 141.1, 135.6, 133.0, 127.9 (2), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 124.4 (2), 123.3, 45.6; MS m/z 413.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₆N₄O₅S: C, 55.33; H, 3.91; N, 13.58. Encontrado: C, 55.58; H, 3.99; N, 13.57%.

Ejemplo 52

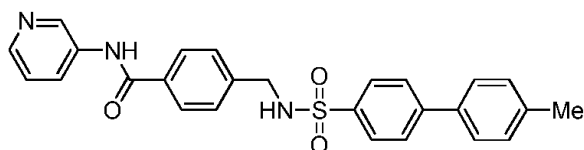
Preparación de 4-(((4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)amino)metil)-N-(3-piridinil)benzamida (61).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (200 mg, 0,51 mmol) y cloruro de 4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-sulfonilo (189 mg, 0,67 mmol) proporcionó benzamida **61** (157 mg, 65%) en forma de polvo de color crema: pf 244-247 °C; ^1H RMN δ 10.34 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.26 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.17 (ddd, J = 8.4, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.89 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.78-7.84 (m, 4 H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.68 (d ancho, J = 8.9 Hz, 2 H, H-2''', H-6'''), 7.37-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 7.03 (d ancho, J = 8.8 Hz, 2 H, H-3''', H-5'''), 4.12 (s ancho, 2 H, CH₂N), 3.80 (s, 3 H, OCH₃); ^{13}C RMN δ 165.4, 159.5, 144.4, 143.4, 141.9, 141.7, 138.5, 135.6, 132.9, 130.7, 128.1 (2), 127.5 (2), 127.4 (2), 127.2, 127.0 (2), 126.5 (2), 123.3, 114.4 (2), 55.1, 45.7; MS m/z 475.0 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₆H₂₃N₃O₄S: C, 65.94; H, 4.90; N, 8.87. Encontrado: C, 65.63; H, 5.04; N, 8.79%.

Ejemplo 53

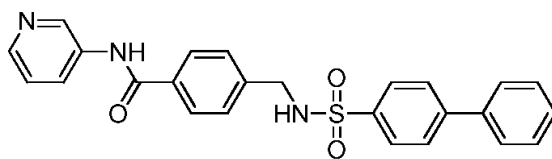
Preparación de 4-(((4'-Metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)amino)metil)-N-(3-piridinil)benzamida (62).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (200 mg, 0,51 mmol) y cloruro de 4'-metil(1,1'-bifenil)-4-sulfonilo (178 mg, 0,67 mmol) proporcionó benzamida **62** (231 mg, 98%) en forma de polvo de color amarillo: pf 263-266 °C; ^1H RMN δ 10.33 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.28 (t, J = 6.4 Hz, 1 H, NHSO₂), 8.17 (ddd, J = 8.4, 2.4, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.89 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.81-7.90 (m, 4 H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.62 (d ancho, J = 8.1 Hz, 2 H, H-2''', H-6'''), 7.37-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 7.29 (d ancho, J = 8.0 Hz, 2 H, H-3''', H-5'''), 4.13 (d, J = 6.2 Hz, 2 H, CH₂N), 2.35 (s, 3 H, CH₃); ^{13}C RMN δ 165.4, 144.4, 143.7, 141.9, 141.6, 139.0, 137.8, 135.6, 135.5, 132.9, 129.5 (2), 127.5 (2), 127.4 (2), 127.2, 127.0 (2), 126.9 (2), 126.7 (2), 123.3, 45.7, 20.5; MS m/z 459.0 (MH⁺, 100%); HRMS (FAB⁺) calculado para C₂₆H₂₄N₃O₃S (MH⁺) m/z 458.1538, encontrado 458.1540. Análisis Calculado para C₂₆H₂₃N₃O₃S· $\frac{1}{4}$ H₂O: C, 66.94; H, 5.19; N, 9.01. Encontrado: C, 67.04; H, 5.29; N, 8.82%.

Ejemplo 54

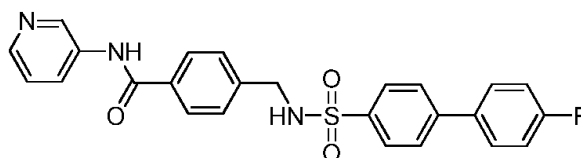
Preparación de 4-((Bifenil-4-ilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (63).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (305 mg, 0,78 mmol) y cloruro de 4-bifenilsulfonilo (238 mg, 0,94 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, proporcionó benzamida **63** (263 mg, 76%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 248-250 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H-2'), 8.29-8.34 (m, 2 H, NHSO₂, H-6'), 8.17 (ddd, *J* = 8.3, 2.3, 1.4 Hz, 1 H, H-4'), 7.90 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.83-7.87 (m, 4 H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.71 (d ancho, *J* = 8.5 Hz, 2 H, H-2''', H-6'''), 7.46-7.51 (m, 2 H, H-3''', H-5'''), 7.36-7.44 (m, 4 H, H-3, H-5, H-5', H-4'''), 4.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 143.8, 141.9, 141.6, 139.3, 138.5, 135.7, 132.9, 128.9 (2), 128.3, 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2 (2), 127.1, 127.0 (2), 126.9 (2), 123.3, 45.7; MS *m/z* 444.6 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₅H₂₁N₃O₃S·¼ EtOAc: C, 67.08; H, 4.98; N, 9.03. Encontrado: C, 67.11; H, 4.73; N, 9.32%.

Ejemplo 55

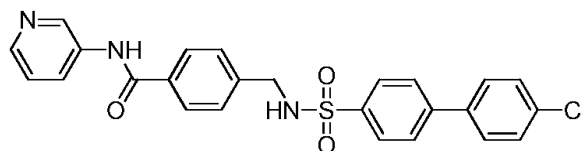
Preparación de 4-(((4'-Fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)amino)metil)-N-(3-piridinil)benzamida (64).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (200 mg, 0,51 mmol) y cloruro de 4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-sulfonilo (181 mg, 0,668 mmol) proporcionó benzamida **64** (159 mg, 67%) en forma de polvo de color crema: pf (MeOH/DCM) 249-250 °C; ¹H RMN δ 10.34 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 2 H, H-6', NHSO₂), 8.17 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.89 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.82-7.87 (m, 4 H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.77 (dd, *J* = 8.9, 5.4 Hz, 2 H, H-2''', H-6'''), 7.37-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 7.31 (t, *J* = 8.9 Hz, 2 H, H-3''', H-5'''), 4.13 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.4, 162.3 (d, *J* = 246 Hz), 144.4, 142.7, 141.9, 141.6, 139.3, 135.6, 134.9 (d, *J* = 3 Hz), 132.9, 129.0 (2) (d, *J* = 8 Hz), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2 (2), 127.1, 127.0 (2), 123.3, 115.8 (2) (d, *J* = 22 Hz), 45.7; MS *m/z* 463.0 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₅H₂₀FN₃O₃S: C, 65.06; H, 4.37; N, 9.10. Encontrado: C, 64.66; H, 4.31; N, 9.01%.

Ejemplo 56

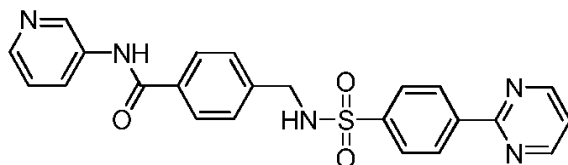
Preparación de 4-(((4'-Cloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)amino)metil)-N-(3-piridinil)benzamida (65).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (200 mg, 0,51 mmol) y cloruro de 4-(4'-clorofenil)bencenosulfonilo (177 mg, 0,62 mmol) proporcionó benzamida **65** (208 mg, 85%) en forma de polvo blanco: pf (H₂O) 276-278 °C; ¹H RMN δ 10.33 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.30-8.33 (m, 2 H, H-6', NHSO₂), 8.16 (ddd, *J* = 8.4, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.89 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.84-7.86 (m, 4 H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.75 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-2''', H-6'''), 7.53 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-3''', H-5'''), 7.37-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 142.4, 141.9, 141.6, 139.7, 137.2, 135.6, 133.3, 132.9, 128.9 (2), 128.7 (2), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.3 (2), 127.2, 127.1 (2), 123.3, 45.7; MS *m/z* 479.0 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₅H₂₀ClN₃O₃S: C, 62.82; H, 4.22; N, 8.79. Encontrado: C, 62.61; H, 4.36; N, 8.59%.

Ejemplo 57

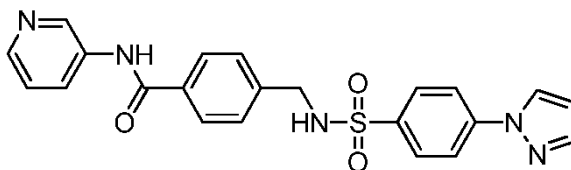
Preparación de 4-(((4-(2-Pirimidinil)fenil)sulfonil)amino)metil)-N-(3-piridinil)-benzamida (66).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (180 mg, 0,46 mmol) y cloruro de 4-pirimidin-2-ilbencenosulfonilo (130 mg, 0,51 mmol) proporcionó benzamida **66** (152 mg, 74%) en forma de polvo de color amarillo: pf (H₂O) 278-280 °C; ¹H RMN δ 10.33 (s, 1 H, NHCO), 8.96 (d, *J* = 4.9 Hz, 2 H, H-4'', H-6''), 8.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 8.37 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.16 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.90 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.52 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H, H-5''), 7.42 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 4.7, 1 H, H-5'), 4.15 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.3, 161.9, 157.8 (2), 144.4, 142.4, 141.9, 141.6, 140.5, 135.6, 132.9, 128.2 (2), 127.6 (2), 127.3 (2), 127.2, 126.9 (2), 123.3, 120.5, 45.7; MS *m/z* 446.9 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₃H₁₉N₅O₃S: C, 62.01; H, 4.30; N, 15.72. Encontrado: C, 61.95; H, 4.46; N, 15.5%.

Ejemplo 58

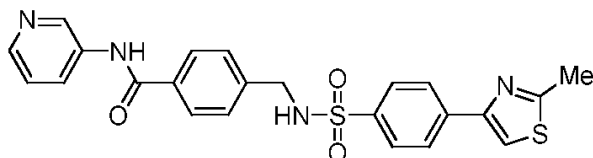
Preparación de 4-(((4-(1H-Pirazol-1-il)fenil)sulfonil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (67).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (170 mg, 0,44 mmol) y cloruro de 4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonilo (159 mg, 0,66 mmol) proporcionó benzamida **67** (167 mg, 88%) en forma de polvo de color amarillo claro: pf (H₂O) 243-245 °C; ¹H RMN δ 10.34 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-2'), 8.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-5''), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.28 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.17 (ddd, *J* = 8.4, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.05 (d ancho, *J* = 8.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.89-7.93 (m, 4 H, H-2, H-6, H-2'', H-6''), 7.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H-3''), 7.42 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.39 (ddd, *J* = 8.4, 4.7, 0.6, 1 H, H-5'), 6.60 (dd, *J* = 2.5, 1.8 Hz, 1 H, H-4''), 4.12 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 142.1, 142.0, 141.9, 141.6, 137.6, 135.6, 133.0, 128.2, 128.1 (2), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2 (2), 123.3, 118.3, 108.6, 45.7; MS *m/z* 434.9 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₂H₁₉N₅O₃S: C, 60.96; H, 4.42; N, 16.16. Encontrado: C, 60.63; H, 4.57; N 15,84%.

Ejemplo 59

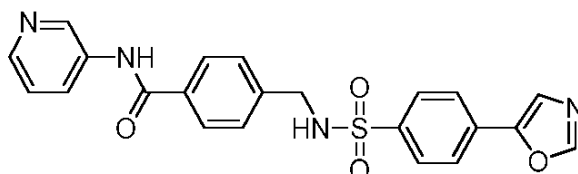
Preparación de 4-(((4-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)fenil)sulfonil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (68).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (154 mg, 0,40 mmol) y cloruro de 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonilo (130 mg, 0,48 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de Me-OH/DCM proporcionó benzamida **68** (114 mg, 62%) en forma de polvo amarillo: pf (MeOH/DCM) 221-223 °C; ¹H RMN δ 10.34 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.27 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.17 (ddd, *J* = 8.4, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.09-8.14 (m, 3 H, H-3'', H-5'', H-5''), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.37-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.12 (s, 2 H, CH₂N), 2.72 (s, 3 H, CH₃); ¹³C RMN δ 166.0, 165.3, 152.1, 144.4, 141.9, 141.7, 139.4, 137.5, 135.6, 132.9, 127.6 (2), 127.3 (2), 127.2, 127.0 (2), 126.3 (2), 123.3, 116.4, 45.6, 18.8; MS *m/z* 465.9 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₃H₂₀N₄O₃S₂: C, 59.46; H, 4.34; N, 12.06. Encontrado: C, 59.69; H, 4.45; N, 12,03%.

Ejemplo 60

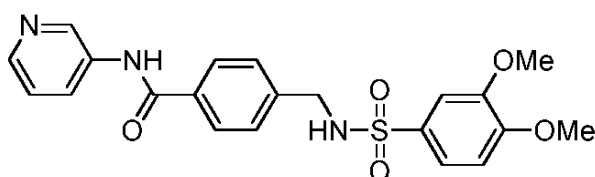
Preparación de 4-([4-(1,3-Oxazol-5-il)fenil]sulfonil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (69).



- 5 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (160 mg, 0,41 mmol) y cloruro de 4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonilo (150 mg, 0,62 mmol) proporcionó benzamida **69** (123 mg, 69%) en forma de polvo amarillo oscuro: pf (H₂O) 240-242 °C; ¹H RMN δ 10.33 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (s ancho, 1 H, H-2'), 8.53 (s, 1 H, H-2''), 8.31-8.34 (m, 2 H, H-6', NHSO₂), 8.17 (m, 1 H, H-4'), 7.87-7.94 (m, 7 H, H-2, H-6, H-2'', H-3'', H-5'', H-6'', H-4'''), 7.37-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.4, 152.6, 149.1, 144.3, 141.7, 141.6, 140.0, 135.7, 132.9, 130.7, 127.6 (2), 127.4 (2), 127.3 (2), 124.5 (2), 124.1, 123.4, 45.6, un C no observado; MS *m/z* 435.9 (MH⁺, 100%); HRMS (FAB⁺) calculado para C₂₂H₁₉N₄O₄S (MH⁺) *m/z* 435.1127, encontrado 435.1124. Análisis Calculado para C₂₂H₁₈N₄O₄S·½ H₂O: C, 59.58; H, 4.32; N, 12.63. Encontrado: C, 59.55; H, 4.27; N, 12,45%.

Ejemplo 61

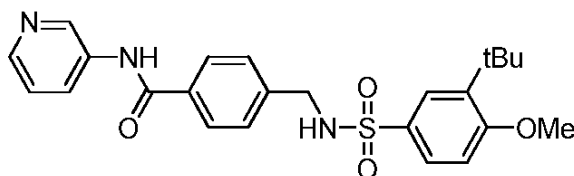
Preparación de 4-((3,4-Dimetoxifenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (70).



- 15 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (407 mg, 1,1 mmol) y cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo (272 mg, 1,2 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **70** (295 mg, 66%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 164-166 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.06 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.91 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.41 (d ancho, 2 H, H-3, H-5), 7.35-7.40 (m, 2 H, H-5', H-6''), 7.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, H-2''), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, H-5''), 4.04 (s, 2 H, CH₂N), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (s, 3 H, OCH₃); ¹³C RMN δ 165.4, 151.8, 148.6, 144.4, 141.9, 141.8, 135.7, 132.9, 132.0, 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 123.4, 120.1, 111.1, 109.4, 55.7, 55.6, 45.7; MS *m/z* 428.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₁H₂₁N₃O₅S: C, 59.00; H, 4.95; N, 9.83. Encontrado: C, 59.27; H, 5.01; N, 9,93%.

Ejemplo 62

Preparación de 4-((3-terc-Butil-4-metoxifenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (71).

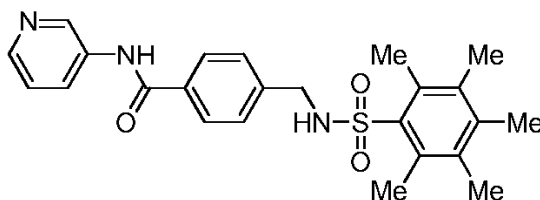


- 30 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (391 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 3-terc-butil-4-metoxibenceno sulfonilo (290 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (70-100%) de EtOAc/éter pet., proporcionó benzamida **71** (221 mg, 49%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 189-192 °C; ¹H RMN δ 10.33 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.17 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.08 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.88 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.64 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H, H-6''), 7.60

(d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-2"), 7.36-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, H-5"), 4.07 (s ancho, 2 H, CH₂N), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 1.33 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ¹³C RMN δ 165.3, 160.9, 144.4, 141.9, 141.8, 137.8, 135.6, 132.7, 131.7, 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 126.5, 124.6, 123.3, 111.7, 55.5, 45.6, 34.5, 29.0 (3); MS m/z 454.8 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₄H₂₇N₃O₄S: C, 63.56; H, 6.00; N, 9.26. Encontrado: C, 63.53; H, 5.98; N, 9.34%.

5 Ejemplo 63

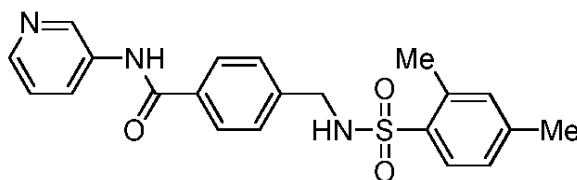
Preparación de 4-((2,3,4,5,6-Pentametilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (72).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (329 mg, 0.85 mmol) y cloruro de 2,3,4,5,6-pentametilbenceno sulfonilo (230 mg, 0.93 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **72** (191 mg, 51%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 229-231 °C; ¹H RMN δ 10.32 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.17 (ddd, $J = 8.3, 2.4, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 8.00 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.85 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.39 (ddd, $J = 8.3, 4.7, 0.3$ Hz, 1 H, H-5'), 7.31 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.06 (s, 2 H, CH₂N), 2.48 (s, 6 H, 2 3 CH₃), 2.20 (s, 3 H, CH₃), 2.15 (s, 6 H, 2 3 CH₃); ¹³C RMN δ 165.3, 144.4, 141.9, 141.8, 138.5, 136.9, 135.7, 134.0, 133.2 (2), 132.6, 127.3 (2), 127.2 (2), 127.1 (2), 123.4, 45.6, 18.6 (2), 17.2, 16.5 (2); MS m/z 438.7 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₄H₂₇N₃O₃S: C, 65.88; H, 6.22; N, 9.60. Encontrado: C, 65.92; H, 6.12; N, 9.70%.

Ejemplo 64

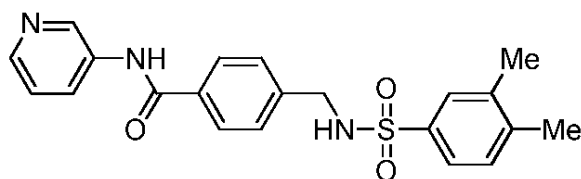
Preparación de 4-((2,4-Dimetilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (73).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (333 mg, 0.86 mmol) y cloruro de 2,4-dimetilbenceno sulfonilo (193 mg, 0.94 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **73** (156 mg, 46%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 180-182 °C; ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.16-8.21 (m, 2 H, H-4', NHSO₂), 7.89 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, H-6"), 7.35-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 7.19 (s ancho, 1 H, H-3"), 7.15 (d ancho, $J = 8.0$ Hz, 1 H, H-5"), 4.07 (s, 2 H, CH₂N), 2.54 (s, 3 H, CH₃), 2.32 (s, 3 H, CH₃); ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 142.4, 142.0, 141.9, 136.2, 135.8, 135.6, 132.9, 132.8, 128.5, 127.5 (2), 127.2 (2), 127.1, 126.4, 123.4, 45.3, 20.5, 19.6; MS m/z 396.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₁H₂₁N₃O₃S: C, 63.78; H, 5.35; N, 10.63. Encontrado: C, 64.07; H, 5.38; N, 10.73%.

Ejemplo 65

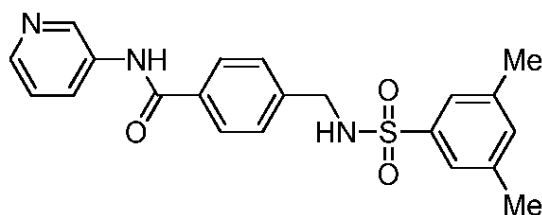
Preparación de 4-((3,4-Dimetilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (74).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (284 mg, 0,73 mmol) y cloruro 3,4-dimetilbenceno sulfonilo (164 mg, 0,83 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **74** (130 mg, 45%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 181-183 °C; ^1H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.10 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.90 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.50-7.56 (m, 2 H, H-2'', H-6''), 7.37-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, H-5''), 4.07 (d ancho, J = 4.8 Hz, 2 H, CH₂N), 2.29 (s, 3 H, CH₃), 2.28 (s, 3 H, CH₃); ^{13}C RMN δ 165.4, 144.4, 141.9, 141.8, 141.3, 137.8, 137.3, 135.7, 132.9, 129.9, 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 127.1, 124.0, 123.4, 45.6, 19.3, 19.2; MS m/z 396.6 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₁H₂₁N₃O₃S: C, 63.78; H, 5.35; N, 10.63. Encontrado: C, 64.01; H, 5.36; N, 10,65%.

Ejemplo 66

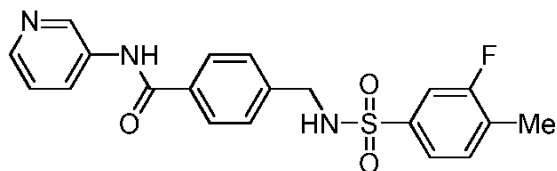
Preparación de 4-((3,5-Dimetilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (75).



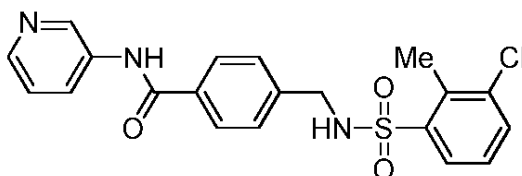
Método C. Reacción de una sal de amina **6** (404 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 3,5-dimetilbencenosulfonilo (234 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **75** (277 mg, 67%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 181-183 °C; ^1H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.13 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.91 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.37-7.43 (m, 5 H, H-3, H-5, H-5', H-2'', H-6''), 7.26 (s ancho, 1 H, H-4''), 4.08 (s, 2 H, CH₂N), 2.34 (s, 6 H, 2 x CH₃); ^{13}C RMN δ 165.4, 144.4, 141.9, 141.8, 140.4, 138.5 (2), 135.7, 132.9, 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 123.8 (2), 123.4, 45.6, 20.6 (2); MS m/z 396.4 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₁H₂₁N₃O₃S: C, 63.78; H, 5.35; N, 10.63. Encontrado: C, 63.77; H, 5.41; N, 10,77%.

Ejemplo 67

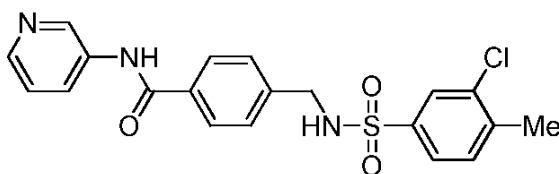
Preparación de 4-((3-Fluoro-4-metilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (76).



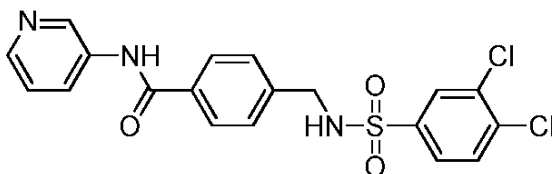
Método C. La reacción de una sal de amina **6** (392 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 3-fluoro-4-metilbenceno sulfonilo (231 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **76** (192 mg, 48%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 202-204 °C; ^1H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.28 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.91 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.48-7.57 (m, 3 H, H-2'', H-5'', H-6''), 7.36-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.11 (s, 2 H, CH₂N), 2.30 (d, J = 1.9 Hz, 3 H, CH₃); ^{13}C RMN δ 165.4, 159 (d, J = 247 Hz), 144.4, 141.9, 141.5, 139.9 (d, J = 7 Hz), 135.6, 132.9, 132.3 (d, J = 5 Hz), 129.4 (d, J = 17 Hz), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 123.3, 122.3 (d, J = 3 Hz), 113.0 (d, J = 25 Hz), 45.6, 14.0 (d, J = 4 Hz); MS m/z 400.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₀H₁₈FN₃O₃S: C, 60.14; H, 4.54; N, 10.59. Encontrado: C, 60.19; H, 4.53; N, 10,59%.

Ejemplo 68**Preparación de 4-((3-Cloro-2-metilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (77)**

- 5 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (400 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (255 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó la benzamida **77** (274 mg, 64%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 218-221 °C; ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.55 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H-4'), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.84 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1 H, H-4''), * 7.70 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1 H, H-6''), * 7.35-7.41 (m, 4 H, H-3, H-5, H-5', H-5''), 4.16 (s, 2 H, CH₂N), 2.61 (s, 3 H, CH₃); ¹³C RMN δ 165.3, 144.4, 141.9, 141.7, 141.1, 135.7 (2), 133.9, 133.0, 132.9, 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 123.4, 45.4, 16.4. Análisis Calculado para C₂₀H₁₈ClN₃O₃S: C, 57.76; H, 4.36; N, 10.10. Encontrado: C, 57.79; H, 4.23; N, 10,04%. * asignaciones intercambiable
- 10

Ejemplo 69**Preparación de 4-((3-Cloro-4-metilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (78).**

- 15 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (400 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 3-cloro-4-metilbencenosulfonilo (255 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó la sulfonamida **78** (267 mg, 63%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 203-205 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.30-8.33 (m, 2 H, H-6', NHSO₂), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H-4'), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.73 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-2''), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1 H, H-6''), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H-5''), 7.37-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 2 H, CH₂N), 2.39 (s, 3 H, CH₃); ¹³C RMN δ 165.3, 144.4, 141.9, 141.4, 140.4, 139.8, 135.7, 133.7, 132.9, 131.8, 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 126.5, 125.0, 123.4, 45.7, 19.5. Análisis Calculado para C₂₀H₁₈ClN₃O₃S: C, 57.76; H, 4.36; N, 10.10. Encontrado: C, 57.97; H, 4.48; N, 10,13%.
- 20

Ejemplo 70**Preparación de 4-((3,4-Diclorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (79).**

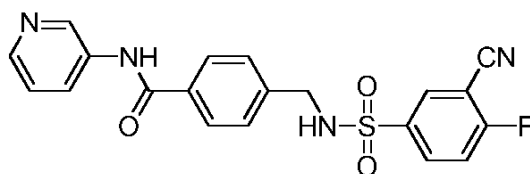
- 25 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (379 mg, 0,97 mmol) y cloruro de 3,4-diclorobenceno sulfonilo (263 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **79** (144 mg, 34%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 219-221 °C; ¹H RMN δ 10.34 (s, 1H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.48 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.30 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.88-7.93 (m, 3 H, H-2, H-6, H-2''), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5''), 7.75 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1 H, H-6''), 7.37-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.16 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C NMR δ 165.2, 144.4, 141.9, 141.2, 141.0, 135.6, 135.3, 133.7, 131.9, 131.4,
- 30

128.2, 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 126.5, 123.3, 45.6; MS m/z 436.6 (MH^+ , 100%), 438.6 (MH^+ , 70%). Análisis Calculado para $C_{19}H_{15}N_3O_3S$: C, 52.30; H, 3.47; N, 9.63. Encontrado: C, 52.50; H, 3.46; N, 9.67%.

Ejemplo 71

Preparación de 4-((3-Ciano-4-fluorofenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (80).

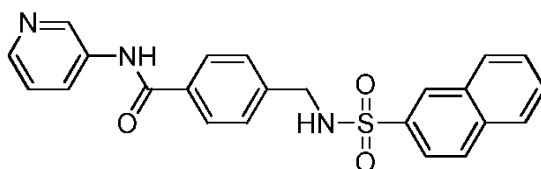
5



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (422 mg, 1,1 mmol) y cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno sulfonilo (262 mg, 1,2 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **80** (149 mg, 34%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 211-213 °C; 1H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.49 (s ancho, 1 H, $NHSO_2$), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.26 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1 H, H-2''), 8.18 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.14 (ddd, J = 8.9, 5.0, 2.4 Hz, 1 H, H-6''), 7.91 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.73 (t, J = 9.0 Hz, 1 H, H-5''), 7.37-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.18 (s, 2 H, CH_2N); ^{13}C RMN δ 165.3, 164.0 (d, J = 262 Hz), 144.4, 141.9, 141.1, 138.1 (d, J = 3 Hz), 135.6, 134.2, (d, J = 10 Hz), 133.0, 132.5, 127.6 (2), 127.5 (2), 127.2, 123.3, 117.7 (d, J = 21 Hz), 112.7, 101.2 (d, J = 16 Hz), 45.6; MS m/z 411.6 (MH^+ , 100%). Análisis Calculado para $C_{20}H_{15}FN_4O_3S$: C, 58.53; H, 3.68; N, 13.65. Encontrado: C, 58.59; H, 3.74; N, 13.58%.

Ejemplo 72

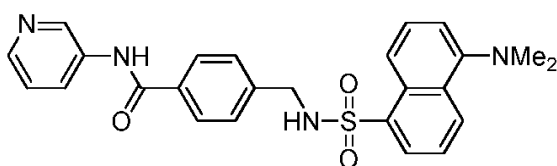
Preparación de 4-((Naftalen-2-sulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (81).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (400 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 2-naftalenosulfonilo (256 mg, 1,1 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc proporcionó benzamida **81** (280 mg, 65%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 210-213 °C; 1H RMN δ 10.32 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1 H, H-1''), 8.34 (t ancho, J = 6.1 Hz, 1 H, $NHSO_2$), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.12-8.16 (m, 3 H, H-4', H-3'', H-4''), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, H-5''*), 7.84-7.89 (m, 3 H, H-2, H-6, H-8''*), 7.65-7.70 (m, 2 H, H-6'', H-7''), 7.36-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2 H, CH_2N); ^{13}C RMN δ 165.3, 144.4, 141.9, 141.7, 137.5, 135.6, 134.0, 132.9, 131.6, 129.3, 129.0, 128.5, 127.7, 127.5 (2), 127.4, 127.3 (2), 127.3, 127.2, 123.3, 122.1, 45.7. Análisis Calculado para $C_{23}H_{19}N_3O_3S$: C, 66.17; H, 4.59; N, 10.07. Encontrado: C, 66.13; H, 4.77; N, 10.10%. * asignación intercambiable

Ejemplo 73

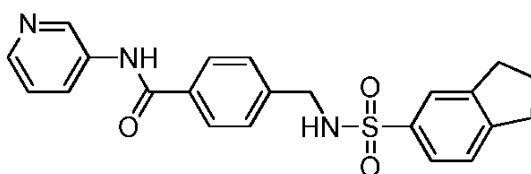
Preparación de 4-((5-Dimetilamino)naftalen-1-sulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (82).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (417 mg, 1,1 mmol) y cloruro de 5-(dimetilamino)naftaleno sulfonilo (318 mg, 1,2 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **82** (20 mg, 4%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 208-211 °C; ^1H RMN δ 10.28 (s, 1 H, NHCO), 8.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-2'), 8.55 (m, 1 H, NHSO₂), 8.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, H-2''), 8.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, H-8''), 8.30 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.15 (ddd, $J = 8.3, 2.5, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 8.10 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1 H, H-4''), 7.77 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.55-7.62 (m, 2 H, H-3'', H-7''), 7.38 (ddd, $J = 8.3, 4.7, 0.5$ Hz, 1 H, H-5'), 7.28 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, H-6''), 4.13 (s, 2 H, CH₂N), 2.81 [s, 6 H, N(CH₃)₂]; ^{13}C RMN δ 165.3, 151.3, 144.5, 141.9 (2), 141.8, 136.0, 135.6, 132.6, 129.4, 128.9, 128.3, 127.8, 127.3 (3), 127.2 (2), 123.4, 123.3, 119.0, 115.0, 45.5, 44.9 (2); MS m/z 461.8 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₅H₂₄N₄O₃S: C, 65.20; H, 5.25; N, 12.17. Encontrado: C, 65.08; H, 5.31; N, 11.91%.

Ejemplo 74

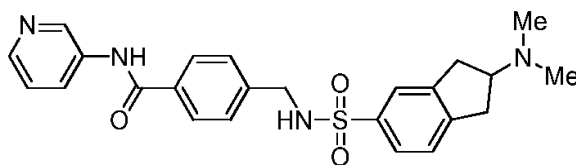
Preparación de 4-((2,3-Dihidro-1H-indeno-5-sulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (83).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (438 mg, 1,1 mmol) y cloruro de 2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonilo (268 mg, 1,2 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **83** (229 mg, 50%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 179-181 °C; ^1H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-2'), 8.30 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, $J = 8.3, 2.4, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 8.11 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.89 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.57-7.61 (m, 2 H, H-2'', H-6''), 7.36-7.42 (m, 4 H, H-3, H-5, H-5', H-7''), 4.07 (s, 2 H, CH₂N), 2.88-2.93 (m, 4 H, H-1'', H-3''), 2.04 (m, 2 H, H-2''); ^{13}C RMN δ 165.4, 148.7, 144.8, 144.4, 141.9, 141.8, 138.5, 135.7, 132.8, 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 124.6, 124.5, 123.3, 122.2, 45.7, 32.1, 31.9, 30.5; MS m/z 408.6 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₂H₂₁N₃O₃S: C, 64.85; H, 5.19; N, 10.31. Encontrado: C, 64.78; H, 5.20; N, 10.29%.

Ejemplo 75

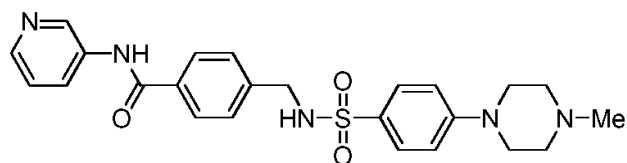
Preparación de 4-((2-(Dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (84).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (142 mg, 0,36 mmol) y cloruro de 2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonilo (100 mg, 0,38 mmol) seguido de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-15%) de MeOH/DCM, proporcionó benzamida **84** (15 mg, 9%) en forma de una goma blanca: ^1H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (ddd, $J = 8.3, 2.5, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 8.15 (t ancho, $J = 6.4$ Hz, 1 H, NHSO₂), 7.89 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.59 (d ancho, $J = 7.9$ Hz, 1 H, H-7''), 7.55 (s ancho, 1 H, H-4''), 7.34-7.42 (m, 4 H, H-3, H-5, H-5', H-6''), 4.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H, CH₂N), 3.03-3.12 (m, 2 H, CH₂), 2.81-2.89 (m, 2 H, CH₂), 2.21-2.32 [m, 7 H, H-2'', N(CH₃)₂]; ^{13}C RMN δ 165.3, 146.2, 144.4, 142.4, 141.9, 141.7, 138.9, 135.7, 132.8, 127.5 (2), 127.3 (2), 127.1, 124.9, 124.7, 123.3, 122.2, 66.8, 45.6, 42.7 (2), 36.1, 35.9.

Ejemplo 76

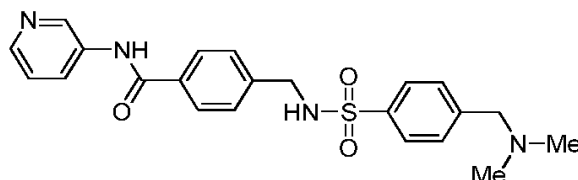
Preparación de 4-((4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida (85).



Una mezcla de fluoruro **52** (696 mg, 1,8 mmol) y 4-metilpiperazina (3,0 mL) en DMSO (3 mL) se agitó en un tubo sellado a 140 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **85** (786 mg, 94%) en forma de un sólido de color blanco: pf (MeOH/EtOAc) 246-249 °C; ¹H RMN δ 10.39 (s, 1 H, NHCO), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H, NHSO₂), 6.90 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.36-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 7.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H, H-3", H-5"), 4.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N), 3.47 (s ancho, 4 H, 2 x CH₂N), 2.94 (s ancho, 4 H, 2 x CH₂N), 2.57 (s, 3 H, NCH₃); MS *m/z* 466.8 (MH⁺, 100%). El compuesto se recrystalizó como la sal diclorhidrato. Análisis Calculado para C₂₄H₂₈ClN₅O₃S: C, 57.42; H, 5.62; N, 13.95. Encontrado: C, 57.14; H, 5.62; N, 13.76%.

Ejemplo 77

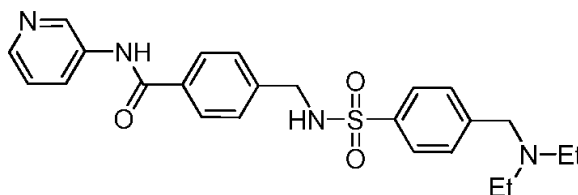
Preparación de 4-[(4-[(Dimetilamino)metil]fenil)sulfonylamino]metil-N-(3-piridinil)benzamida (**86**).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (300mg, 0,77 mmol) y cloruro de 4-(bromometil)bencenosulfonilo (249 mg, 0,93 mmol) proporcionó el bromuro intermedio. Se añadió dimetilamina (solución al 40% en H₂O, 2,0 mL, 39,5 mmol) y la mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 h más. Se añadió H₂O (50 mL) y el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con H₂O (25 mL). El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM seguido de 1% cNH₃/10% MeOH/DCM, para obtener benzamida **86** (138 mg, 42%) en forma de polvo de color amarillo claro: pf 186-188 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (s ancho, 1 H, H-2'), 8.32-8.35 (m, 2 H, H-6', NHSO₂), 8.18 (ddd, *J* = 8.4, 2.3, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.88 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.83 (d ancho, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.60 (d ancho, *J* = 7.8 Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.38-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N), CH₂, N(CH₃)₂ no observado; ¹³C RMN δ 165.3, 144.4, 141.9, 141.6, 139.9, 135.7, 132.8, 129.8 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 126.5 (2), 123.4, 61.3, 45.6, 43.9 (2), un C no observado; MS *m/z* 425.9 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₂H₂₄N₄O₃S·½ CH₂Cl₂: C, 57.87; H, 5.40; N, 12.00. Encontrado: C, 57.74; H, 5.61; N, 12,17%.

Ejemplo 78

Preparación de 4-[(4-[(Dietilamino)metil]fenil)sulfonylamino]metil-N-(3-piridinil)benzamida (**87**).

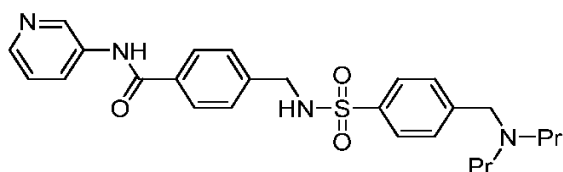


Método C. La reacción de una sal de amina **6** (300 mg, 0,77 mmol) y cloruro de 4-(bromometil)bencenosulfonilo (249 mg, 0,93 mmol) proporcionó el bromuro intermedio. Se añadió dimetilamina (0,5 mL, 4,9 mmol) y la mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 5 h más. El disolvente se evaporó, se añadió H₂O (10 mL) al residuo, el precipitado resultante se trituró con H₂O (2 X 15 mL) y se filtró. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para obtener benzamida **87** (66 mg, 19%) en forma de polvo amarillo: pf (MeOH/DCM) 159-162 °C; ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.31

(dd, $k = 4.7$, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.20 (s ancho, 1 H, NHSO_2), 8.18 (ddd, $J = 8.4$, 2.5 , 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.87 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.73 (s ancho, 2 H, H-2", H-6"), 7.49 (s ancho, 2 H, H-3", H-5"), 7.37 - 7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.11 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H, CH_2N), 3.58 (s, 2 H, CH_2N), 2.45 (s ancho, 4 H, $2 \times \text{CH}_2$), 0.96 (s ancho, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$); ^{13}C RMN δ 165.4 , 144.4 , 141.9 , 141.7 , 135.7 , 132.8 , 128.8 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.1 , 126.4 (2), 123.4 , 56.2 , 55.9 (2), 45.6 , 11.3 (2), dos C no observados; MS m/z 454.1 (MH^+ , 100%); HRMS (FAB^+) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (MH^+) m/z 453.1960 , encontrado 453.1962 . Análisis Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 59.00 ; H, 6.60 , N, 11.47 . Encontrado: C, 58.67 ; H, 5.83 ; N, 11.26% .

Ejemplo 79

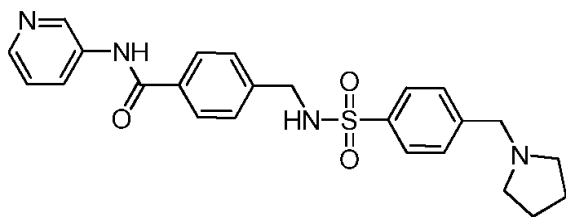
Preparación de 4-[[[4-[(Dipropilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (88).



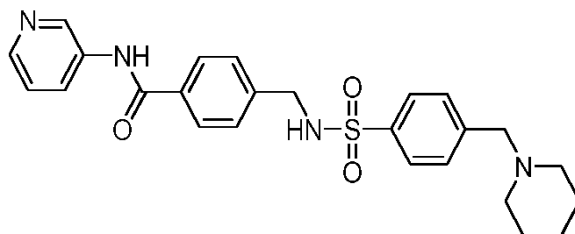
Método C. La reacción de una sal de amina **6** (150 mg, 0.39 mmol) y cloruro de 4-(bromometil)bencenosulfonilo (125 mg, 0.46 mmol) proporcionó el bromuro intermedio. Se añadió dipropilamina (0.21 mL, 1.5 mmol) y la mezcla se calentó a 20°C y se agitó durante 3 h más. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (50 mL), se lavó con H_2O (110 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0 - 10%) de MeOH/DCM y se recristalizó a partir de DCM/MeOH/ $i\text{Pr}_2\text{O}$. El sólido se trituroó con H_2O (5 mL) y EtOAc (2 mL) para obtener benzamida **88** (42 mg, 23%) en forma de polvo amarillo: pf (MeOH/DCM) 184 - 187°C ; ^1H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, $J = 4.7$, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.17 - 8.21 (m, 2 H, H-4', NHSO_2), 7.87 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.73 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.48 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.37 - 7.40 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H, CH_2N), 3.58 (s, 2 H, CH_2N), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 4 H, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$), 1.41 (sexteto, $J = 7.3$ Hz, 4 H, $2 \times \text{CH}_2$), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$); ^{13}C RMN δ 165.3 , 145.2 , 144.4 , 141.8 , 141.7 , 138.8 , 135.7 , 132.8 , 128.7 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.1 , 126.2 (2), 123.3 , 57.4 , 55.3 (2), 45.6 , 19.6 (2), 11.6 (2); MS m/z 482.1 (MH^+ , 100%); HRMS (FAB^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (MH^+) m/z 481.2273 , encontrado 481.2271 . Análisis Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \frac{1}{4}\text{CH}_3\text{OH}$: C, 64.52 ; H, 6.81 ; N, 11.47 . Encontrado: C, 64.39 ; H, 6.82 ; N, 11.55% .

Ejemplo 80

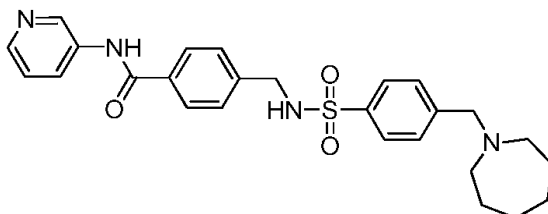
Preparación de 4-[[[4-(1-Pirrolidinilmetil)fenil]sulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)-benzamida (89).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (300 mg, 0.77 mmol) y cloruro de 4-(bromometil)bencenosulfonilo (249 mg, 0.93 mmol) proporcionó el bromuro intermedio. Se añadió pirrolidina (0.4 mL, 4.8 mmol) y la mezcla se calentó a 20°C y se agitó durante 5 h más. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, se añadió H_2O (10 mL) al residuo, el precipitado resultante se trituroó con H_2O (2×15 mL) y se filtró. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0 - 10%) de MeOH/DCM, para obtener benzamida **89** (191 mg, 55%) en forma de polvo amarillo: pf (MeOH/DCM) 114 - 118°C ; ^1H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, $J = 4.7$, 1.5 Hz, 2 H, H-6', NHSO_2), 8.18 (ddd, $J = 8.4$, 2.5 , 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.88 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.79 (d ancho, $J = 7.4$ Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.59 (s ancho, 2 H, H-3", H-5"), 7.37 - 7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H, CH_2N), 3.94 (s, 2 H, CH_2N), 2.73 (s ancho, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2$), 1.80 (s ancho, 4 H, $2 \times \text{CH}_2$); ^{13}C RMN δ 165.4 , 144.4 , 141.9 , 141.6 , 140.2 , 135.7 , 132.8 , 129.8 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2 , 126.5 (2), 123.3 , 57.5 , 53.2 (2), 45.6 , 22.7 (2), un C no observado; MS m/z 452.0 (MH^+ , 100%); MS m/z 452.0 (MH^+ , 100%); HRMS (FAB^+) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (MH^+) m/z 451.1804 , encontrado 451.1806 .

Ejemplo 81**Preparación de 4-([4-(1-Piperidinilmetil)fenil]sulfonil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (90).**

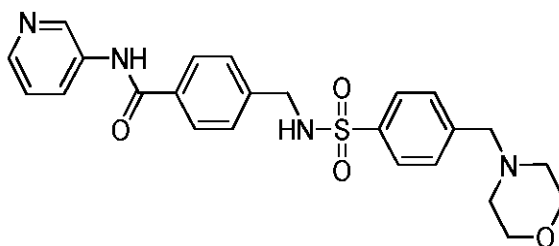
5 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (150 mg, 0,39 mmol) y cloruro de 4-(bromometil)bencenosulfonilo (109 mg, 0,41 mmol) proporcionó el bromuro intermedio. Se añadió piperidina (0,20 mL, 1,9 mmol) y la mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (50 mL), se lavó con H₂O (100 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para obtener benzamida **90** (63 mg, 35%) en forma de cristales de color amarillo claro: pf (MeOH/DCM) 201-203 °C; ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1 H, H-6'), 8.16-8.23 (m, 2 H, H-4', NHSO₂), 7.87 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.74 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.46 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.37-7.40 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N), 3.48 (s, 2 H, CH₂N), 2.30 (s ancho, 4 H, 2 X NCH₂), 1.48 (p, *J* = 5.5 Hz, 4 H, 2 X CH₂), 1.36 (m, 2 H, CH₂); ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 143.5, 141.9, 141.7, 139.1, 135.7, 132.8, 129.0 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.1, 126.3 (2), 123.3, 61.9, 53.8 (2), 45.6, 25.4 (2), 23.7; MS *m/z* 466.1 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₅H₂₈N₄O₃S: C, 64.63; H, 6.07; N, 12.06. Encontrado: C, 64.35; H, 6.21; N, 11,98%.

Ejemplo 82**Preparación de 4-([4-(1-Azepanilmetil)fenil]sulfonil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (91).**

20 **Método C.** La reacción de una sal de amina **6** (150 mg, 0,39 mmol) y cloruro de 4-(bromometil)bencenosulfonilo (125 mg, 0,46 mmol) proporcionó el bromuro intermedio. Se añadió hexametenilmina (0,22 mL, 1,9 mmol) y la mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 4 h más. El disolvente se evaporó y se añadió H₂O (20 mL) al residuo. El sólido resultante se filtró y se lavó con H₂O (50 mL). El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para obtener benzamida **91** (77 mg, 42%) en forma de polvo de color crema: pf (MeOH/DCM) 170-172 °C; ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.22 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.18 (ddd, *J* = 8.4, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.87 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.74 (d ancho, *J* = 7.8 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.49 (d ancho, *J* = 6.3 Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.37-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N), 3.66 (s, 2 H, CH₂N), 2.55 (s ancho, 4 H, 2 X NCH₂), 1.55 (s ancho, 8H, 4 X CH₂); ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 141.9, 141.7, 139.1, 135.7, 132.8, 128.9(2), 127.5(2), 127.3(2), 127.1, 126.3(2), 123.4, 60.9, 54.8 (2), 45.6, 27.5 (2), 26.3 (2), un C no observado; MS *m/z* 480.1 (MH⁺, 100%); HRMS (FAB⁺) calculado para C₂₆H₃₁N₄O₃S (MH⁺) *m/z* 479.2117, encontrado 479.2113.

Ejemplo 83**Preparación de 4-([4-(4-Morfolinilmetil)fenil]sulfonil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (92).**

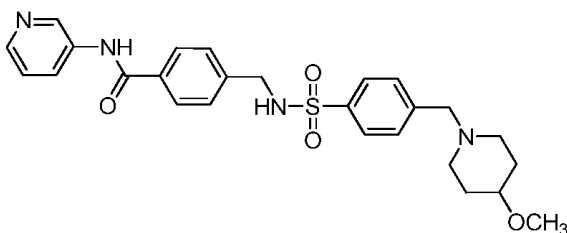
35



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (150 mg, 0,39 mmol) y cloruro de 4-(bromometil)bencenosulfonilo (125 mg, 0,46 mmol) proporcionó el bromuro intermedio. Se añadió morfolina (0,20 mL, 2,3 mmol) y la mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 5 h más. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (60 mL), se lavó con H₂O (80 mL). El disolvente se evaporó y el sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para obtener benzamida **92** (122 mg, 68%) en forma de polvo amarillo: pf (MeOH/DCM) 158-160 °C; ¹H RMN δ 10.34 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.23 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.87 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.75 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.48 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.36-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.11 (s, 2 H, CH₂NH), 3.57 (t, *J* = 4.6 Hz, 4 H, 2 X OCH₂), 3.52 (s, 2 H, CH₂N), 2.34 (t, *J* = 4.6 Hz, 4 H, 2 X NCH₂); ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 142.7, 141.8, 141.7, 139.3, 135.7, 132.8, 129.2 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.1, 126.3 (2), 123.4, 66.0 (2), 61.5, 53.0 (2), 45.6; MS *m/z* 468.0 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₄H₂₆N₄O₄S C, 61.78; H, 5.62; N, 12.01. Encontrado: C, 62.01; H, 5.74; N, 12,13%.

Ejemplo 84

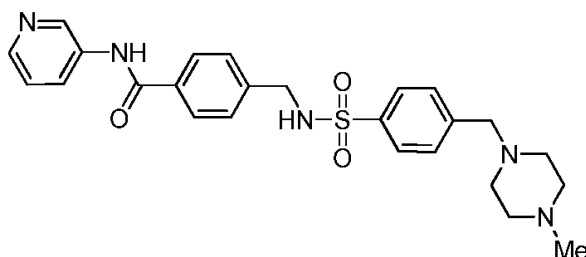
Preparación de 4-[[[4-[(4-Metoxi-1-piperidinil)metil]fenil]sulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (93).



Método C. La reacción de una sal de amina **6** (340 mg, 0,87 mmol) y cloruro de 4-(bromometil)bencenosulfonilo (283 mg, 1,1 mmol) proporcionó el bromuro intermedio. Se añadió clorhidrato de 4-metoxipiperidina (266 mg, 1,8 mmol) y la mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 150 minutos más. El disolvente se evaporó, se añadió H₂O (30 mL) al residuo y el precipitado resultante se filtró. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 X 20 mL) y se combinó con el sólido crudo. El disolvente se evaporó y el sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para obtener benzamida **93** (67 mg, 16%) en forma de polvo de color amarillo: pf (MeOH/DCM) 182-184 °C; ¹H RMN δ 10.34 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.30 (dd, *J* = 4.6, 1.2 Hz, 1 H, H-6'), 8.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H, NHSO₂), 8.18 (ddd, *J* = 8.4, 2.4, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.86 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.73 (d ancho, *J* = 8.2 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.46 (d ancho, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.36-7.40 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N), 3.50 (s, 2 H, CH₂N), 3.17 (s, 3 H, CH₃), 3.13 (m, 1 H, CH), 2.59 (m, 2 H, 2 X CH), 2.07 (m, 2 H, 2 X CH), 1.80 (m, 2 H, 2 X CH), 1.41 (m, 2 H, 2 X CH); ¹³C RMN δ 165.3, 144.4, 143.4, 141.8, 141.7, 139.2, 135.7, 132.8, 129.0 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.1, 126.3 (2), 123.3, 75.3, 61.1, 54.6, 50.3 (2), 45.6, 30.4 (2); MS *m/z* 496.1 (MH⁺, 100%); HRMS (FAB⁺) calculado para C₂₆H₃₀N₄O₄S (MH⁺) *m/z* 495.2066, encontrado 495.2073. Análisis Calculado para C₂₆H₃₀N₄O₄S·½CH₃OH: C, 62.33; H, 6.32; N, 10.97. Encontrado: C, 62.28; H, 6.02; N 11,26%.

Ejemplo 85

Preparación de 4-[[[4-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]fenil]sulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (94).

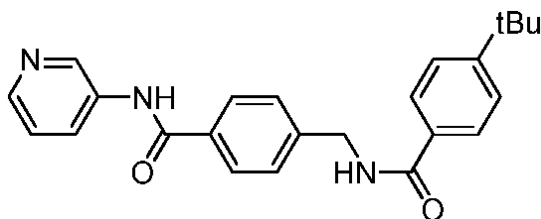


Método C. La reacción de una sal de amina **6** (250 mg, 0,64 mmol) y cloruro de 4-(bromometil)bencenosulfonilo (208 mg, 0,77 mmol) proporcionó el bromuro intermedio. Se añadió 1-Metilpiperazina (0,36 mL, 3,3 mmol) y la mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 4 h. El disolvente se evaporó, se añadió H₂O (25 mL) al residuo y el precipitado resultante se filtró. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para obtener benzamida **94** (115 mg, 37%) en forma de polvo de color café claro: pf (MeOH/DCM) 158-162 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.25 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H, NHSO₂), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.87 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.75 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.48 (d ancho, *J* = 8.2 Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.36-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N), 3.58 (s, 2 H, CH₂N), 2.80 (s ancho, 4 H, 2 X NCH₂), CH₃, 2 X NCH₂ no observado; ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 142.4, 141.9, 141.7, 139.4, 135.7, 132.8, 129.2 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 126.4 (2), 123.3, 60.4, 53.3 (2), 50.3 (2), 45.6, 43.4; MS *m/z* 481.1 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₅H₂₉N₅O₃S-CH₂Cl₂: C, 55.32; H, 5.53; N, 12.41. Encontrado: C, 54.97; H, 5.91; N, 12.69%.

Ejemplo 86

Preparación de 4-terc-Butil-*N*-4-(piridin-3-ilcarbamoyl)bencilbenzamida (**95**).

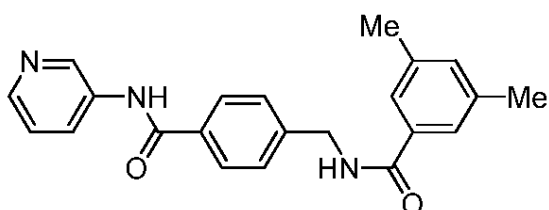
1



Método A. La reacción del ácido 4-terc-butilbenzoico (207 mg, 1,2 mmol) y cloruro de oxalilo (0,15 mL, 1,7 mmol) con la posterior reacción con una sal de amina **6** (542 mg, 1,4 mmol), seguido de cromatografía en columna eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, proporcionó benzamida **95** (246 mg, 55%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 182-184 °C; ¹H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 9.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.30 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.95 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.86 (ddd, *J* = 8.5, 2.0, 1.8 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.50 (ddd, *J* = 8.5, 2.0, 1.8 Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.38 (ddd, *J* = 8.3, 2.0, 0.5 Hz, 1 H, H-5'), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH₂N), 1.31 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ¹³C RMN δ 166.1, 165.6, 154.0, 144.4, 143.8, 141.9, 135.7, 132.6, 131.4, 127.6(2), 127.1, 127.0(2), 126.9(2), 125.0(2), 123.3, 42.2, 34.5, 30.8 (3); MS *m/z* 388.6 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₂: C, 74.39; H, 6.50; N, 10.84. Encontrado: C, 74.33; H, 6.52; N, 10.81%.

Ejemplo 87

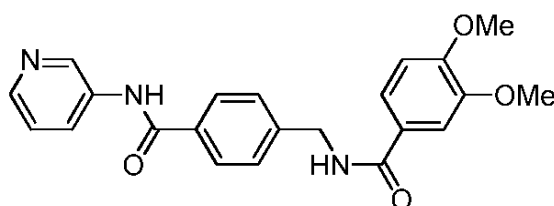
Preparación de 3,5-Dimetil-*N*-(4-(piridin-3-ilcarbamoyl)bencil)benzamida (**96**).



Método A. La reacción del ácido 3,5-dimetilbenzoico (333 mg, 2,2 mmol) y cloruro de oxalilo (0,29 mL, 3,3 mmol) con la posterior reacción con una sal de amina **6** (1,04 g, 2,7 mmol), seguido de cromatografía en columna eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, proporcionó benzamida **96** (184 mg, 23%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 241-243 °C; ¹H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 9.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, NHCO), 8.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.30 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.94 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.52 (s ancho, 2 H, H-2'', H-6''), 7.47 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.38 (ddd, *J* = 8.3, 4.7, 0.5 Hz, 1 H, H-5'), 7.17 (s, 1 H, H-4''), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH₂N), 2.32 [s, 6 H, 2 X CH₃]; ¹³C RMN δ 166.4, 165.6, 144.4, 143.8, 141.9, 137.3 (2), 135.7, 134.2, 132.7, 132.4, 127.7 (2), 127.1, 127.0 (2), 124.9 (2), 123.3, 42.3, 20.7 (2); MS *m/z* 360.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₂H₂₁N₃O₂: C, 73.52; H, 5.89; N, 11.69. Encontrado: C, 73.22; H, 6.00; N, 11.59%.

Ejemplo 88

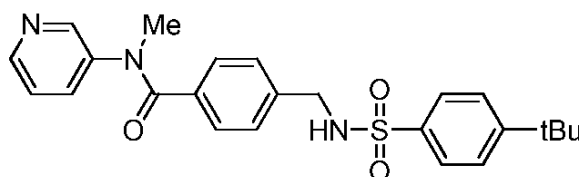
Preparación de 3,4-Dimetoxi-*N*-(4-(piridin-3-ilcarbamoil)bencil)benzamida (97).



Método A. La reacción de ácido 3,4-dimetoxibenzoico (247 mg, 1,4 mmol) y cloruro de oxalilo (0,18 mL, 2,0 mmol) con la posterior reacción con una sal de amina **6** (580 mg, 1,5 mmol), seguido de cromatografía en columna eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, proporcionó benzamida **97** (411 mg, 70%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 219-220 °C; ¹H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.96 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H, H-6''), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-2''), 7.48 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1 H, H-5'), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-5''), 4.55 (d ancho, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH₂N), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (s, 3 H, OCH₃); ¹³C RMN δ 165.7, 165.6, 151.3, 148.2, 144.4, 143.9, 141.9, 135.6, 132.7, 127.7 (2), 127.1, 127.0 (2), 126.4, 123.3, 120.4, 110.9, 110.6, 55.5, 55.4, 42.3; MS *m/z* 392.6 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₂H₂₁N₃O₄: C, 67.51; H, 5.41; N, 10.74. Encontrado: C, 67.24; H, 5.36; N, 10.75%.

Ejemplo 89

Preparación de 4-[(4-terc-Butilfenilsulfonamido)metil]-*N*-metil-*N*-(3-piridinil)benzamida (99).



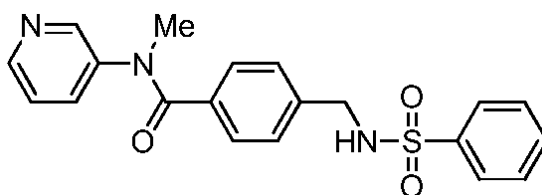
Ácido 4-(4-terc-Butilfenilsulfonamidometil)benzoico (98). Se añadió cloruro de 4-terc-Butilbencenosulfonilo (4,85 g, 20,8 mmol) gota a gota a una solución agitada de ácido 4-aminometilbenzoico (3,0 g, 19,9 mmol) en NaOH 2 M (20 mL) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20° durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó a 2-3 con HCl 6 M y el precipitado se filtró. El precipitado se lavó con agua (2 X 20 mL), éter (20 mL) y éter pet. (2 X 20 mL) y se secó con aire. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (5-20%) de MeOH/EtOAc, para obtener ácido benzoico **98** (4,88 g, 71%) en forma de polvo blanco: pf 290-291 °C; ¹H RMN δ 12.84 (s ancho, 1 H, CO₂H), 8.16 (t ancho, *J* = 6.1 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.78 (d ancho, *J* = 8.2 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.68 (ddd, *J* = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2', H-6'), 7.53 (ddd, *J* = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3', H-5'), 7.27 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.05 (d ancho, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH₂N), 1.29 [s, 9 H, C(CH₃)₃]. Análisis Calculado para C₁₈H₂₁NO₄S: C, 62.23; H, 6.09; N, 4.03. Encontrado: C, 62.32; H, 6.14; N, 4.06%.

4-[(4-terc-Butilfenilsulfonamido)metil]-*N*-metil-*N*-(3-piridinil)benzamida (99). **Método A.** La reacción de ácido benzoico **98** (404 mg, 1,2 mmol) y cloruro de oxalilo (0,15 mL, 1,7 mmol) y la posterior reacción con 3-aminometilpiridina (138 mg, 1,3 mmol), seguido de cromatografía en columna eluyendo con EtOAc, proporcionó

benzamida **99** (137 mg, 27%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 141-143 °C; ^1H RMN δ 8.34 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.05 (t ancho, J = 6.4 Hz, 1 H, NHSO_2), 7.66-7.71 (m, 3 H, H-4', H-2'', H-6''), 7.57 (ddd, J = 8.7, 2.2, 1.8 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.33 (ddd, J = 8.1, 4.7, 0.6 Hz, 1 H, H-5'), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 3.93 (d ancho, J = 6.4 Hz, 2 H, CH_2N), 3.37 (s, 3 H, NCH_3), 1.30 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; ^{13}C RMN δ 169.3, 155.3, 148.1, 147.0, 141.0, 139.5, 137.9, 134.5, 134.1, 128.4 (2), 126.9 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 123.8, 45.5, 37.8, 34.8, 30.8 (3); MS m/z 438.6 (MH^+ , 100%). Análisis Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{EtOAc}$: C, 64.84; H, 6.49; N, 8.73. Encontrado: C, 64.74; H, 6.36; N, 8.85%.

Ejemplo 90

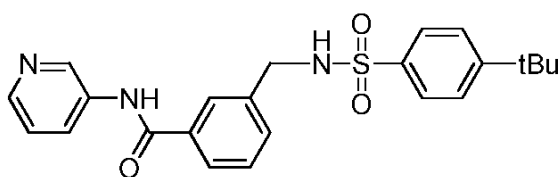
Preparación de *N*-Metil-4-[(fenilsulfonil)amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida (**100**).



Método A. La reacción de ácido benzoico **12** (406 mg, 1,4 mmol) y cloruro de oxalilo (0,18 mL, 2,1 mmol) y la posterior reacción con 3-aminometilpiridina (165 mg, 1,5 mmol), seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **100** (85 mg, 16%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 170-172 °C; ^1H RMN δ 8.34 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.12 (t ancho, J = 6.3 Hz, 1 H, NHSO_2), 7.77 (ddd, J = 7.0, 2.1, 1.5 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.69 (ddd, J = 8.2, 2.6, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.59-7.63 (m, 1 H, H-4''), 7.53-7.58 (m, 2 H, H-3'', H-5''), 7.34 (ddd, J = 8.2, 4.7, 0.6 Hz, 1 H, H-5'), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.11 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 3.94 (d, J = 6.3 Hz, 2 H, CH_2N), 3.38 (s, 3 H, NCH_3); ^{13}C RMN δ 169.3, 148.1, 147.1, 140.7, 139.4, 134.5, 134.1, 132.3, 129.1 (2), 128.3 (2), 126.9 (2), 126.4 (2), 123.4, 45.6, 37.8; MS m/z 381.6 (MH^+ , 100%). Análisis Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \frac{1}{4}\text{EtOAc}$: C, 62.52; H, 5.25; N, 10.41. Encontrado: C, 62.36; H, 5.23; N, 10.57%.

Ejemplo 91

Preparación de 3-[(4-terc-Butilfenilsulfonamido)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida (**102**).



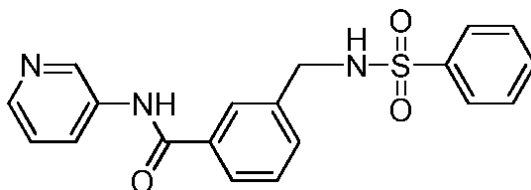
Ácido 3-(4-terc-Butilfenilsulfonamidometil)benzoico (101). Se añadió cloruro de 4-terc-Butilbencenosulfonilo (1,36 g, 5,9 mmol) en pequeñas porciones a una solución agitada de ácido 3-aminometilbenzoico (1,0 g, 5,3 mmol) en NaOH 1 M (10 mL) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. El pH de la mezcla se ajustó a 2-3 HCl 6 M y el precipitado se filtró. El precipitado se lavó con agua (2 X 20 mL), éter (20 mL) y éter pet. (2 X 20 mL) y se secó con aire. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/EtOAc, para obtener ácido benzoico **101** (1,25 g, 65%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 191-193 °C; ^1H RMN δ 12.87 (s ancho, 1H, CO_2H), 8.15 (t, J = 6.4 Hz, 1 H, NHSO_2), 7.82 (s ancho, 1 H, H-2), 7.77 (t ancho, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H, H-6), 7.68 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2', H-6'), 7.54 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3', H-5'), 7.44 (d ancho, J = 7.9 Hz, 1 H, H-4), 7.37 (t ancho, J = 7.6 Hz, 1 H, H-5), 4.05 (d ancho, J = 6.1 Hz, 2 H, CH_2N), 1.29 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; MS m/z 380.5 (MH^+ , 100%). Análisis Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: C, 62.23; H, 6.09; N, 4.03. Encontrado: C, 62.44; H, 6.23; N, 4.03%.

3-[(4-terc-Butilfenilsulfonamido)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida (102**). Método A.** La reacción de ácido benzoico **101** (0,35 g, 1,0 mmol) y cloruro de oxalilo (0,13 mL, 1,5 mmol) y la posterior reacción con 3-aminopiridina (105 mg, 1,1 mmol), seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **102** (285 mg, 67%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 183-186 °C; ^1H RMN δ 10.37 (s, 1 H, CONH), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.13-8.20 (m, 2 H, H-5, H-4'), 7.83-7.86 (m, 2 H, H-2, NHSO_2), 7.73 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.57 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.44-7.49 (m, 2 H, H-4, H-6), 7.39

(d ancho, $J = 8.7, 4.4$ Hz, 1 H, H-5'), 4.09 (d ancho, $J = 6.2$ Hz, 2 H, CH₂N), 1.29 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ¹³C RMN δ 165.6, 155.3, 144.6, 142.0, 138.2, 137.8, 135.8, 134.2, 131.0, 128.3, 127.3, 127.1, 126.4 (2), 125.9 (2), 123.5, 45.9, 34.8, 30.8 (3), 1 C no observado; MS m/z 424.6 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₂₃H₂₅N₃O₃S·¼CH₃OH: C, 64.71; H, 6.07; N, 9.73. Encontrado: C, 64.76; H, 6.15; N, 9.71%.

5 Ejemplo 92

Preparación de 3-[(Fenilsulfonamido)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (104).

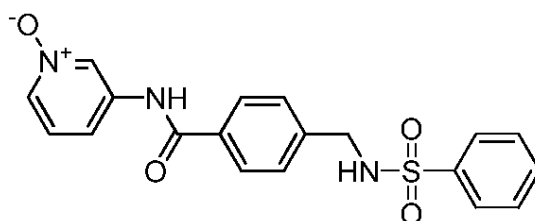


10 **Ácido 3-(Fenilsulfonamidometil)benzoico (103).** Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,80 mL, 6,2 mmol) gota a gota a una solución agitada de ácido 3-aminometilbenzoico (1,06 g, 5,7 mmol) en NaOH 1 M (12 mL) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. El pH de la mezcla se ajustó a 2-3 con HCl 6 M y el precipitado se filtró. El precipitado se lavó con agua (2 X 20 mL), éter (20 mL) y éter pet. (2 X 20 mL) y se secó con aire. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/EtOAc, para obtener ácido benzoico **103** (0,96 g, 56%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 171-173 °C; ¹H RMN δ 12.91 (s ancho, 1 H, CO₂H), 8.23 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H, NHSO₂), 7.85 (s ancho, 1 H, H-2), 7.77-7.81 (m, 3 H, H-6, H-2', H-6'), 7.53-7.58 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.46 (d ancho, $J = 7.8$ Hz, 1 H, H-4), 7.39 (t ancho, $J = 7.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H, CH₂N); MS m/z 292.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₄H₁₃NO₄S: C, 57.72; H, 4.50; N, 4.81. Encontrado: C, 57.77; H, 4.47; N, 4.78%.

20 **3-[(Fenilsulfonamido)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (104). Método A.** La reacción de ácido benzoico **103** (0,56 g, 1,9 mmol) y cloruro de oxalilo (0,25 mL, 2,9 mmol) y la posterior reacción con 3-aminopiridina (200 mg, 2,1 mmol), seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **104** (535 mg, 76%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 74-78 °C; ¹H RMN δ 10.40 (s, 1 H, CONH), 8.93 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-2'), 8.32 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.23 (t ancho, $J = 6.2$ Hz, 1 H, NHSO₂), 8.18 (ddd, $J = 8.3, 2.5, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 7.81-7.87 (m, 4 H, H-2, H-6, H-2'', H-6''), 7.55-7.65 (m, 3 H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.45-7.50 (m, 2 H, H-4, H-5), 7.39 (dd ancho, $J = 8.3, 4.6$ Hz, 1 H, H-5'), 4.09 (d ancho, $J = 6.2$ Hz, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.7, 144.6, 142.0, 140.6, 138.1, 135.7, 134.3, 132.4, 131.0, 129.2 (2), 128.3, 127.4, 127.1, 126.5 (2), 126.4, 123.5, 45.9; MS m/z 368.8 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₇N₃O₃S·¼EtOAc: C, 61.68; H, 4.92; N, 10.79. Encontrado: C, 61.74; H, 4.90; N, 10.72%.

Ejemplo 93

Preparación de N-(1-Oxido-3-piridinil)-4-((fenilsulfonamido)metil)-benzamida (105).

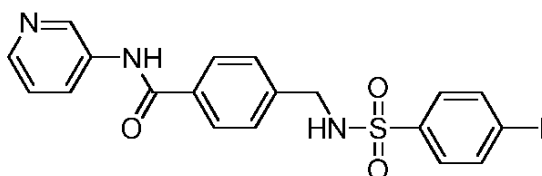


35 Se agitó una mezcla de MCPBA (223 mg, 0,65 mmol) y benzamida 10 (0,16 mL, 0,4 mol) en DCM (15 mL) a 20 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con KHCO₃ saturado acuoso (2 X 5 mL), agua (5 mL), salmuera (5 mL) y se secó. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, para obtener N-óxido **105** (106 mg, 64%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 230-231 °C; ¹H RMN δ 10.52 (s ancho, 1 H, NHCO), 8.92 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H-2''), 8.32 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.00 (ddd, $J = 6.4, 1.7, 0.8$ Hz, 1 H, H-6''), 7.88 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.82 (ddd, $J = 6.9, 2.0, 1.4$ Hz, 2 H, H-2', H-6'), 7.68 (ddd, $J = 8.5, 1.7, 1.4$ Hz, 1 H, H-4''), 7.57-7.66 (m, 3 H, H-3', H-4', H-5'), 7.37-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5''), 4.08 (s, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.7, 142.2, 140.5, 138.4, 133.9, 132.5, 132.4,

130.8, 129.2 (2), 127.8 (2), 127.4 (2), 126.4 (2), 126.1, 116.7, 45.7; MS m/z 384.5 (MH^+ , 100%). Análisis Calculado para $C_{19}H_{17}N_3O_4S$: C, 59.52; H, 4.47; N, 10.96. Encontrado: C, 59.47; H, 4.36; N, 10.99%.

Ejemplo 94

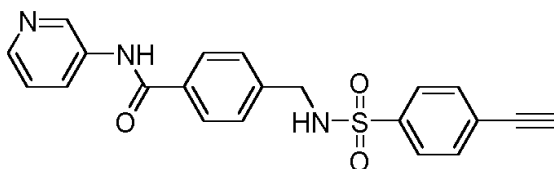
Preparación de 4-((4-Yodofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida (106).



Se agitó una mezcla de 4-(aminometil)-*N*-(3-piridinil)benzamida **6** (727 mg, 3,2 mmol) y cloruro de 4-yodobencenosulfonilo (970 mg, 3,2 mmol) en piridina seca (10 mL) a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en agua (20 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-20%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **106** (1,47 g, 93%) en forma de polvo de color crema: pf (MeOH/EtOAc) 249-251 °C; 1H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.93 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.34 (s ancho, 1 H, NH SO_2), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.97 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.90 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.56 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.37-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.09 (s, 2 H, CH_2N); ^{13}C RMN δ 165.5, 144.5, 142.0, 141.6, 140.3, 138.1 (2), 135.8, 133.1, 128.2 (2), 127.7 (2), 127.5 (2), 127.3, 123.5, 100.3, 45.7; MS m/z 494.6 (MH^+ , 100%).

Ejemplo 95

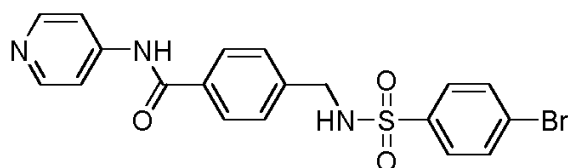
Preparación de 4-((4-Etínilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida (107).



Se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (47 mg, 66 mmol) a una solución de yoduro **106** agitada y desgasificada (327 mg, 0,66 mmol), TMS-acetileno (0,93 mL, 6,6 mmol) y CuI (13 mg, 66 mmol) en Et_3N (3 mL) y DMF (3 mL), y la mezcla se agitó en un recipiente a presión sellado a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 20 °C, se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (3 X 50 mL), se lavó con salmuera (50 mL) y se secó. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en MeOH (20 mL) y se añadió K_2CO_3 (110 mg, 0,72 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, para obtener benzamida **107** (200 mg, 77%) en forma de polvo de color café: pf (EtOAc) 182-185 °C; 1H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.35 (t ancho, J = 4.0 Hz, 1 H, NH SO_2), 8.31 (dd ancho, J = 4.6, 1.2 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.90 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.81 (ddd, J = 8.6, 1.9, 1.6 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.68 (ddd, J = 8.6, 1.9, 1.6 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.37-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.45 (s, 1 H, CH), 4.11 (d ancho, J = 4.0 Hz, 2 H, CH_2N); ^{13}C RMN δ 165.5, 144.4, 142.0, 141.7, 140.7, 135.7, 133.1, 132.4 (2), 127.7 (2), 127.4 (2), 127.3 (2), 126.8, 125.7, 123.5, 83.8, 82.1, 47.7; MS m/z 392.5 (MH^+ , 100%). Análisis Calculado para $C_{21}H_{17}N_3O_3S$: C, 64.43; H, 4.38; N, 10.73. Encontrado: C, 64.26; H, 4.38; N, 10.43%.

Ejemplo 96 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 4-[(4-Bromofenilsulfonamido)metil]-*N*-(4-piridinil)benzamida (109).

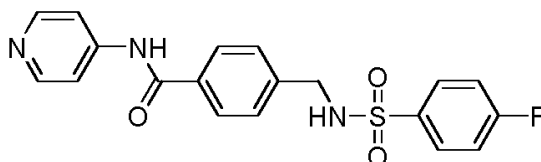


Ácido 4-[(4-Bromofenilsulfonamido)metil]benzoico (108). Se añadió cloruro de 4-Bromobencenosulfonilo (2,36 g, 10,14 mmol) a una solución agitada de ácido 4-aminometilbenzoico (1,73 g, 9,22 mmol) en NaOH 1 M (19 mL) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 ° durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó a 2-3 con HCl 6 M y el precipitado se filtró. El precipitado se lavó con agua (2 X 20 mL), éter (20 mL) y éter pet. (2 X 20 mL) y se secó con aire. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-20%) de MeOH/EtOAc, para obtener ácido benzoico **108** (2,44 g, 71%) en forma de polvo blanco: pf 268-271 °C; ¹H RMN δ 12.82 (s ancho, 1 H, CO₂H), 8.34 (t ancho, *J* = 6.1 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.85 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.78 (ddd, *J* = 8.7, 2.2, 2.0 Hz, 2 H, H-2', H-6'), 7.70 (ddd, *J* = 8.7, 2.2, 2.0 Hz, 2 H, H-3', H-5'), 7.34 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.10 (d ancho, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH₂N). Análisis Calculado para C₁₄H₁₂BrNO₄S·1/4CH₃OH: C, 45.23; H, 3.46; N, 3.70. Encontrado: C, 44.95; H, 3.24; N, 3.68%.

4-[(4-Bromofenilsulfonamido)metil]-N-(4-piridinil)benzamida (109). Método A. La reacción de ácido benzoico **108** (920 mg, 2,5 mmol) y cloruro de oxalilo (0,33 mL, 3,7 mmol) y la posterior reacción con 4-aminopiridina (260 mg, 2,7 mmol), seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **109** (146 mg, 13%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 219-222 °C; ¹H RMN δ 10.52 (s, 1 H, NHCO), 8.48 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 2 H, H-2', H-6'), 8.05 (t ancho, *J* = 6.3 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.89 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.77-7.81 (m, 4 H, H-3', H-5', H-2'', H-6''), 7.78 (ddd ancho, *J* = 8.7, 2.0, 1.0 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.40 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 166.0, 150.1 (2), 146.0, 141.9, 139.9, 132.9, 132.3 (2), 128.5 (2), 127.9 (2), 127.5 (2), 126.2, 114.0 (2), 45.7; MS *m/z* 368.4/370.4 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₆BrN₃O₃S·1/4H₂O: C, 50.12; H, 3.76; N, 9.23. Encontrado: C, 50.12; H, 3.45; N, 8.33%.

Ejemplo 97

Preparación de 4-[(4-Fluorofenilsulfonamido)metil]-N-(4-piridinil)benzamida (111).

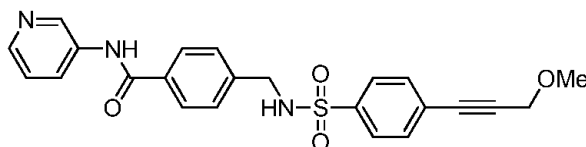


Ácido 4-[(4-Fluorofenilsulfonamidometil]benzoico (110). Se añadió cloruro de 4-Fluorobencenosulfonilo (1,85 g, 9,49 mmol) a una solución agitada de ácido 4-aminometilbenzoico (1,62 g, 8,63 mmol) en NaOH 1 M (17 mL) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 ° durante 16 h. El pH de la mezcla se ajustó a 2-3 con HCl 6 M y el precipitado se filtró. El precipitado se lavó con agua (2 X 20 mL), éter (20 mL) y éter pet. (2 X 20 mL) y se secó con aire. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-20%) de MeOH/EtOAc, para obtener ácido benzoico **110** (2,23 g, 84%) en forma de polvo blanco: pf 231-234 °C; ¹H RMN δ 8.28 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.80-7.85 (m, 4 H, H-2, H-6, H-2', H-6'), 7.31-7.40 (m, 4 H, H-3, H-5, H-3', H-5'), 4.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N), CO₂H no observado. Análisis Calculado para C₁₄H₁₂FNO₄S: C, 54.36; H, 3.91; N, 4.53. Encontrado: C, 54.51; H, 3.81; N, 4.57%.

4-[(4-Fluorofenilsulfonamido)metil]-N-(4-piridinil)benzamida (111). Método A. La reacción de ácido benzoico **110** (840 mg, 2,7 mmol) y cloruro de oxalilo (0,36 mL, 4,1 mmol) y la posterior reacción con 4-aminopiridina (282 mg, 3,0 mmol), seguido de cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, proporcionó benzamida **111** (406 mg, 39%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 231-233 °C; ¹H RMN δ 10.50 (s, 1 H, NHCO), 8.47 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 2 H, H-2', H-6'), 8.30 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.85-7.91 (m, 4 H, H-2, H-6, H-2'', H-6''), 7.78 (ddd ancho, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 2 H, H-3', H-5'), 7.39-7.45 (m, 4 H, H-3, H-5, H-3'', H-5''), 4.10 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 166.0, 164.1 (d, *J* = 250 Hz), 150.3 (2), 145.9, 142.0, 137.8 (d, *J* = 3 Hz), 133.0, 129.5 (2, d, *J* = 9 Hz), 127.8 (2), 127.5 (2), 116.3 (2, d, *J* = 22 Hz), 114.0 (2), 45.7; MS *m/z* 386.5 (MH⁺, 100%). Análisis Calculado para C₁₉H₁₆FN₃O₃S: C, 59.21; H, 4.18; N, 10.90. Encontrado: C, 59.34; H, 4.12; N, 10.78%.

Ejemplo 98

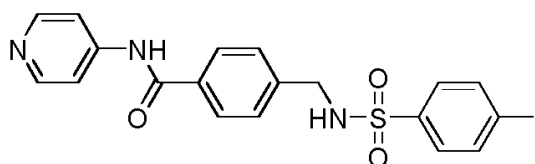
Preparación de 4-[[[4-[3-(Metiloxi)-1-propinil]fenil]sulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (112).



Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (29 mg, 42 mmol) a una solución de yoduro **106** agitada y desgasificada (208 mg, 0,42 mmol), 3-metoxipropino (53 mL, 0,63 mmol) y CuI (8 mg, 42 mmol) en Et_3N (2 mL) y DMF (2 mL), y la mezcla se agitó en un recipiente a presión a 50 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a 20 °C, se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (3 X 50 mL), se alzó con salmuera (50 mL) y se secó. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **112** (157 mg, 86%) en forma de polvo de color crema: pf (MeOH/EtOAc) 200-201 °C; ^1H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 9.10 (s ancho, 1 H, H-2'), 8.50 (s ancho, 1 H, H-6'), 8.35 (s ancho, 1 H, NHSO_2), 8.20 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H-4'), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.60 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.65 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.50 (s ancho, 1 H, H-5'), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.35 (s, 2 H, CH_2O), 4.11 (s ancho, 2 H, CH_2N), 3.29 (s, 3 H, OCH_3); ^{13}C RMN δ 165.5, 146.7, 144.4, 142.1, 141.6, 140.5, 135.8, 133.1, 132.1 (2), 127.7 (2), 127.5 (2), 127.1, 126.8 (2), 125.9, 89.0, 84.5, 59.4, 57.0, 45.7; MS m/z 436.8 (MH^+ , 100%). Análisis Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 63.43; H, 4.86; N, 9.65. Encontrado: C, 63.51; H, 4.91; N, 9.54%.

Ejemplo 99 (Ejemplo de referencia)

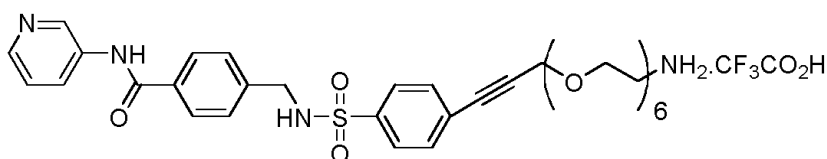
Preparación de 4-[(4-yodofenilsulfonamido)metil]-N-metil-N-(4-piridinil)benzamida (113).



Se agitó una mezcla de 4-(aminometil)-N-(4-piridinil)benzamida **8** (520 mg, 2,3 mmol) y cloruro de 4-yodobencenosulfonilo (690 mg, 2,3 mmol) en piridina seca (20 mL) a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en agua (20 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-30%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **113** (906 mg, 80%) en forma de polvo de color crema: pf (EtOAc) 270-273 °C; ^1H RMN δ 10.50 (s, 1 H, NHCO), 8.48 (d ancho, $J = 4.8$ Hz, 2 H, H-2', H-6'), 8.34 (t ancho, $J = 6.2$ Hz, 1 H, NHSO_2), 7.96 (ddd, $J = 8.6, 2.2, 1.9$ Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.89 (d ancho, $J = 8.4$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.78 (dd ancho, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 2 H, H-3', H-5'), 7.56 (ddd, $J = 8.6, 2.2, 1.9$ Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.40 (d ancho, $J = 8.4$ Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H, CH_2N); ^{13}C RMN δ 166.0, 150.3 (2), 145.9, 141.9, 140.2, 138.1 (2), 136.4, 133.0, 128.2 (2), 127.8 (2), 127.5 (2), 114.0, 100.3, 45.7; MS m/z 494.6 (MH^+ , 100%). Análisis Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{I}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 46.26; H, 3.27; N, 8.52. Encontrado: C, 46.49; H, 3.24; N, 8.46%.

Ejemplo 100

Preparación de 4-[[[4-(21-Amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-1-in-1-il)fenil]sulfonil]amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (116).



3,6,9,12,15,18-Hexaoxahenicos-20-in-1-ilcarbamato de terc-butilo (114). Se añadió Cloruro de mesilo (1,78 mL, 23,0 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de hexaetilenglicol (5,42 g, 19,2 mmol) y Ag_2O (4,67 g, 20,2 mmol) en DCM seco (50 mL) a 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 días. La mezcla se filtró a través de Celite® y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-

10%) de MeOH/EtOAc, para obtener metanosulfonato de 17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-ilo (3,52 g, 51%) en forma de un aceite incoloro: ^1H RMN (CDCl_3) δ 4.36-4.40 (m, 2 H, CH_2OSO_2), 3.76-3.78 (m, 2 H, CH_2O), 3.70-3.74 (m, 2 H, CH_2O), 3.64-3.67 (m, 16 H, 8 X CH_2O), 3.59-3.62 (m, 2 H, CH_2O), 3.09 (s, 3 H, SO_2CH_3), 2.80 (s ancho, 1 H, OH); MS m/z 361.6 (MH^+ , 100%). Una mezcla de mesilato (3,52 g, 9,8 mmol) y NaN_3 (1,27 g, 19,5 mmol) en DMF seco (20 mL) se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 20 °C y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 10% MeOH/EtOAc, para obtener 17-azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-ol (2,98 g, 99%) en forma de un aceite incoloro: ^1H RMN (CDCl_3) δ 3.71-3.74 (m, 2 H, CH_2O), 3.65-3.69 (m, 18 H, 9 X CH_2O), 3.59-3.62 (m, 2 H, CH_2O), 3.39 (t ancho, $J = 5.2$ Hz, 2 H, CH_2N_3), 2.82 (s ancho, 1 H, OH); MS m/z 308.5 (MH^+ , 100%). Se agitó una mezcla de azida (2,98 g, 9,7 mmol) y Pd/C (100 mg) en EtOH (50 mL) bajo H_2 (60 psi) durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOH (3 X 20 mL) y el disolvente se evaporó. El residuo crudo se disolvió en DCM (50 mL) y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,56 g, 11,7 mmol) en DCM (20 mL) gota a gota y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeOH/EtOAc al 10%, para obtener 17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-ilcarbamato de terc-butilo (2,97 g, 80%) en forma de un aceite incoloro: ^1H RMN (CDCl_3) δ 5.17 (s ancho, 1 H, NHCO_2), 3.70-3.74 (m, 2 H, CH_2O), 3.60-3.68 (m, 18 H, 9 X CH_2O), 3.54 (t ancho, $J = 5.1$ Hz, 2 H, CH_2O), 3.31 (q ancho, $J = 5.1$ Hz, 2 H, CH_2N), 2.81 (s ancho, 1 H, OH), 1.44 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; MS m/z 382.5 (MH^+ , 100%). Se añadió NaH (343 mg, 8,56 mmol) en pequeñas porciones a una solución agitada de alcohol (2,97 g, 7,8 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió bromuro de propargilo (0,87 mL, 7,8 mmol) seguido de yoduro de tetrabutilamonio (29 mg, 78 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La reacción se extinguió con NH_4Cl sat. acuoso y se extrajo con EtOAc (4 X 50 mL). La fracción orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 80% EtOAc/éter pet., para obtener el acetileno **114** (2,56 g, 79%) en forma de un aceite incoloro: ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.05 (s ancho, 1 H, NHCO_2), 4.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 3.68-3.71 (m, 4 H, 2 X CH_2O), 3.64-3.67 (m, 12 H, 6 X CH_2O), 3.60-3.63 (m, 4 H, 2 X CH_2O), 3.54 (t ancho, $J = 5.2$ Hz, 2 H, CH_2O), 3.31 (q ancho, $J = 5.2$ Hz, 2 H, CH_2N), 2.42 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H, CH), 1.44 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; MS m/z 420.7 (MH^+ , 100%); HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ (MH^+) m/z 420.2592, encontrado 420.2590 (0,4 ppm).

21-{4-[[{4-[(3-Piridinilamino)carbonil]bencil}amino)sulfonil]fenil}-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicos-20-in-1-ilcarbamato de terc-butilo (115).

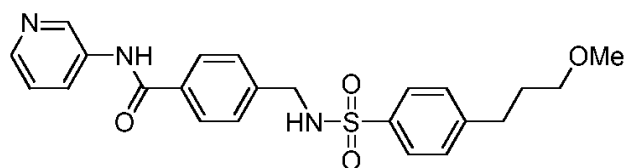
Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (36 mg, 51 mmol) a una solución agitada y desgasificada de yoduro **106** (250 mg, 510 μmol), acetileno **114** (320 mg, 770 μmol) y CuI (10 mg, 51 mmol) en Et_3N (3 mL) y DMF (3 mL), y la mezcla se agitó en un recipiente a presión sellado a 50 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 20 °C, se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (3 X 50 mL), se lavó con salmuera (50 mL) y se secó. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/EtOAc, para obtener carbamato **115** (367 mg, 92%) en forma de un aceite de color café: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.61 (s ancho, 1 H, H-2'), 8.41 (s ancho, 1 H, NHCO_2), 8.31 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, H-6'), 8.25 (ddd, $J = 8.3, 2.4, 1.4$ Hz, 1 H, H-4'), 7.79-7.84 (m, 4 H, H-2, H-6, H-2'', H-6''), 7.55 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.28-7.34 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 5.78 (s ancho, 1 H, NHCO), 5.07 (s ancho, 1 H, NHCO_2), 4.42 (s, 2 H, CH_2O), 4.22 (d ancho, $J = 6.0$ Hz, 2 H, CH_2N), 3.74-3.77 (m, 2 H CH_2O), 3.68-3.71 (m, 2 H CH_2O), 3.55-3.66 (m, 18 H, 9 X CH_2O), 3.25 (dd ancho, $J = 5.4, 5.2$ Hz, 2 H, CH_2N), 1.43 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; MS m/z 786.0 (MH^+ , 100%); HRMS calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ (MH^+) m/z 785.3426, encontrado 785.3410 (2.5 ppm).

4-[[{4-[(21-Amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-1-in-1-il)fenil]sulfonil}amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (116).

Una solución de carbamato **115** (360 mg, 0,46 mmol) en MeOH saturado con HCl saturado (10 mL) se mantuvo a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el aceite crudo se purificó mediante HPLC preparativa [elución por gradiente 5-55% de (90%MeCN/ H_2O)/(0,02% v/v $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ acuoso)] para obtener la amina como sal de trifluoroacetato (270 mg, 73%) en forma de una goma de color marrón: ^1H RMN δ 11.34 (s, 1 H, NHCO), 9.42 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-2'), 8.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, H-4'), 8.64 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, H-4'), 8.47 (s ancho, 1 H, NHCO_2), 8.04 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.96 (m 4 H, $\text{NH}_2\cdot\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, H-5'), 7.82 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.65 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.44 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.43 (s, 2 H, CH_2O), 4.12 (d ancho, $J = 6.2$ Hz, 2 H, CH_2N), 3.51-3.65 (m, 22 H, 11 X CH_2O), 2.95 (q ancho, $J = 5.5$ Hz, 2 H, CH_2N); ^{13}C RMN δ 165.9, 142.5, 140.5, 138.6, 137.0, 134.7, 133.5, 132.0 (2), 131.9, 129.1, 128.1 (2), 127.7 (2), 127.5 (2), 127.1, 126.8 (2), 125.8, 89.2, 84.3, 69.7 (3), 69.6 (2), 69.5, 68.8, 66.6, 58.0, 48.5, 45.7, 38.8; HRMS calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ (MH^+) m/z 685.2902, encontrado 685.2898 (1.2 ppm).

Ejemplo 101

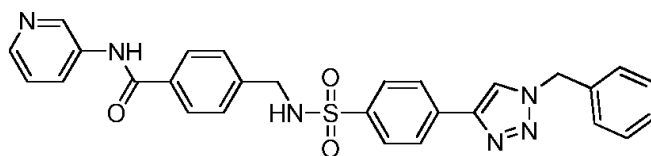
Preparación de 4-[[{4-[(3-Metoxipropil)fenil]sulfonil}amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (117).



Se agitó una mezcla de acetileno **98** (103 mg, 0,24 mmol) y Pd/C (30 mg) en EtOH (50 mL) bajo H₂ (60 psi) durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se alvó con EtOH. El disolvente se evaporó y el sólido crudo se cristalizó para obtener éter metílico **117** (62 mg, 59%) en forma de polvo de color crema: pf (MeOH/EtOAc) 172-174 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd ancho, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.15-8.21 (m, 2 H, H-4', NHSO₂), 7.89 (d ancho, *J* = 8.2 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.71 (d ancho, *J* = 8.2 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.35-7.42 (m, 5 H, H-3, H-5, H-5', H-3'', H-5''), 4.09 (s, 2 H, CH₂N), 3.31 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂O), 3.22 (s, 3 H, OCH₃), 2.65-2.70 (m, 2 H, CH₂), 1.76-1.83 (m, 2 H, CH₂); ¹³C RMN δ 165.5, 146.7, 144.5, 142.0, 141.8, 138.2, 135.8, 133.0, 129.0 (2), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.3, 126.6 (2), 123.4, 70.9, 57.8, 45.7, 31.5, 30.4; MS *m/z* 440.7 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 102

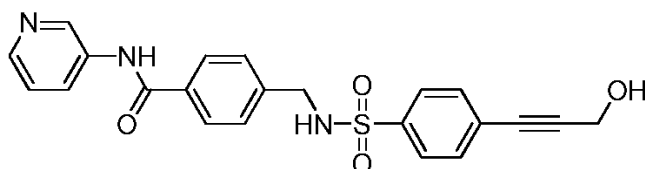
Preparación de 4-(((4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)fenil)sulfonyl)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (118).



Se añadió TBTA (28 mg, 53 mmol) a una suspensión de CuSO₄·H₂O (13 mg, 53 μmol), ascorbato sódico (21 mg, 106 μmol), acetileno **107** (208 mg, 0,53 mmol) y azida de bencilo (0,14 mL, 1,06 mmol) en agua (1 mL) y DMSO (1 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se agitó a 20 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró, se lavó con agua (3 X 5 mL) y se secó. El precipitado se suspendió en MeOH/EtOAc (1:1, 10 mL), se filtró y se lavó con EtOAc para obtener benzamida **118** (240 mg, 86%) en forma de polvo gris: pf (MeOH/EtOAc) 256-260 °C; ¹H RMN δ 10.37 (s, 1 H, NHCO), 8.79 (s, 1 H, H-2'), 8.25-8.30 (m, 2 H, H-6', NHSO₂), 8.20 (d ancho, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H-4'), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.85-7.94 (m, 4 H, H-2, H-6, H-2'', H-6''), 7.57 (s ancho, 1 H, H-5'''), 7.33-7.46 (m, 8 H, H-3, H-5, H-5', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 5.67 (s, 2 H, CH₂N), 4.11 (d ancho, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.5, 145.3, 144.3, 142.2, 141.8, 139.5, 135.8, 134.4, 133.1, 128.8 (2), 128.7, 128.2, 127.9 (2), 127.7 (2), 127.4 (2), 127.3 (2), 126.9, 125.6 (2), 122.8, 53.1, 47.7 (1 C no observado); MS *m/z* 525.6 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₈H₂₄N₆O₃S·H₂O: C, 61.98; H, 4.83; N, 15.48. Encontrado: C, 61.60; H, 4.33; N, 15,41%.

Ejemplo 103

Preparación de 4-(((4-(3-Hidroxi-1-propinil)fenil)sulfonyl)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (119).

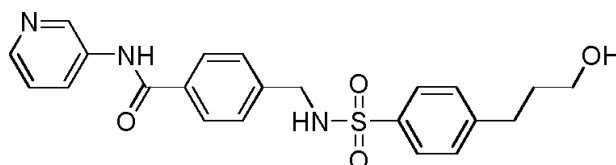


Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (105 mg, 149 μmol) a una solución agitada y desgasificada de yoduro **106** (734 mg, 1,49 mmol), alcohol propargílico (132 μL, 2,23 mmol) y CuI (28 mg, 149 μmol) en Et₃N (3 mL) y DMF (3 mL), y la mezcla se agitó en un recipiente a presión sellado a 50 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a 20 °C, se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (3 X 50 mL), se lavó con salmuera (50 mL) y se secó. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **119** (460 mg, 73%) en forma de polvo de color crema: pf (MeOH/EtOAc) 207-210 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.34 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.4, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.80 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.36-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 5.38 (t ancho, *J* = 5.9 Hz, 1 H,

OH), 4.35 (d ancho, $J = 5.8$ Hz, 2 H, CH₂O), 4.11 (s ancho, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 165.5, 144.5, 142.0, 141.7, 140.2, 135.8, 133.1, 131.9 (2), 127.7 (2), 127.4 (2), 127.3, 126.8 (2), 126.4, 123.1, 93.0, 82.4, 49.4, 45.7; MS m/z 422.5 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₂H₁₉N₃O₄S: C, 62.69; H, 4.54; N, 9.97. Encontrado: C, 62.99; H, 4.38; N, 10.07%.

5 Ejemplo 104

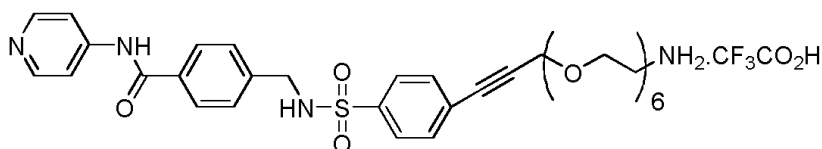
Preparación de 4-[[[4-(3-Hidroxipropil)fenil]sulfonylamino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (120).



Se agitó una mezcla de acetileno **119** (405 mg, 0.96 mmol) y Pd/C (60 mg) en EtOH (150 mL) bajo H₂ (60 psi) durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con EtOH. El disolvente se evaporó y el sólido crudo se cristalizó para obtener éter metílico **120** (295 mg, 72%) en forma de polvo de color crema: pf (MeOH/EtOAc) 177-179 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, $J = 8.3, 2.5, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 8.14 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.90 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.72 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.37-7.42 (m, 5 H, H-3, H-5, H-5', H-3", H-5"), 4.48 (s ancho, 1 H, OH), 4.08 (s, 2 H, CH₂N), 3.38-3.41 (m, 2 H, CH₂O), 2.69 (dd, $J = 7.9, 7.6$ Hz, 2 H, CH₂), 1.68-1.77 (m, 2 H, CH₂); ¹³C RMN δ 165.5, 147.2, 144.5, 142.0, 141.9, 138.0, 135.8, 133.0, 129.0 (2), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.3, 126.5 (2), 123.5, 59.9, 45.7, 33.8, 31.4; MS m/z 426.6 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₂H₂₃N₃O₄S: C, 62.10; H, 5.45; N, 9.88. Encontrado: C, 62.27; H, 5.41; N, 9.94%.

Ejemplo 105 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 4-[[[4-(21-Amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-1-in-1-il)fenil]sulfonylamino]metil]-N-(4-piridinil)benzamida (122).



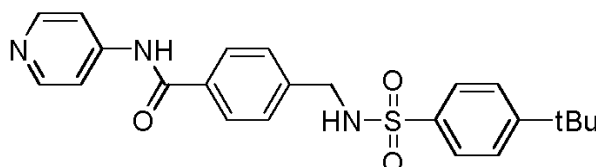
21-{4-[[[4-(4-Piridinilamino)carbonil]bencil]amino]sulfonyl]fenil}-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicos-20-in-1-ilcarbamato de terc-butilo (121). Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (40 mg, 57 μ mol) a una solución agitada y desgasificada de yoduro **113** (284 mg, 570 μ mol), acetileno **114** (362 mg, 863 μ mol) y CuI (11 mg, 57 μ mol) en Et₃N (3 mL) y DMF (3 mL), y la mezcla se agitó en un recipiente a presión sellado a 50 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 20 °C, se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (3 X 50 mL), se lavó con salmuera (50 mL) y se secó. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, para obtener carbamato **121** (427 mg, 95%) en forma de un aceite de color café: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.52 (dd, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 2 H, H-2', H-6'), 8.42 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.78-7.84 (m, 4 H, H-2, H-6, H-2", H-6"), 7.64 (dd, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 2 H, H-3', H-5'), 7.54 (ddd, $J = 8.6, 1.9, 1.6$ Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.33 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-3, H-5), 5.45 (s ancho, 1 H, NHCO), 5.06 (s ancho, 1 H, NHCO₂), 4.42 (s, 2 H, CH₂O), 4.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H, CH₂N), 3.74-3.77 (m, 2 H CH₂O), 3.68-3.71 (m, 2 H CH₂O), 3.55-3.65 (m, 18 H, 9 X CH₂O), 3.24 (d ancho, $J = 5.3$ Hz, 2 H, CH₂N), 1.43 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; MS m/z 786.0 (MH⁺, 100%); HRMS calculado para C₃₉H₅₃N₄O₁₁S (MH⁺) m/z 785.3426, encontrado 785.3436 (-1.0 ppm).

4-[[[4-(21-Amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-1-in-1-il)fenil]sulfonylamino]metil]-N-(4-piridinil)benzamida (122). Una solución de carbamato **121** (410 mg, 0.52 mmol) en MeOH saturado con HCl (10 mL) se mantuvo a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el aceite crudo se purificó mediante HPLC preparativa [elución por gradiente 5-55% de (90%MeCN/H₂O)/(0.02% v/v CF₃CO₂H acuoso)] para obtener la amina **122** como sal de trifluoroacetato (217 mg, 52%) como una goma de color café: ¹H RMN δ 11.42 (s, 1 H, NHCO), 8.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H, H-2', H-6'), 8.41 (t ancho, $J = 6.3$ Hz, 1 H, NHSO₂), 8.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H, H-3', H-5'), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.81 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.77 (s ancho, 3 H, NH₃⁺CF₃CO₂), 7.65 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.43 (s, 2 H, CH₂O), 4.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H, CH₂N), 3.63-3.66 (m,

2 H CH₂O), 3.51-3.61 (m, 20 H, 10 X CH₂O), 2.95-3.02 (m, 2 H, CH₂N); ¹³C RMN δ 166.8, 158.3, 152.8, 143.1, 153.0 (2), 140.4, 132.1 (2), 131.9, 128.3 (2), 127.6 (2), 126.8 (2), 125.9, 115.1 (2), 89.2, 84.3, 69.7 (ancho, 8), 69.6 (2), 69.5, 68.8, 66.6, 58.0, 45.6; MS *m/z* 685.2 (MH⁺, 100%); HRMS calculado para C₃₄H₄₅N₄O₉S (MH⁺) *m/z* 685.2902, encontrado 685.2893 (1.9 ppm).

5 Ejemplo 106 (Ejemplo de referencia)

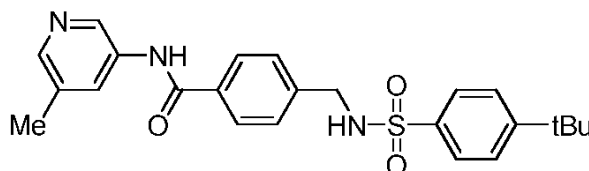
Preparación de 4-((4-terc-Butilfenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-4-il)benzamida (123).



Se agitó una mezcla de dibromhidrato de 4-(aminometil)-N-(4-piridinil)benzamida **8** (399 mg, 1,03 mmol) y cloruro de 4-terc-butylbencenosulfonilo (263 mg, 1,13 mmol) en piridina seca (10 mL) a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en agua (20 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **123** (189 mg, 43%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/EtOAc) 261-263 °C; ¹H RMN δ 10.48 (s, 1 H, NHCO), 8.47 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 2 H, H-2', H-6'), 8.19 (t ancho, *J* = 6.3 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.86 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.77 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 2 H, H-3', H-5'), 7.70 (ddd, *J* = 8.6, 2.2, 2.0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.54 (ddd, *J* = 8.6, 2.2, 2.0 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.09 (d ancho, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N), 1.28 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ¹³C RMN δ 165.9, 155.2, 150.1 (2), 145.8, 142.0, 137.8, 132.7, 127.6 (2), 127.4 (2), 126.2 (2), 125.8 (2), 113.9 (2), 45.6, 34.6, 30.6 (3); MS *m/z* 424.5 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₃H₂₅N₃O₃S: C, 65.23; H, 5.95; N, 9.92. Encontrado: C, 65.29; H, 6.05; N, 9.88%.

20 Ejemplo 107

Preparación de 4-(((4-terc-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-N-(5-metil-3-piridinil)benzamida (125).



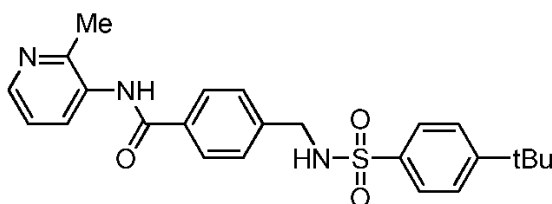
Ácido 4-(((4-terc-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)benzoico (124). Se añadió cloruro de (4-terc-Butilfenil)sulfonil 4,85 g, 20,84 mmol) en pequeñas porciones a una solución agitada de ácido 4-aminometilbenzoico (3,0 g, 19,85 mmol) en una solución de NaOH 2 M (20 mL) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. El pH se ajustó a 2 con HCl 6 M y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2 X 10 mL), se secó, se lavó con éter pet. (2 X 10 mL) y el material se secó para obtener ácido **124** (4,88 g, 71%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH) 290-291 °C; ¹H RMN δ 12.84 (ancho s, 1 H, CO₂H), 8.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.79 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.66 (ddd, *J* = 8.8, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2', H-6'), 7.52 (ddd, *J* = 8.8, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3', H-5'), 7.31 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH₂N). Análisis calculado para C₁₈H₂₁NO₄S: C, 62.23; H, 6.09; N, 4.03. Encontrado: C, 62.32; H, 6.14; N, 4.06%.

4-(((4-terc-Butilfenil)sulfonil]amino)metil)-N-(5-metil-3-piridinil)benzamida (125). Se añadió cloruro de oxalilo (94 µL, 1,1 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (250 mg, 0,7 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, luego a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, luego el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 2-Metil-3-piridinilamina (86 mg, 0,8 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **125** (156 mg, 50%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 189-191 °C; ¹H RMN δ 10.27 (s, 1 H, CONH), 8.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.18 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 8.16 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H, H-6'), 8.00-8.04 (m, 1 H, H-4'), 7.86 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70-7.74 (ddd, *J* = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.55 (ddd, *J* = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.37 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.09 (s ancho, 2 H, CH₂N), 2.31 (s, 3 H, CH₃), 1.29 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ¹³C RMN δ 165.4, 155.3,

144.9, 141.7, 139.3, 137.9, 135.4, 133.0, 132.7, 127.7, 127.6 (2), 127.4 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 45.8, 34.8, 30.7 (3), 17.9; MS m/z 438.6 (MH^+ , 100%). Análisis calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_3S$: C, 65.88; H, 6.22; N, 9.60. Encontrado: C, 65.72; H, 6.37; N, 9.58%.

Ejemplo 108

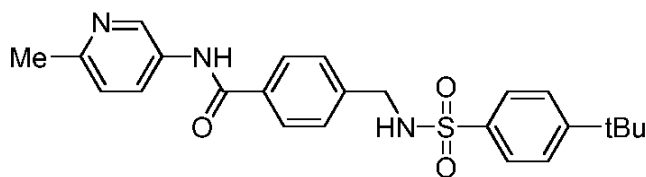
5 Preparación de 4-(((4-*tert*-Butilfenil)sulfonylamino)metil)-*N*-(2-metil-3-piridinil)benzamida (126).



Se añadió cloruro de oxalilo (132 μ L, 1.5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (350 mg, 1.0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, luego a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 2-Metil-3-piridinilamina y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **126** (266 mg, 60%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 188-190 °C; 1H RMN δ 9.95 (s, 1 H, CONH), 8.34 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1 H, H-2'), 8.19 (t ancho, J = 6.4 Hz, 1 H, $NHSO_2$), 7.87 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.68-7.74 (m, 3 H, H-4', H-2'', H-6''), 7.56 (ddd, J = 8.6, 2.2, 2.0 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.36 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.27 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1 H, H-5'), 4.09 (d, J = 6.4 Hz, 2 H, CH_2N), 2.43 (s, 3 H, CH_3), 1.30 [s, 9 H, $C(CH_3)_3$]; ^{13}C RMN δ 165.1, 155.3, 153.9, 146.1, 141.7, 137.9, 133.8, 132.7, 132.4, 127.5 (2), 127.4 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 121.4, 45.8, 34.8, 30.8 (3), 21.0; MS m/z 438.6 (MH^+ , 100%). Análisis calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_3S$: C, 65.88; H, 6.22; N, 9.60. Encontrado: C, 66.13; H, 6.40; N, 9.41%.

Ejemplo 109

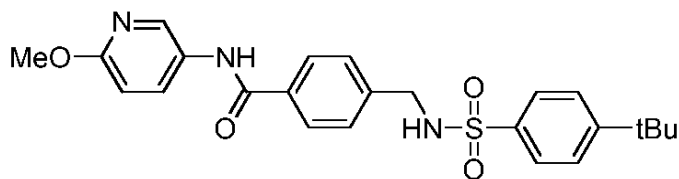
Preparación de 4-(((4-*tert*-Butilfenil)sulfonylamino)metil)-*N*-(6-metil-3-piridinil)benzamida (127).



Se añadió cloruro de oxalilo (132 μ L, 1.5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (348 mg, 1.0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 6-Metil-3-piridinilamina (120 mg, 1.1 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **127** (322 mg, 74%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 235-237 °C; 1H RMN δ 10.25 (s, 1 H, CONH), 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, H-2'), 8.19 (t ancho, J = 6.3 Hz, 1 H, $NHSO_2$), 8.04 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.85 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.55 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.37 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, H-5'), 4.09 (s, 2 H, CH_2N), 2.44 (s, 3 H, CH_3), 1.28 [s, 9 H, $C(CH_3)_3$]; ^{13}C RMN δ 165.2, 155.2, 152.7, 141.6, 141.3, 137.8, 133.2, 133.0, 127.9, 127.5 (2), 127.4 (2), 126.3 (2), 125.8 (2), 122.5, 45.7, 34.7, 30.7 (3), 23.3; MS m/z 438.6 (MH^+ , 100%). Análisis calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_3S$: C, 65.88; H, 6.22; N, 9.60. Encontrado: C, 65.72; H, 6.23; N, 9.62%.

Ejemplo 110

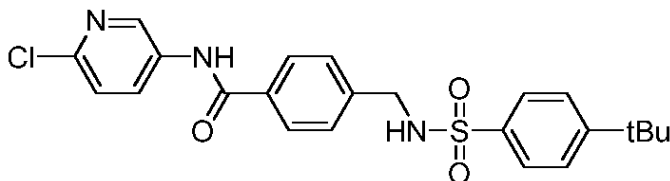
Preparación de 4-(((4-*tert*-Butilfenil)sulfonylamino)metil)-*N*-(6-metoxi-3-piridinil)benzamida (128).



Se añadió trietilamina (0,4 mL, 3 mmol) gota a gota a una solución agitada de ácido benzoico **124** (250 mg, 0,72 mmol), EDCI (154 mg, 0,8 mmol), HOBt (108 mg, 0,8 mmol) y 6-metoxipiridin-3-amina (134 mg, 1,1 mmol) en DCM anhidro (10 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 d. La solución se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con H₂O (2 X 50 mL), y se lavó con salmuera (50 mL). La fase orgánica combinada se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeOH/DCM al 4%, para obtener benzamida **128** (71 mg, 22%) en forma de polvo de color rosa: pf (MeOH/DCM) 238-240 °C; ¹H RMN δ 10.18 (s, 1 H, CONH), 8.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-2'), 8.18 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H, NHSO₂), 8.02 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1 H, H-4'), 7.84 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.69 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.55 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.36 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, H-5'), 4.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂NHSO₂), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 1.29 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ¹³C RMN δ 165.0, 159.9, 155.3, 141.5, 138.9, 137.9, 133.0, 132.6, 129.9, 127.5 (2), 127.4 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 109.9, 53.1, 45.8, 34.7, 30.8 (3); MS *m/z* 455.3 (MH⁺, 100%).
Análisis calculado para C₂₄H₂₇N₃O₄S: C, 63.56; H, 6.00; N, 9.26. Encontrado: C, 63.29; H, 6.00; N, 9,13%.

Ejemplo 111

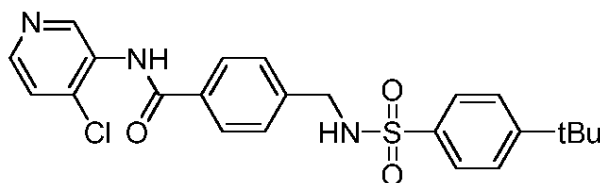
Preparación de 4-(((4-terc-Butilfenil)sulfonyl)amino)metil)-N-(6-cloro-3-piridinil)benzamida (129).



Se añadió cloruro de oxalilo (0,13 mL, 1,44 mmol) a una solución agitada de ácido carboxílico **124** (250 mg, 0,72 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (2 gotas) en THF anhidro (20 mL), y la solución se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se secó bajo alto vacío. El residuo se disolvió en piridina anhidra (10 mL), se añadió 6-cloropiridin-3-amina (102 mg, 0,8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h, a continuación a 60 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en agua fría (50 mL) y se agitó a 0 °C durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con agua (20 mL) y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/éter pet. al 50% para obtener benzamida **129** (60 mg, 19%) en forma de un sólido blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 251-253 °C; ¹H RMN δ 10.48 (s, 1 H, CONH), 8.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-2'), 8.24 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1 H, H-4'), 8.19 (t ancho, *J* = 6.3 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.86 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.69 (dt, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.55 (dt, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, H-5'), 7.38 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH₂NHSO₂), 1.28 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ¹³C RMN δ 165.5, 155.3, 144.0, 142.0, 141.5, 137.9, 135.4, 132.6, 130.9, 127.6 (2), 127.5 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 124.0, 45.8, 34.8, 30.8 (3); MS *m/z* 459.2 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₃H₂₄ClN₃O₃S: C, 60.32; H, 5.28; N, 9.18. Encontrado: C, 60.27; H, 5.28; N, 9,10%.

Ejemplo 112

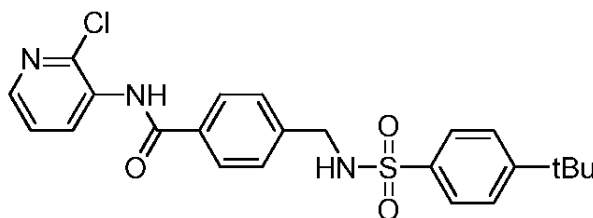
Preparación de 4-(((4-terc-Butilfenil)sulfonyl)amino)metil)-N-(4-cloro-3-piridinil)benzamida (130).



Se añadió cloruro de oxalilo (0,13 mL, 1,44 mmol) a una solución agitada de ácido carboxílico **124** (250 mg, 0,72 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (2 gotas) en THF anhidro (20 mL) y la solución se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se secó bajo alto vacío. El residuo se disolvió en piridina anhidra (10 mL), se añadió 4-cloropiridin-3-amina (102 mg, 0,8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en H₂O fría (50 mL) y se agitó a 0 °C durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con H₂O (50 mL) y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeOH/DCM al 4%, para obtener benzamida **130** (112 mg, 34%) en forma de un sólido blanco: pf (MeOH/DCM) 125-128 °C; ¹H RMN δ 10.22 (s, 1 H, CONH), 8.67 (s, 1 H, H-2'), 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 2 H, H-6'), 8.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.88 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.67 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H, H-5'), 7.55 (d ancho, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.38 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂NHSO₂), 1.30 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 165.3, 155.3, 149.3, 147.9, 142.0, 139.4, 137.9, 132.2, 132.0, 127.7 (2), 127.5 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 124.6, 45.7, 34.8, 30.8 (3); MS *m/z* 459.2 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₃H₂₄ClN₃O₃S·¼ CH₂Cl₂: C, 58.27; H, 5.15; N, 8.77. Encontrado: C, 58.66; H, 5.20; N, 8,55%.

Ejemplo 113

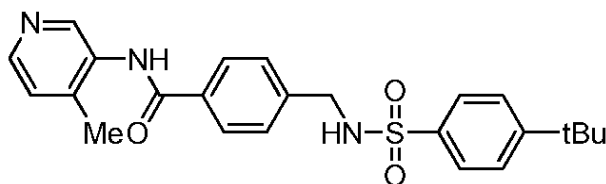
Preparación de 4-({[(4-terc-Butilfenil)sulfonyl]amino}metil)-N-(2-cloro-3-piridinil)benzamida (131).



Se añadió cloruro de oxalilo (0,13 mL, 1,44 mmol) a una solución agitada de ácido carboxílico **124** (250 mg, 0,72 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (2 gotas) en THF anhidro (15 mL) y la solución se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. el disolvente se evaporó y el residuo se secó bajo alto vacío. El residuo se disolvió en piridina anhidra (10 mL), se añadió 2-cloropiridin-3-amina (102 mg, 0,8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La piridina se evaporó y el residuo se suspendió en agua fría (50 mL) y se agitó a 0 °C durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con agua (10 mL) y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/éter pet. al 40% seguido de MeOH/DCM al 2%, para obtener benzamida **131** (131 mg, 40%) en forma de un sólido blanco: pf (MeOH/DCM) 161-162 °C; ¹H RMN δ 10.10 (s, 1 H, CONH), 8.31 (dd, *J* = 4.6, 1.8 Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H, NHSO₂), 8.05 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1 H, H-4'), 7.88 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70 (dt, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.56 (dt, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.50 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1 H, H-5'), 7.38 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂NHSO₂), 1.29 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ¹³C RMN δ 165.2, 155.3, 146.6, 146.2, 142.1, 137.9, 136.7, 132.2, 132.1, 127.6 (2), 127.5 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 123.4, 45.7, 34.8, 30.8 (3); MS *m/z* 459.2 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₃H₂₄ClN₃O₃S: C, 60.32; H, 5.28; N, 9.18. Encontrado: C, 60.46; H, 5.36; N, 8,95%.

Ejemplo 114

Preparación de 4-({[(4-terc-Butilfenil)sulfonyl]amino}metil)-N-(4-metil-3-piridinil)benzamida (132).

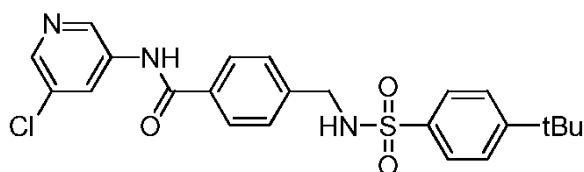


Se añadió cloruro de oxalilo (132 mL, 1,5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (350 mg, 1,0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 5-Metil-3-piridinilamina [preparada por reducción de 5-metil-3-nitropiridina (152 mg, 1,1 mmol) en EtOH (50 mL) bajo H₂ (60 psi) durante 2 h, filtrando a través de Celite y con evaporación del disolvente] y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en

hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., para obtener benzamida **132** (154 mg, 35%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 183-185 °C; ^1H RMN δ 10.00 (s, 1 H, CONH), 8.45 (s, 1 H, H-2'), 8.31 (d, J = 4.8 Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (t ancho, J = 6.3 Hz, 1 H, NH SO_2), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.55 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.37 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.32 (d, J = 4.8 Hz, 1 H, H-5'), 4.10 (d, J = 6.3 Hz, 2 H, CH $_2$ N), 2.39 (s, 3 H, CH $_3$), 1.29 [s, 9 H, C(CH $_3$) $_3$]; ^{13}C RMN δ 165.3, 155.3, 147.4, 146.7, 142.9, 141.7, 137.9, 133.5, 132.6, 127.6 (2), 127.4 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 125.3, 45.8, 34.8, 30.8 (3), 17.3; MS m/z 438.7 (MH $^+$, 100%). Análisis calculado para C $_{24}$ H $_{27}$ N $_3$ O $_3$ S: C, 65.88; H, 6.22; N, 9.60. Encontrado: C, 65.69; H, 6.35; N, 9.44%.

Ejemplo 115

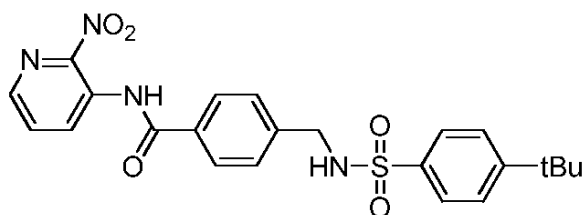
Preparación de 4-(((4-*tert*-Butilfenil)sulfonil)amino)metil)-*N*-(5-cloro-3-piridinil)benzamida (**133**).



Se añadió cloruro de oxalilo (132 μL , 1.5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (350 mg, 1.0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 5-Cloro-3-piridinilamina (143 mg, 1.1 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (30-50%) de EtOAc/éter pet., para obtener benzamida **133** (243 mg, 53%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 217-219 °C; ^1H RMN δ 10.98 (s, 1 H, CONH), 8.38 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, H-2'), 8.17 (s ancho, 1 H, NH SO_2), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.56 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.35 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.30 (dd, J = 5.4, 2.0 Hz, 1 H, H-4'), 4.08 (s ancho, 2 H, CH $_2$ N), 1.29 [s, 9 H, C(CH $_3$) $_3$]; ^{13}C RMN δ 166.0, 155.3, 153.4, 149.3, 143.9, 142.2, 137.9, 132.3, 128.0 (2), 127.3 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 119.7, 114.0, 45.7, 34.8, 30.8 (3); MS m/z 458.8 (MH $^+$, 100%). Análisis calculado para C $_{23}$ H $_{24}$ ClN $_3$ O $_3$ S: C, 60.32; H, 5.28; N, 9.18. Encontrado: C, 60.07; H, 5.28; N, 8.81%.

Ejemplo 116

Preparación de 4-(((4-*tert*-Butilfenil)sulfonil)amino)metil)-*N*-(2-nitro-3-piridinil)benzamida (**134**).

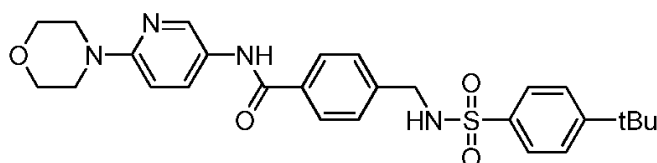


Se añadió cloruro de oxalilo (132 μL , 1.5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (355 mg, 1.0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 2-Nitro-3-piridinilamina (156 mg, 1.1 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., para obtener benzamida **134** (64 mg, 13%) en forma de polvo de color crema: pf (EtOAc) 191-193 °C; ^1H RMN δ 10.78 (s, 1 H, CONH), 8.42 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.28 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.20 (t ancho, J = 6.4 Hz, 1 H, NH SO_2), 7.88 (dd, J = 8.2, 4.5 Hz, 1 H, H-5'), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.71 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.56 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.40 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.10 (d, J = 6.3 Hz, 2 H, CH $_2$ N), 1.29 [s, 9 H, C(CH $_3$) $_3$]; ^{13}C RMN δ 165.1, 155.4, 150.9, 144.1, 142.6, 137.8, 136.1, 131.6, 129.2, 127.7 (2), 127.6 (2), 127.3, 126.4 (2), 125.9 (2), 45.7, 34.8, 30.8 (3);

MS m/z 469.8 (MH^+ , 100%). Análisis calculado para $C_{23}H_{24}N_4O_4S$: C, 58.96; H, 5.16; N, 11.96. Encontrado: C, 59.17; H, 5.17; N, 12.08%.

Ejemplo 117

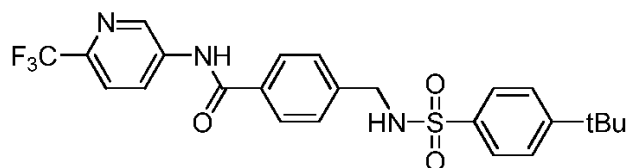
Preparación de 4-(((4-*tert*-Butilfenil)sulfonylamino)metil)-*N*-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]benzamida (135).



Se añadió cloruro de oxalilo (132 μ L, 1,5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (350 mg, 1,0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 6-(4-morfolinil)-3-piridinilamina (200 mg, 1,1 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., para obtener benzamida 135 (262 mg, 51%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 264-266 °C; 1H RMN δ 10.05 (s, 1 H, CONH), 8.45 (d, J = 2.6 Hz, 1 H, H-2'), 8.17 (t ancho, J = 6.0 Hz, 1 H, $NHSO_2$), 7.91 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1 H, H-4'), 7.84 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.69 (ddd, J = 8.6, 2.1, 1.8 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.54 (ddd, J = 8.6, 2.1, 1.8 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.34 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, H-5'), 4.08 (d ancho, J = 6.0 Hz, 2 H, CH_2N), 3.71 (t ancho, J = 4.8 Hz, 4 H, 2 X CH_2O), 3.40 (t ancho, J = 4.8 Hz, 4 H, 2 X CH_2N), 1.29 [s, 9 H, $C(CH_3)_3$]; ^{13}C RMN δ 164.8, 156.1, 155.3, 141.3, 140.3, 137.9, 133.2, 131.1, 127.4 (2), 127.3 (2), 127.0, 126.3 (2), 125.9 (2), 106.6, 65.9 (2), 45.8, 45.6 (2), 37.8, 30.8 (3); MS m/z 509.8 (MH^+ , 100%). Análisis calculado para $C_{27}H_{32}N_4O_4S$: C, 63.76; H, 6.34; N, 11.02. Encontrado: C, 63.77; H, 6.51; N, 10.81%.

Ejemplo 118

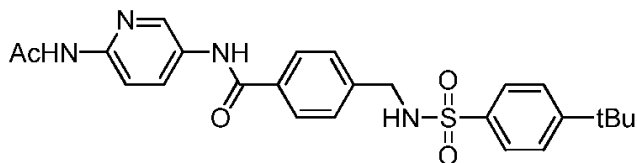
Preparación de 4-(((4-*tert*-Butilfenil)sulfonylamino)metil)-*N*-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]benzamida (136).



Se añadió cloruro de oxalilo (132 μ L, 1,5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (350 mg, 1,0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 6-Trifluorometil-3-piridinilamina (180 mg, 1,1 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., para obtener benzamida **136** (268 mg, 54%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 249-252 °C; 1H RMN δ 10.69 (s, 1 H, CONH), 9.09 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.48 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H, H-4'), 8.23 (s ancho, 1 H, $NHSO_2$), 7.86-7.93 (m, 3 H, H-2, H-6, H-5'), 7.70 (ddd, J = 8.6, 2.2, 2.0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.55 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.11 (s ancho, 2 H, CH_2N), 1.28 [s, 9 H, $C(CH_3)_3$]; ^{13}C RMN δ 165.9, 155.3, 142.2, 141.7, 140.7 (q, J = 34.1 Hz), 138.8, 137.9, 132.4, 127.8 (2), 127.6, 127.5 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 121.8 (q, J = 273.0 Hz), 121.1 (q, J = 2.8 Hz), 45.7, 34.7, 30.7 (3); MS m/z 493.0 (MH^+ , 100%). Análisis calculado para $C_{24}H_{24}F_3N_3O_3S$: C, 58.65; H, 4.92; N, 8.55. Encontrado: C, 58.82; H, 4.94; N, 8.41%.

Ejemplo 119

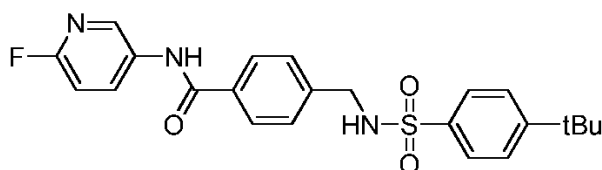
Preparación de *N*-[6-(Acetilamino)-3-piridinil]-4-(((4-*tert*-butilfenil)sulfonylamino)metil)benzamida (137).



Se añadió cloruro de oxalilo (132 μ L, 1,5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (350 mg, 1,0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 6-Acetil-3-piridinilamina (168 mg, 1,1 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (60-100%) de EtOAc/éter pet., para obtener benzamida **137** (290 mg, 60%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 240-243 °C; ^1H RMN δ 10.42 (s, 1 H, CONH), 10.27 (s, 1 H, CONH), 8.69 (t, J = 1.7 Hz, 1 H, H-2"), 8.18 (s ancho, 1 H, NH SO_2), 8.03-8.09 (m, 2 H, H-4", H-5"), 7.85 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70 (ddd, J = 8.6, 2.2, 2.0 Hz, 2 H, H-2', H-6'), 7.55 (ddd, J = 8.6, 2.2, 2.0 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.37 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.09 (s ancho, 2 H, CH $_2$ N), 2.09 (s, 3 H, CH $_3$), 1.29 [s, 9 H, C(CH $_3$) $_3$]; ^{13}C RMN δ 168.8, 165.1, 155.3, 147.9, 141.6, 140.0, 137.9, 133.0, 131.6, 130.0, 127.5 (2), 127.4 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 113.0, 45.8, 34.8, 30.6 (3), 23.8; MS m/z 481.8 (MH $^+$, 100%). Análisis calculado para C $_{25}$ H $_{28}$ N $_4$ O $_4$ S: C, 62.48; H, 5.87; N, 11.66. Encontrado: C, 62.51; H, 5.91; N, 11.88%.

Ejemplo 120

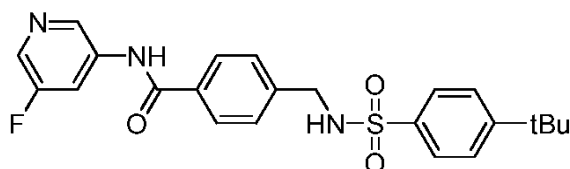
Preparación de 4-(((4-terc-Butilfenil)sulfonyl)amino)metil)-N-(6-fluoro-3-piridinil)benzamida (138).



Se añadió cloruro de oxalilo (132 μ L, 1,5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (350 mg, 1,0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 6-Fluoro-3-piridinilamina (124 mg, 1,1 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., para obtener benzamida **138** (253 mg, 57%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 254-257 °C; ^1H NMR δ 10.43 (s, 1 H, CONH), 8.57 (dd, J = 2.7, 1.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (ddd, J = 8.9, 7.4, 2.8 Hz, 1 H, H-4'), 8.19 (br s, 1 H, NH SO_2), 7.86 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.55 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.38 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.20 (dd, J = 8.9, 3.2 Hz, 1 H, H-5'), 4.09 (s ancho, 2 H, CH $_2$ N), 1.29 [s, 9 H, C(CH $_3$) $_3$]; ^{13}C RMN δ 165.3, 158.1 (d, J = 233.0 Hz), 155.3, 141.9, 138.9 (d, J = 15.6 Hz), 137.9, 134.1 (d, J = 4.5 Hz), 133.9 (d, J = 7.6 Hz), 132.7, 127.6 (2), 127.5 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 109.2 (d, J = 39.0 Hz), 47.8, 34.7, 30.8 (3); MS m/z 442.7 (MH $^+$, 100%). Análisis calculado para C $_{23}$ H $_{24}$ FN $_3$ O $_3$ S: C, 62.57; H, 5.48; N, 9.52. Encontrado: C, 62.64; H, 5.64; N, 9.56%.

Ejemplo 121

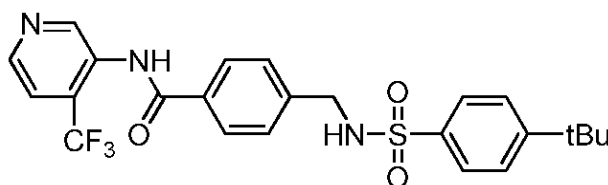
Preparación de 4-(((4-terc-Butilfenil)sulfonyl)amino)metil)-N-(5-fluoro-3-piridinil)benzamida (139).



Se añadió cloruro de oxalilo (132 μ L, 1,5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (350 mg, 1,0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 5-Fluoro-3-piridinilamina (124 mg, 1,1 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (50-70%) de EtOAc/éter pet., para obtener benzamida **139** (186 mg, 42%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 214-217 °C; ^1H RMN δ 10.58 (s, 1 H, CONH), 8.78 (t, J = 1.6 Hz, 1 H, H-2'), 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1 H, H-6'), 8.16-8.21 (m, 2 H, NHSO₂, H-4'), 7.87 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.55 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.40 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.10 (s ancho, 2 H, CH₂N), 1.28 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ^{13}C RMN δ 165.8, 158.6 (d, J = 253.0 Hz), 155.3, 142.1, 137.9 (d, J = 4.0 Hz), 137.0 (d, J = 6.2 Hz), 132.6, 132.0 (d, J = 22.6 Hz), 127.7 (2), 127.5 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 113.9 (d, J = 22.5 Hz), 45.7, 34.8, 30.7 (3); MS m/z 442.7 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₃H₂₄FN₃O₃S: C, 62.57; H, 5.48; N, 9.52. Encontrado: C, 62.48; H, 5.58; N, 9.52%.

Ejemplo 122

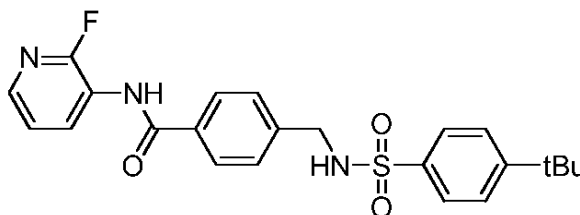
Preparación de 4-({[(4-*terc*-Butilfenil)sulfonyl]amino}metil)-*N*-[4-(trifluorometil)-3-piridinil]benzamida (**140**).



Se añadió cloruro de oxalilo (132 μ L, 1,5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (350 mg, 1,0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 4-Trifluorometil-3-piridinilamina (180 mg, 1,1 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **140** (265 mg, 53%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 121-123 °C; ^1H RMN δ 10.29 (s, 1 H, CONH), 8.78 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1 H, H-6'), 8.76 (s, 1 H, H-2'), 8.19 (t, J = 6.2 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.86 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.84 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, H-5'), 7.71 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.56 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.38 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.10 (s ancho, 2 H, CH₂N), 1.30 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ^{13}C RMN δ 166.3, 155.3, 152.0, 148.9, 142.1, 137.9, 133.7 (q, J = 31.2 Hz), 131.9, 130.9, 127.6 (2), 127.5 (2), 126.4 (2), 125.9 (2), 122.4 (d, J = 274.6 Hz), 120.2 (q, J = 4.4 Hz), 45.7, 34.8, 30.8 (3); MS m/z 492.8 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₄H₂₄F₃N₃O₃S·H₂O: C, 56.57; H, 5.14; N, 8.24. Encontrado: C, 56.76; H, 5.28; N, 8.30%.

Ejemplo 123

Preparación de 4-({[(4-*terc*-Butilfenil)sulfonyl]amino}metil)-*N*-(2-fluoro-3-piridinil)benzamida (**141**).

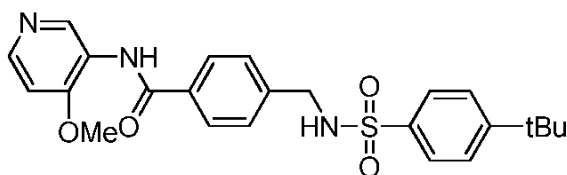


Se añadió cloruro de oxalilo (132 μ L, 1,5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (350 mg, 1,0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 2-Fluoro-3-piridinilamina (124 mg, 1,1 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un

gradiente (0-20%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **141** (276 mg, 62%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 198-200 °C; ^1H RMN δ 10.18 (s, 1 H, CONH), 8.21 (t, J = 6.2 Hz, 1 H, NH SO_2), 8.16 (ddd, J = 9.6, 7.8, 1.2 Hz, 1 H, H-4'), 8.07 (dt, J = 4.8, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 7.86 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.69 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.54 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.40 (ddd, J = 7.8, 4.8, 1.2 Hz, 1 H, H-5'), 7.37 (d ancho, J = 8.4 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.10 (s ancho, 2 H, CH $_2$ N), 1.29 [s, 9 H, C(CH $_3$) $_3$]; ^{13}C RMN δ 165.3, 156.3 (d, J = 237.5 Hz), 155.3, 143.2 (d, J = 14.3 Hz), 142.0, 137.9, 136.6 (d, J = 3.4 Hz), 132.1, 127.7 (2), 127.5 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 122.1 (d, J = 4.0 Hz), 121.2 (d, J = 27.6 Hz), 45.8, 34.7, 30.8 (3); MS m/z 442.6 (MH $^+$, 100%). Análisis calculado para C $_{23}$ H $_{24}$ FN $_3$ O $_3$ S: C, 62.57; H, 5.48; N, 9.52. Encontrado: C, 62.46; H, 5.27; N, 9.46%.

Ejemplo 124

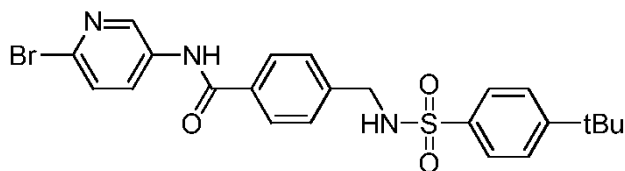
Preparación de 4-(((4-terc-Butilfenil)sulfonylamino)metil)-N-(4-metoxi-3-piridinil)benzamida (**142**).



Se añadió cloruro de oxalilo (132 μL , 1.5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (350 mg, 1.0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 4-Metoxi-3-piridinilamina [preparada mediante agitación de 4-metoxi-3-nitropiridina (202 mg, 1.32 mmol) con Pd/C (50 mg) en EtOH bajo H $_2$ (60 psi) durante 1 h, se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó] y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-20%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **142** (165 mg, 36%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 231-233 °C; ^1H RMN δ 9.28 (s, 1 H, CONH), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.20 (t, J = 6.2 Hz, 1 H, NH SO_2), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.67-7.73 (m, 3 H, H-6', H-2'', H-6''), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, H-5'), 4.08 (d, J = 6.2 Hz, 2 H, CH $_2$ N), 3.77 (s, 3 H, OCH $_3$), 1.28 [s, 9 H, C(CH $_3$) $_3$]; ^{13}C RMN δ 168.8, 163.9, 155.3, 142.0, 139.9, 137.9, 132.3, 128.6, 128.5, 126.9 (2), 126.9 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 112.5, 45.7, 43.9, 34.7, 30.7 (3); MS m/z 454.8 (MH $^+$, 100%). Análisis calculado para C $_{24}$ H $_{27}$ N $_3$ O $_4$ S $\cdot\frac{1}{2}$ CH $_3$ OH: C, 62.67; H, 6.23; N, 8.95. Encontrado: C, 62.65; H, 6.11; N, 9.17%.

Ejemplo 125

Preparación de N-(6-Bromo-3-piridinil)-4-(((4-terc-butilfenil)sulfonylamino)metil)benzamida (**143**).



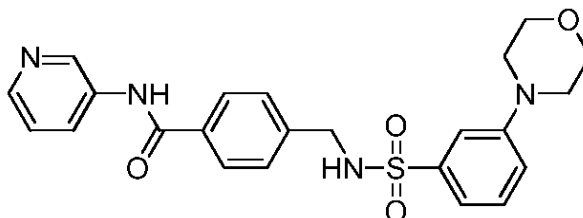
Se añadió cloruro de oxalilo (132 μL , 1.5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **124** (350 mg, 1.0 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (20 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 6-Bromo-3-piridinilamina (210 mg, 1.2 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-20%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **143** (351 mg, 69%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 242-244 °C; ^1H RMN δ 10.48 (s, 1 H, CONH), 8.78 (d, J = 2.8 Hz, 1 H, H-2''), 8.20 (t ancho, J = 6.0 Hz, 1 H, NH SO_2), 8.17 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1 H, H-4''), 7.86 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.69 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2', H-6'), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, H-5''), 7.54 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3', H-5'), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 2 H, CH $_2$ N), 1.28 [s, 9 H, C(CH $_3$) $_3$]; ^{13}C RMN δ 156.5, 155.3, 142.1, 142.0, 137.9, 135.8, 134.4, 132.6, 130.7, 127.8, 126.7 (2), 127.5 (2), 126.3 (2), 125.9 (2), 45.8, 34.8, 30.8 (3); MS m/z 502.5/504.5

(MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₃H₂₄BrN₃O₃S: C, 54.98; H, 4.81; N, 8.36. Encontrado: C, 55.05; H, 5.01; N, 8.28%.

Ejemplo 126

Preparación de 4-([3-(4-Morfolinil)fenil]sulfonylamino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (144).

5

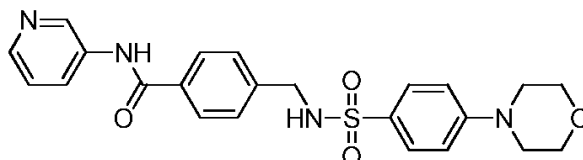


Una mezcla de fluoruro **29** (110 mg, 0.29 mmol) y morfolina (2 mL) en DMSO (1 mL) se agitó en un tubo sellado a 130 °C durante 72 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **144** (113 mg, 86%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 160-162 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, CONH), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.91 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.37-7.45 (m, 4 H, H-3, H-5, H-3'', H-5''), 7.13-7.26 (m 3 H, H-5', H-2'', H-4''), 4.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH₂N), 3.75 (dd ancho, *J* = 4.9, 4.7 Hz, 4 H, 2 X CH₂O), 3.15 (dd ancho, *J* = 4.9, 4.7 Hz, 4 H, 2 X CH₂N); ¹³C RMN δ 165.5, 151.2, 144.5, 142.0, 141.9, 141.4, 135.8, 133.0, 129.7 (2), 127.7 (2), 127.4 (2), 127.3, 123.5, 118.5, 116.5, 111.9, 65.9 (2), 47.8 (2), 45.8; MS *m/z* 453.6 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₃H₂₄N₄O₄S: C, 61.05; H, 5.35; N, 12.38. Encontrado: C, 61.12; H, 5.49; N, 12.21%.

Ejemplo 127

Preparación de 4-([4-(4-Morfolinil)fenil]sulfonylamino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (145).

20

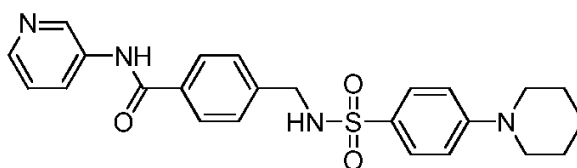


Una mezcla de fluoruro **52** (108 mg, 0.28 mmol) y morfolina (2 mL) en DMSO (1 mL) se agitó en un tubo sellado a 130 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **145** (110 mg, 87%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 206-208 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, CONH), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.90 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.61 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.9 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.36-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 7.02 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 4.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH₂N), 3.72 (dd ancho, *J* = 5.0, 4.8 Hz, 4 H, 2 X CH₂O), 3.25 (dd ancho, *J* = 5.0, 4.8 Hz, 4 H, 2 X CH₂N); ¹³C RMN δ 165.4, 153.2, 144.4, 141.9, 141.8, 135.7, 132.8, 128.8, 128.0 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 123.3, 113.4 (2), 65.7 (2), 49.6 (2), 45.6; MS *m/z* 453.6 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₃H₂₄N₄O₄S: C, 61.05; H, 5.35; N, 12.38. Encontrado: C, 61.11; H, 5.57; N, 12.49%.

Ejemplo 128

Preparación de 4-([4-(1-Piperidinil)fenil]sulfonylamino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (146).

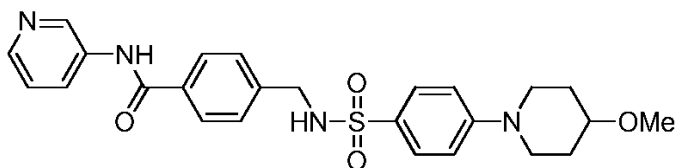
35



Una mezcla de fluoruro **52** (107 mg, 0,28 mmol) y piperidina (2 mL) en DMSO (1 mL) se agitó en un tubo sellado a 130 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **146** (97 mg, 77%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 220-223 °C; ^1H RMN δ 10.35 (s, 1 H, CONH), 8.93 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.86-7.91 (m, 3 H, H-2, H-6, NHSO₂), 7.55 (d ancho, J = 9.0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.36-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 6.96 (d ancho, J = 9.0 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 4.02 (d, J = 5.6 Hz, 2 H, CH₂N), 3.28-3.32 (m, 4 H, 2 X CH₂N), 1.56 (s ancho, 6 H, 3 X CH₂); ^{13}C RMN δ 165.4, 153.0, 144.4, 142.0, 141.8, 135.7, 132.7, 128.0, 127.5 (3), 127.3 (2), 127.2 (2), 127.1, 113.4 (2), 47.8 (2), 45.6, 24.6 (2), 23.7; MS m/z 451.7 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₄H₂₆N₄O₃S: C, 63.98; H, 5.82; N, 12.44. Encontrado: C, 63.76; H, 5.77; N, 12,62%.

Ejemplo 129

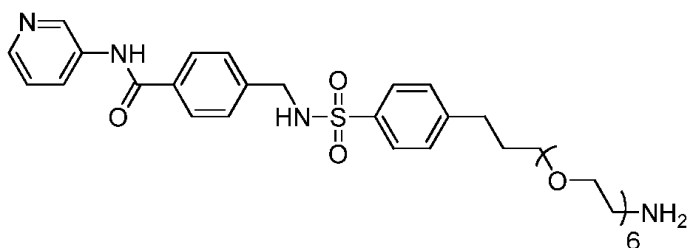
Preparación de 4-[[[4-(4-Metoxi-1-piperidinil)fenil]sulfonyl]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (147).



Una mezcla de fluoruro **52** (119 mg, 0,31 mmol) y 4-metoxipiperidina (0,75 g) en DMSO (2 mL) se agitó en un tubo sellado a 130 °C durante 16 h. La mezcla se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **147** (124 mg, 83%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 197-198 °C; ^1H RMN δ 10.35 (s, 1 H, CONH), 8.93 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.30 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.89 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.91 (s ancho, 1 H, NHSO₂), 7.56 (d ancho, J = 9.0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.35-7.42 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 7.00 (d ancho, J = 9.0 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 4.02 (s ancho, 2 H, CH₂N), 3.58-3.66 (m, 2 H, 2 X CHN), 3.34-3.40 (m, 1 H, OCH), 3.24 (s, 3 H OCH₃), 3.03-3.11 (m, 2 H, 2 X CHN), 1.84-1.92 (m, 2 H, 2 X CH), 1.42-1.52 (m, 2 H, 2 X CH); ^{13}C RMN δ 165.5, 152.7, 144.5, 142.1, 142.0, 135.8, 132.9, 128.2 (2), 127.7, 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 123.5, 113.7 (2), 75.0, 54.9, 45.8, 44.6 (2), 29.7 (2); MS m/z 481.6 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₅H₂₈N₄O₄S: C, 62.48; H, 5.87; N, 11.66. Encontrado: C, 62.18; H, 5.91; N, 11,61 %.

Ejemplo 130

Preparación de 4-[[[4-(21-Amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-1-il)fenil]sulfonyl]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (149).



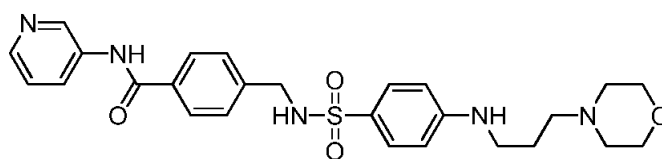
21-{4-[[[4-(3-Piridinilamino)carbonil]bencil]amino]sulfonyl]fenil}-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicos-1-ilcarbamato de terc-Butilo (148). Una mezcla de alquino **115** (743 mg, 0,95 mmol) y Pd/C al 10% (250 mg, 0,1

mmol) en EtOH absoluto (30 mL) se agitó a 20 °C bajo H₂ (60 psi) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con EtOH (100 mL), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (3-5%) de MeOH/DCM, para obtener el carbamato **148** (650 mg, 87%) en forma de un aceite de color amarillo claro: ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, CONH), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.17-8.20 (m, 2 H, NHSO₂, H-4'), 7.88 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.88 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.37-7.40 (m, 5 H, H-5', H-3, H-5, H-3", H-5"), 6.69 (s ancho, 1 H, NHCO₂), 4.08 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H, CH₂N), 3.45-3.52 (m, 20 H, CH₂O), 3.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 4 H, H-3"', H-20'''), 3.05 (q, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H-21'''), 2.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H-1'''), 1.77-1.84 (m, 2 H, H-2'''), 1.37 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; HRMS calculado para C₃₉H₅₆N₄O₁₁S (M⁺) *m/z* 789.3739; Encontrado 789.3723 (1.6 ppm).

4-[[[4-(21-Amino-4,7,10,13,16,19-hexaioxahenicos-1-il)fenil]sulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (149). Se añadió ácido Trifluoroacético (0.74 mL, 10 mmol) a una solución de carbamato **148** (313 mg, 0.4 mmol) en DCM anhidro (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó 20 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeOH/DCM al 8% que contenía 1% de NH₃ acuoso, para obtener la amina **149** (195 mg, 71%) en forma de un aceite incoloro: ¹H RMN δ 10.35 (s ancho, 1 H, CONH), 8.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.88 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.37-7.40 (m, 5 H, H-5', H-3, H-5, H-3", H-5"), 4.08 (s, 2 H, CH₂NHCO₂), 3.45-3.52 (m, 20 H, CH₂O), 3.37 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, H-3'''), 3.34 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H, H-20'''), 2.70 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H, H-1'''), 2.63 (t, *J* = 5.7 Hz, 2 H, H-21'''), 1.80 (tt, *J* = 6.4, 7.9 Hz, 2 H, H-2'''), NHSO₂ y NH₂ no observado; ¹³C RMN δ 165.4, 146.6, 144.4, 141.9, 141.7, 138.0, 135.7, 132.8, 128.9 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.2, 126.4 (2), 123.3, 72.2, 69.69 (2), 69.66 (4), 69.62 (2), 69.4, 69.3, 69.1, 45.6, 40.9, 31.3, 30.4; H RMS calculado para C₃₄H₄₈N₄O₉S (M⁺) *m/z* 689.3215; encontrado 389.3224 (-1.0 ppm).

Ejemplo 131

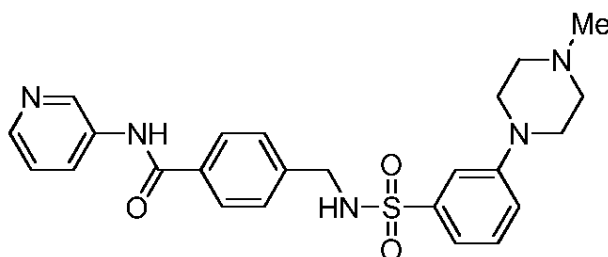
Preparación de 4-[[[4-{[3-(4-Morfolinil)propil]amino}fenil]sulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (150).



Una mezcla de fluoruro **52** (113 mg, 0.29 mmol) y 3-(4-morfolinil)propilamina (2.0 mL) en DMSO (1 mL) se agitó en un tubo sellado a 130 °C durante 16 h. La mezcla se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (5-10%) de MeOH/DCM seguido de 1% NH₃ acuoso/10% MeOH/DCM, para obtener benzamida **150** (135 mg, 91%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 181-183 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, CONH), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.90 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.75 (s ancho, 1 H, NHCO₂), 7.30 (d ancho, *J* = 8.8 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.36-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 6.62 (d ancho, *J* = 8.8 Hz, 2 H, H-3", H-5"), 6.48 (t ancho, *J* = 5.4 Hz, 1 H, NH), 3.98 (d ancho, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH₂N), 3.58 (t ancho, *J* = 4.6 Hz, 4 H, 2 X CH₂N), 3.10 (dt, *J* = 6.5, 5.4 Hz, 2 H, CH₂N), 2.30-2.38 (m, 6 H, CH₂H, 2 X CH₂O), 1.68 (p, *J* = 6.9 Hz, 2 H, 2 X CH₂); ¹³C RMN δ 165.5, 152.0, 144.5, 142.3, 142.0, 135.8, 132.9, 128.4 (2), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 125.2, 123.4 (2), 110.8, 66.2 (2), 55.9, 53.4 (2), 45.7, 40.5, 25.3; MS *m/z* 510.8 (MH⁺, 100%). El compuesto fue formulado como la sal HCl. Análisis calculado para C₂₆H₃₁N₅O₄S·HCl: C, 61.28; H, 6.13; N, 13.74. Encontrado: C, 61.27; H, 6.15; N, 13.84%.

Ejemplo 132

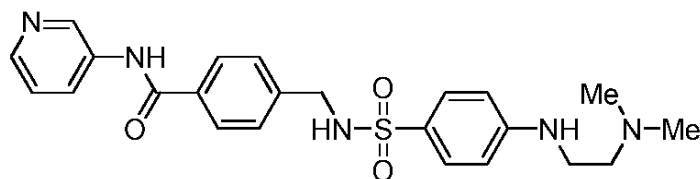
Preparación de 4-[[[3-(4-Metil-1-piperazinil)fenil]sulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (151).



Una mezcla de fluoruro **29** (110 mg, 0,29 mmol) y 4-metilpiperazina (2 mL) en DMSO (1 mL) se agitó en un tubo sellado a 130 °C durante 72 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (5-10%) de MeOH/DCM seguido de 1% NH₃ acuoso/10% MeOH/DCM, para obtener material de partida **29** (67 mg, 60%) y benzamida **151** (45 mg, 33%) en forma de polvo blanco: ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, CONH), 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.13 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.91 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.37-7.43 (m, 4 H, H-3, H-5, H-5', H-5''), 7.25 (t ancho, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H-2''), 7.16-7.21 (m, 2 H, H-4'', H-6''), 4.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂N), 3.15-3.3.20 (m, 6 H, 3 X CH₂N), 2.48-2.52 (m, 2 H, CH₂N), 2.20 (s, 3 H, NCH₃); ¹³C RMN δ 165.5, 151.0, 144.5, 142.0, 141.9, 141.4, 135.8, 133.0, 129.7, 127.7 (2), 127.4 (2), 127.3, 123.5, 118.7, 116.1, 112.1, 54.2 (2), 43.7 (2), 45.8, 45.4; MS *m/z* 466.7 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 133

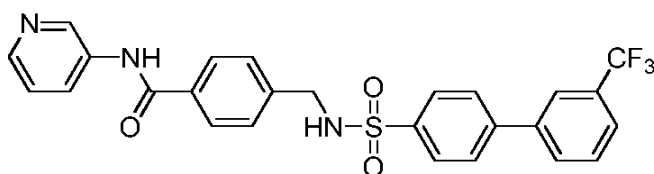
Preparación de 4-(((4-((2-(Dimetilamino)etil)amino)fenil)sulfonyl)amino)metil)-N-(3-piridinil)benzamida (152).



Una mezcla de fluoruro **52** (170 mg, 0,44 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (2,0 mL) en DMSO (1 mL) se agitó en un tubo sellado a 130 °C durante 40 h. La mezcla se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (5-10%) de MeOH/DCM seguido de 1% NH₃ acuoso/10% MeOH/DCM, para obtener benzamida **152** (171 mg, 86%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 166-168 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, CONH), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.90 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H, NHSO₂), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.35-7.43 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 6.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 6.28 (t ancho, *J* = 5.3 Hz, 1 H, NH), 3.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH₂N), 3.14 (dt, *J* = 6.5, 5.3 Hz, 2 H, CH₂N), 2.43 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH₂N), 2.18 [s, 6 H, N(CH₃)₂]; ¹³C RMN δ 165.4, 151.7, 144.5, 142.1, 141.9, 135.8, 132.8, 128.3 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.1, 125.3, 123.3 (2), 110.8, 57.4, 45.6, 45.1 (2), 40.3; MS *m/z* 454.7 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₃H₂₇N₅O₃S: C, 60.91; H, 6.00; N, 15.44. Encontrado: C, 60.93; H, 6.00; N, 15.54%.

Ejemplo 134

Preparación de N-(3-Piridinil)-4-(((3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl)amino)metil]benzamida (153).

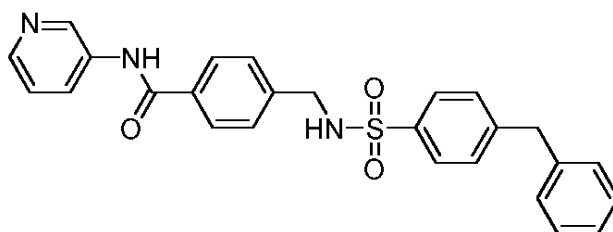


Se añadió PdCl₂(dppf) (25 mg, 0,03 mmol) a una solución desgasificada de yoduro **106** (150 mg, 0,3 mmol), ácido 3-trifluorometilborónico (75 mg, 0,39 mmol) y K₂CO₃ (415 mg, 3 mmol) en una mezcla de tolueno/etanol/H₂O/DMF

(5:3:2:2, 12 mL) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 20 °C, se dividió entre EtOAc (200 mL) y H₂O (50 mL), y se lavó con salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (3-5%) de MeOH/DCM, para obtener benzamida **153** (147 mg, 96%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/DCM) 227-229 °C; ¹H RMN δ 10.33 (s, 1 H, CONH), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2''), 8.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H, NHSO₂), 8.31 (dd, *J* = 1.4, 4.6 Hz, 1 H, H-6''), 8.16 (ddd, *J* = 1.6, 2.4, 8.3 Hz, 1 H, H-4''), 8.05-8.03 (m, 2 H, H-2'', H-4''), 7.95 (d ancho, *J* = 8.5 Hz, 2 H, H-2', H-6'), 7.89 (d ancho, *J* = 8.7 Hz, 4 H, H-2, H-6, H-3', H-5'), 7.79 (d ancho, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H-6''), 7.72 (t ancho, *J* = 8.0, 1 H, H-5''), 7.42 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.38 (dd, *J* = 4.7, 8.4 Hz, 1 H, H-5''), 4.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂NH); ¹³C RMN δ 165.4, 144.4, 142.1, 141.8, 141.5, 140.1, 139.5, 135.6, 132.9, 131.1, 130.0, 129.8 (q, *J* = 31.8 Hz), 127.7 (2), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.1 (2), 124.9 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.0 (q, *J* = 272.5 Hz), 123.4, (q, *J* = 3.9 Hz), 123.3, 45.7, 1 resonancia no observada; MS *m/z* 513.4 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₆H₂₀F₃N₃O₃S: C, 61.05; H, 3.94; N, 8.21. Encontrado: C, 61.13; H, 3.84; N, 8.22%.

Ejemplo 135

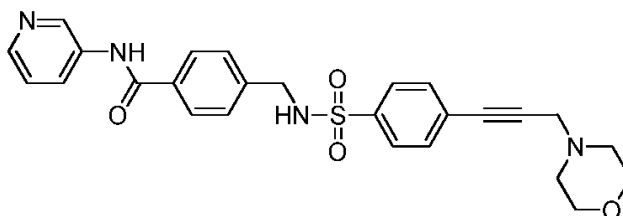
Preparación de 4-({[(4-Bencilfenil)sulfonyl]amino}metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida (**154**).



Se añadió PdCl₂(dppf) (25 mg, 0.03 mmol) a una solución desgasificada de yoduro **106** (150 mg, 0.3 mmol), 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (87 mg, 0.39 mmol) y K₂CO₃ (415 mg, 3 mmol) en una mezcla de tolueno/etanol/H₂O/DMF (5:3:2:2, 12 mL) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 20 °C, se dividió entre EtOAc (200 mL) y H₂O (50 mL), y se lavó con salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 30% EtOAc/éter pet., para obtener benzamida **154** (40 mg, 29%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 198-200 °C; ¹H RMN δ 10.36 (s, 1 H, CONH), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2''), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.17-8.20 (m, 2 H, NHSO₂, H-4'), 7.88 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.73 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.37-7.43 (m, 5 H, H-3, H-5, H-5', H-3'', H-5''), 7.28-7.32 (m, 2 H, H-3'', H-5''), 7.23-7.25 (m, 2 H, H-2'', 6''), 7.17-7.21 (m, 1 H, H-4''), 4.07 (s, 2 H, CH₂NH), 4.03 (s, 2 H, CH₂Ph); ¹³C RMN δ 165.4, 146.0, 144.4, 141.9, 141.7, 140.1, 138.3, 135.7, 132.9, 129.2 (2), 128.6 (2), 128.4 (2), 127.5 (2), 127.3 (2), 127.1, 126.6 (2), 126.1, 123.3, 45.6, 40.6; MS *m/z* 459.3 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₆H₂₃N₃O₃S: C, 68.25; H, 5.07; N, 9.18; Encontrado: C, 68.14; H, 4.98; N, 9.17%.

Ejemplo 136

Preparación de 4-({[4-[3-(4-Morfolinil)-1-propinil]fenil]sulfonyl]amino}metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida (**155**).

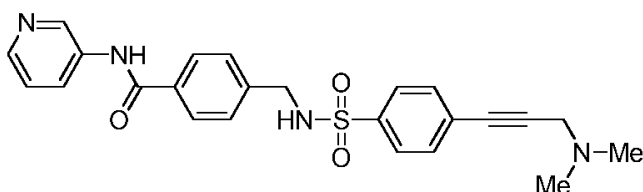


Se añadió MsCl (22 µL, 0.29 mmol) a una solución de alcohol **119** (100 mg, 0.24 mmol) y NEt₃ (67 µL, 0.48 mmol) en THF anhidro (10 mL) a -20 °C y la mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con H₂O (30 mL) y a continuación se lavó con salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. Se añadió morfolina (0.44 mL, 5.0 mmol) a una solución de mesilato crudo en THF anhidro (20 mL) y la solución se agitó a 50 °C durante 2 h. La solución se enfrió a 20 °C, se dividió entre EtOAc (200 mL) y una solución de NaHCO₃ saturada (50 mL), y la fracción orgánica se lavó con NaHCO₃ (50 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5% MeOH/DCM que contenía 0.5% de NH₃ acuoso, para obtener benzamida **155** (56 mg, 47%) en

forma de polvo blanco: pf (MeOH/DCM) 209-211 °C; ^1H RMN δ 10.36 (s, 1 H, CONH), 8.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-2'), 8.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H, NH SO_2), 8.31 (dd, $J = 1.3, 4.7$ Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, $J = 8.3, 2.4, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 7.90 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.78 (d ancho, $J = 8.5$ Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.62 (d ancho, $J = 8.5$ Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.37-7.41 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H, CH $_2$ NH), 3.61 (t, $J = 4.5$ Hz, 4 H, 2 3 CH $_2$ O), 3.54 (s, 2 H, CH $_2$ C $\equiv$ C), 2.51 (m, 4 H, 2 X CH $_2$ N); ^{13}C RMN δ 165.4, 144.4, 141.9, 141.5, 140.0, 135.7, 133.0, 131.9 (2), 127.6 (2), 127.3 (2), 127.2, 126.7 (2), 126.2, 123.3, 88.4, 83.7, 65.9 (2), 51.6 (2), 46.8, 45.6; MS m/z 492.4 (MH $^+$, 100%); Análisis calculado para C $_{26}$ H $_{26}$ N $_4$ O $_4$ S: C, 63.66; H, 5.34; N, 11.42; Encontrado: C, 63.65; H, 5.33; N, 11.37%.

Ejemplo 137

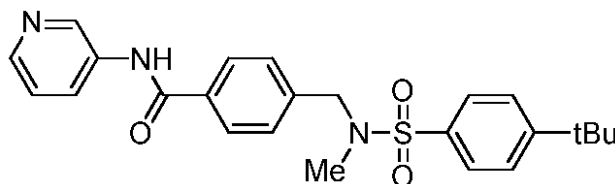
Preparación de 4-[[[4-[3-(Dimetilamino)-1-propinil]fenil]sulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (156).



Se añadió MsCl (41 μL , 0.53 mmol) a una solución de alcohol **119** (185 mg, 0.44 mmol) y Et $_3$ N (0.13 mL, 0.88 mmol) en THF anhidro (10 mL) a -20 °C y la mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h. La solución se diluyó entonces con EtOAc (100 mL), se lavó con H $_2$ O (30 mL) y a continuación con salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. Se añadió una solución de 2 M de dimetilamina en THF (2.2 mL, 4.4 mmol) a una solución de mesilato crudo en DMF anhidro (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La solución se enfrió a 20 °C, se dividió entre EtOAc (200 mL) y una solución de NaHCO $_3$ saturada (50 mL), y se lavó con NaHCO $_3$ (50 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5% MeOH/DCM que contenía 0.5% de NH $_3$ acuoso, para obtener benzamida **156** (93 mg, 47%) en forma de un sólido de color amarillo claro: pf (MeOH/DCM) 200-202 °C; ^1H RMN δ 10.35 (s, 1 H, CONH), 8.93 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-2'), 8.30-8.35 (m, 2 H, NH SO_2 , H-6'), 8.18 (ddd, $J = 8.3, 2.4, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 7.90 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.78 (d ancho, $J = 8.5$ Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.62 (d ancho, $J = 8.5$ Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.36-7.41 (m, 3 H, H-5', H-3, H-5), 4.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H, CH $_2$ NH), 3.48 (s, 2 H, CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$), 2.23 [s, 6 H, N(CH $_3$) $_2$]; ^{13}C RMN δ 165.4, 144.4, 141.9, 141.5, 139.9, 135.7, 133.0, 131.9 (2), 127.6 (2), 127.3 (2), 127.1, 126.7 (2), 126.4, 123.3, 88.6, 83.6, 47.5, 45.6, 43.6 (2); MS m/z 450.2 (MH $^+$, 100%). Análisis calculado para C $_{24}$ H $_{24}$ N $_4$ O $_3$ S: C, 64.27; H, 5.39; N, 12.49; Encontrado: C, 64.41; H, 5.38; N, 12.42%.

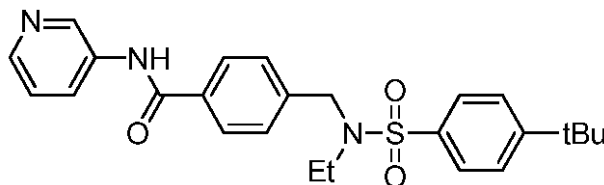
Ejemplo 138

Preparación de 4-[[[4-(terc-Butilfenil)sulfonil](metil)amino]metil]-N-(3-piridinil) benzamida (157).

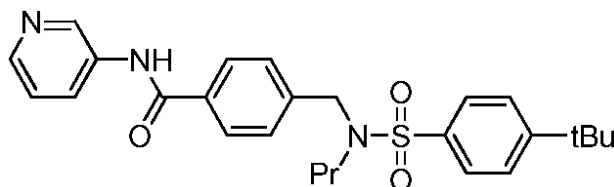


Se añadió MeI (8 μL , 0.12 mmol) a una suspensión agitada de benzamida **47** (50 mg, 0.12 mmol) y Cs $_2$ CO $_3$ (80 mg, 0.24 mmol) en DMF anhidro (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se dividió entre EtOAc (100 mL) y H $_2$ O (30 mL), y la fracción orgánica se lavó con salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5% MeOH/DCM, para obtener benzamida **157** (30 mg, 57%) en forma de polvo blanco. pf (MeOH/DCM) = 215-218 °C; ^1H RMN δ 10.41 (s, 1 H, CONH), 8.92 (d, $J = 2.3$, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, $J = 8.3, 2.5, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.79 (dt, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.68 (dt, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.39 (ddd, $J = 8.3, 4.6, 0.4$ Hz, 1 H, H-5'), 4.25 (s, 2 H, CH $_2$ N), 2.60 (s, 3 H, NCH $_3$), 1.34 [s, 9 H, C(CH $_3$) $_3$]; ^{13}C RMN δ 165.6, 156.1, 144.2, 141.6, 140.3, 135.9, 134.2, 133.6, 128.1 (2), 128.0 (2), 127.6, 127.1 (2), 126.3 (2), 123.6, 52.9, 34.9, 34.7, 30.8 (3); MS m/z 439.2 (MH $^+$, 100%); Análisis calculado para C $_{24}$ H $_{27}$ N $_3$ O $_3$ S: C, 65.88; H, 6.22; N, 9.60; Encontrado: C, 65.78; H, 6.31; N, 9.69%.

Ejemplo 139

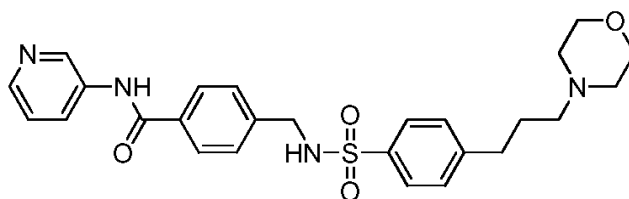
Preparación de 4-[[[(4-terc-Butilfenil)sulfonyl](etil)amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (158).

Se añadió yoduro de etilo (38 μ L, 0,47 mmol) a una suspensión agitada de benzamida **47** (200 mg, 0,47 mmol) y Cs_2CO_3 (308 mg, 0,94 mmol) en DMF anhidro (5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 24 h. La mezcla se dividió entre EtOAc (150 mL) y H_2O (50 mL), y la fracción orgánica se lavó con salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 30% EtOAc/éter pet. para obtener benzamida **158** (63 mg, 30%) en forma de un sólido blanco; pf (EtOAc/éter pet.) 163-165 °C; ^1H RMN δ 10.41 (s, 1 H, CONH), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.95 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.80 (dt, J = 8.6, 2.0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.65 (dt, J = 8.6, 1.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.49 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.39 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1 H, H-5'), 4.41 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{NETSO}_2$), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, CH_2CH_3), 1.33 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_2C_3); ^{13}C RMN δ 165.5, 155.7, 144.4, 141.9, 141.4, 136.4, 135.6, 133.3, 127.8 (2), 127.7 (2), 127.2, 126.7 (2), 126.1 (2), 123.3, 50.4, 43.0, 34.7, 30.7 (3), 13.6; MS m/z 453.3 (MH^+ , 100%). Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 66.49; H, 6.47; N, 9.31. Encontrado: C, 66.66; H, 6.67; N, 9,25%.

Ejemplo 140**Preparación de 4-[[[(4-terc-Butilfenil)sulfonyl](propil)amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (159).**

Se añadió yoduro de propilo (46 μ L, 0,47 mmol) a una suspensión agitada de benzamida **47** (200 mg, 0,47 mmol) y Cs_2CO_3 (308 mg, 0,94 mmol) en DMF anhidro (5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 24 h. La mezcla se dividió entre EtOAc (150 mL) y H_2O (50 mL), y la fracción orgánica se lavó con salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/éter pet. al 40% para obtener benzamida **159** (132 mg, 60%) en forma de un sólido blanco; pf (EtOAc/éter pet.) 177-179 °C; ^1H RMN δ 10.41 (s, 1 H, CONH), 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.94 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.79 (dt, J = 8.6, 1.9 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.64 (dt, J = 8.6, 1.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.48 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.39 (ddd, J = 8.3, 4.7, 0.4 Hz, 1H, H-5'), 4.39 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{NPrSO}_2$), 3.06 (t ancho, J = 7.5 Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.33-1.27 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.67 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C RMN δ 165.5, 155.7, 144.4, 141.9, 141.5, 136.2, 135.7, 133.3, 127.71 (2), 127.70 (2), 127.2, 126.7 (2), 126.1 (2), 123.4, 51.3, 50.5, 34.8, 30.7 (3), 21.3, 10.8; MS m/z 467.3 (MH^+ , 100%). Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 67.07; H, 6.71; N, 9.02. Encontrado: C, 66.78; H, 6.78; N, 8,93%.

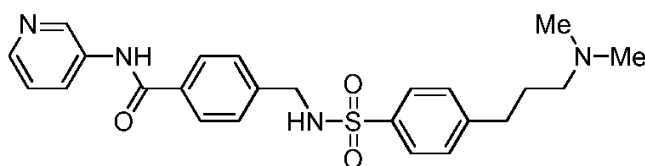
Ejemplo 141**Preparación de 4-[[[4-[3-(4-Morfolinil)propil]fenil]sulfonyl]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (160).**



Una mezcla de alquino **155** (190 mg, 0,39 mmol) y Pd/C al 10% (70 mg, 0,06 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a 20 °C bajo H₂ (60 psi) durante 4 h. La mezcla se filtró a través de Celite, la almohadilla se lavó con MeOH (100 mL), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 6% MeOH/DCM que contenía 0,5% de NH₃ acuoso, para obtener benzamida **160** (50 mg, 26%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/DCM) 170-171 °C; ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, CONH), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.20-8.16 (m, 2 H, NHSO₂, H-4'), 7.88 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.69 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.40-7.37 (m, 5 H, H-3, H-5, H-5', H-3", H-5"), 4.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂NHSO₂), 3.54 (t, *J* = 4.6 Hz, 4 H, H-2"', H-6'''), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-1'''), 2.31 (t, *J* = 4.3 Hz, 4 H, H-3''', H-5'''), 2.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, H-3'''), 1.73 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-2''); ¹³C RMN δ 165.5, 147.1, 144.5, 142.0, 141.8, 138.1, 135.8, 133.0, 129.0 (2), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 126.5 (2), 126.5, 66.2 (2), 57.4, 53.2 (2), 45.8, 32.6, 27.4; MS *m/z* 496.4 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₆H₃₀N₄O₄S: C, 63.14; H, 6.11; N, 11.33. Encontrado: C, 63.10; H, 6.19; N, 11,36%.

Ejemplo 142

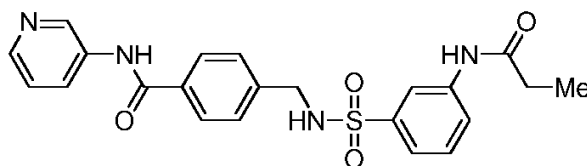
Preparación de 4-[[[4-[3-(Dimetilamino)propil]fenil]sulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (**161**).



Una mezcla de alquino **156** (250 mg, 0,56 mmol) y Pd/C al 10% (80 mg, 0,07 mmol) en MeOH (20 mL) a 20 °C bajo H₂ (60 psi) durante 4 h. La mezcla se filtró a través de Celite, la almohadilla se lavó con MeOH (100 mL), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 6% MeOH/DCM que contenía 0,5% de NH₃ acuoso, para obtener benzamida **161** (100 mg, 40%) en forma de polvo blanco: pf (MeOH/DCM) 169-170 °C; ¹H RMN δ 10.35 (s, 1 H, CONH), 8.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.16-8.20 (m, 2 H, NHSO₂, H-4'), 7.88 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.70 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.38-7.40 (m, 5 H, H-3, H-5, H-5', H-3", H-5"), 4.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH₂NHSO₂), 2.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-1'''), 2.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, H-3'''), 2.11 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 1.69 (q ancho, *J* = 7.3 Hz, 2 H, H-2''); ¹³C RMN δ 165.5, 147.1, 144.5, 142.0, 141.8, 138.1, 135.8, 133.0, 129.0 (2), 127.6 (2), 127.4 (2), 127.3, 126.5 (2), 123.4, 58.3, 45.7, 45.1 (2), 32.6, 28.5; MS *m/z* 454.3 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₄H₂₈N₄O₃S·H₂O: C, 61.26; H, 6.43; N, 11.91. Encontrado: C, 61.61; H, 6.17; N, 11,90%.

Ejemplo 143

Preparación de 4-[[[3-(Propionilamino)fenil]sulfonil]amino]metil]-N-(3-piridinil)benzamida (**162**).

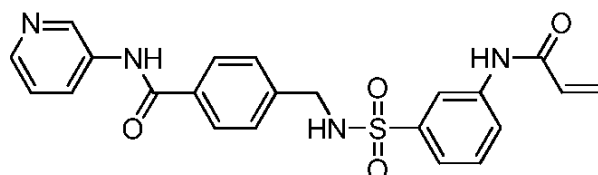


Se añadió cloruro de propionilo (25 µL, 0,29 mmol) gota a gota a una solución agitada de anilina **26*** (106 mg, 0,28 mmol) y iPr₂NEt₂ (54 µL, 0,31 mmol) en THF seco (10 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (30 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (10 mL) y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **162** (78 mg, 64%) en forma de polvo blanco: pf (EtOH/EtOAc) 215-218 °C; ¹H RMN δ 10.38 (s, 1 H, CONH), 10.17 (s, 1 H, CONH), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-

6'), 8.28 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H, NHSO_2), 8.16-8.21 (m, 2 H, H-4', H-2''), 7.91 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.77 (dt, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1 H, H-6''), 7.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H, H-5''), 7.47 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1 H, H-4''), 7.37-7.44 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 4.08 (s, 2 H, CH_2N), 2.35 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H, CH_2CO), 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH_3); ^{13}C RMN δ 172.4, 165.5, 144.5, 142.0, 141.9, 141.0, 139.9, 135.8, 133.0, 129.7, 127.7 (2), 127.4 (2), 127.3, 123.5, 122.3, 120.6, 116.7, 45.7, 29.5, 9.5; MS m/z 439.5 (MH^+ , 100%). Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 60.26; H, 5.06; N, 12.78. Encontrado: C, 59.97; H, 5.18; N, 12.39%.

Ejemplo 144

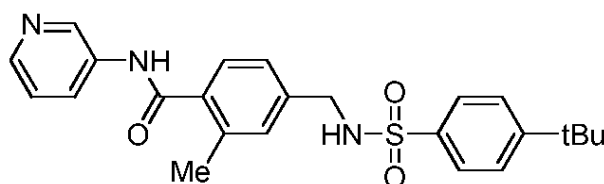
Preparación de 4-([3-(Acrililamino)fenil]sulfonil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida (163).



Se añadió cloruro de acrililo (50 μL , 0.62 mmol) gota a gota a una solución agitada de anilina **26** (225 mg, 0.59 mmol) y iPr_2NEt_2 (113 μL , 0.65 mmol) en THF seco (10 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (30 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (10 mL) y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, para obtener benzamida **163** (76 mg, 30%) en forma de polvo blanco: pf (EtOH/EtOAc) 178-180 °C.; ^1H RMN δ 10.44 (s, 1 H, CONH), 10.36 (s, 1 H, CONH), 8.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-2'), 8.25-8.33 (m, 3 H, NHSO_2 , H-6', H-2''), 8.18 (ddd, $J = 8.4, 2.3, 1.6$ Hz, 1 H, H-4'), 7.91 (d ancho, $J = 8.2$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.87 (dt, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1 H, H-6''), 7.50-7.58 (m, 2 H, H-4'', H-5''), 7.36-7.45 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 6.44 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$), 6.30 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$), 5.80 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1 H, $=\text{CH}$), 4.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H, CH_2N); ^{13}C RMN δ 165.5, 163.5, 144.5, 142.0, 141.8, 141.1, 139.6, 135.8, 133.0, 131.5, 129.8, 127.6 (2), 127.5, 127.4 (2), 127.3, 123.5, 122.7, 121.2, 117.1, 45.8; MS m/z 437.6 (MH^+ , 100%). Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 60.54; H, 4.62; N, 12.84. Encontrado: C, 60.27; H, 4.67; N, 12.70%.

Ejemplo 145

Preparación de 4-([4-(*tert*-Butilfenil)sulfonil]amino)metil]-2-metil-N-(3-piridinil)benzamida (167).



ácido 4-Ciano-2-metilbenzoico (164). Se añadió una solución de $n\text{BuLi}$ en THF (2.5 M, 2.24 mL, 5.6 mmol) gota a gota a una solución agitada de 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (1.0 g, 5.1 mmol) en THF seco (50 mL) a -78 °C y la solución se agitó a -78 °C durante 1 h. Una corriente de CO_2 seco se hizo borbotear a través de la solución durante 10 minutos y la mezcla se calentó a 20 °C. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se lavó con Et_2O (3 X 20 mL). La fase acuosa se acidificó a un pH 2 con HCl y se extrajo con CHCl_3 (3 X 50 mL) y la fracción orgánica se secó y el disolvente se evaporó para obtener ácido crudo **164** (0.67 g, 82%) en forma de polvo de color café: pf (CHCl_3) 193-195 °C; ^1H RMN δ 13.43 (s ancho, 1 H, CO_2H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, H-6), 7.82 (s ancho, 1 H, H-3), 7.77 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1 H, H-5), 2.53 (s, 3 H, CH_3).

4-Ciano-2-metil-N-(3-piridinil)benzamida (165). Se añadió cloruro de oxalilo (720 μL , 8.32 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **164** (670 mg, 4.16 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (25 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 3-Piridinilamina (430 mg, 4.60 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **165** (608 mg, 62%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 193-195 °C; ^1H RMN δ 10.70 (s, 1 H, CONH), 8.86 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-2'), 8.33 (dd, $J = 4.7, 1.5$

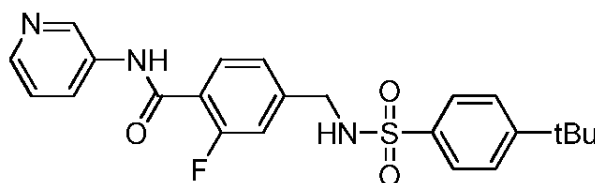
Hz, 1 H, H-6'), 8.16 (ddd, $J = 8.3, 2.4, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 7.85 (s ancho, 1 H, H-3), 7.81 (dd ancho, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1 H, H-5), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, H-6), 7.41 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1 H, H-5'), 2.42 (s, 3 H, CH₃); MS m/z 238.4 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₁₄H₁₁N₃O: C, 70.87; H, 4.67; N, 11.71. Encontrado: C, 70.68; H, 4.75; N, 17.52%.

4-(Aminometil)-2-metil-N-(3-piridinil)benzamida (166). Una mezcla de benzamida **165** (410 mg, 1.72 mmol) Pd/C al 10% (50 mg) y CHCl₃ (0.43 mL, 5.2 mmol) en EtOH (100 mL) se agito bajo H₂ (60 psi) a 20 °C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite, el Celite se lavó con EtOH (20 mL), y el disolvente se evaporó. El residuo se dividió entre una solución acuosa diluida de NH₃ (30 mL) y CHCl₃ (3 X 30 mL), y la fracción orgánica se secó y el disolvente se evaporó para obtener amina cruda **166** (338 mg, 81%) en forma de goma: ¹H RMN δ 10.43 (s, 1 H, CONH), 8.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-2'), 8.29 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.37 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H-4'), 7.45 (d ancho, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-6), 7.37 (ddd, $J = 8.3, 4.7, 0.5$ Hz, 1 H, H-5'), 7.24-7.28 (m, 2 H, H-3, H-5), 3.73 (s, 2 H, CH₂N), 2.38 (s, 3 H, CH₃), 2.05 (s, 2 H, NH₂); MS m/z 242.4 (MH⁺, 100%).

4-(((4-terc-Butilfenil)sulfonil)amino)metil)-2-metil-N-(3-piridinil)benzamida (167). Una mezcla de benzamida **166** (334 mg, 1.38 mmol) y cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo (354 mg, 1.52 mmol) en piridina seca (10 mL), se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en agua (40 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **167** (369 mg, 61%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 162-163 °C; ¹H RMN δ 10.43 (s, 1 H, CONH), 8.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-2'), 8.30 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.13-8.18 (m, 2 H, NHSO₂, H-4'), 7.73 (ddd, $J = 8.6, 2.2, 1.9$ Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.60 (d ancho, $J = 8.6, 2.2, 1.9$ Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, H-6), 7.37 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1 H, H-5'), 7.18 (d ancho, $J = 7.8$ Hz, 1 H, H-5), 7.12 (s ancho, 1 H, H-3), 4.08 (s, 2 H, CH₂N), 2.32 (s, 3 H, CH₃), 1.31 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ¹³C RMN δ 167.9, 155.2, 144.3, 141.2, 149.7, 137.9, 135.8, 135.4, 135.0, 129.6, 127.3, 126.4, 126.3 (2), 125.9 (2), 124.6, 123.5, 45.6, 34.7, 30.7 (3), 19.3; MS m/z 438.6 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₂₄H₂₇N₃O₃S: C, 65.88; H, 6.22; N, 9.60. Encontrado: C, 65.95; H, 6.40; N, 9.33%.

Ejemplo 146

Preparación de 4-(((4-terc-Butilfenil)sulfonil)amino)metil)-2-fluoro-N-(3-piridinil)benzamida (170).



4-Ciano-2-fluoro-N-(3-piridinil)benzamida (168). Se añadió cloruro de oxalilo (0.79 mL, 9.08 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (1.00 g, 6.06 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (40 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 3-Piridinilamina (0.627 g, 6.67 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **168** (1.36 g, 93%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 140-142 °C; ¹H RMN δ 10.86 (s, 1 H, CONH), 8.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-2'), 8.36 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.14 (ddd, $J = 8.3, 2.5, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 8.08 (dd, $J = 1.0, 1.1$ Hz, 1 H, H-3), 7.85-7.93 (m, 2 H, H-5, H-6), 7.42 (ddd, $J = 8.3, 4.7, 0.4$ Hz, 1 H, H-5'); MS m/z 242.3 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₁₃H₈FN₃O·½H₂O: C, 62.40; H, 3.63; N, 16.79. Encontrado: C, 62.53; H, 3.50; N, 16.92%.

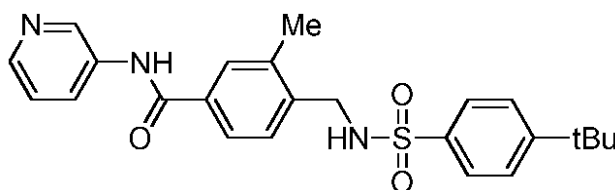
4-(Aminometil)-2-fluoro-N-(3-piridinil)benzamida (169). Una mezcla de benzamida **168** (163 mg, 0.68 mmol) y Pd/C al 10% (30 mg) y CHCl₃ (0.17 mL, 2.0 mmol) en EtOH (50 mL) se agitó bajo H₂ (60 psi) a 20 °C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite, el Celite se lavó con EtOH (20 mL), y el disolvente se evaporó. El residuo se dividió entre una solución acuosa diluida de NH₃ (30 mL) y CHCl₃ (3 X 30 mL), y la fracción orgánica se secó y el disolvente se evaporó para obtener amina cruda **169** (127 mg, 54%) en forma de polvo blanco: pf (CHCl₃) 90-91 °C; ¹H RMN δ 10.51 (s, 1 H, CONH), 8.86 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.16 (d ancho, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H-4'), 7.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-6), 7.39 (ddd, $J = 8.2, 4.7, 0.6$ Hz, 1 H, H-5'), 7.34 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, H-3), 7.28 (dt, $J = 7.8, 0.7$ Hz, 1 H, H-5), 3.78 (s, 2 H, CH₂N), 2.01 (s, 2 H, NH₂); MS m/z 246.4 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₁₃H₁₂FN₃O: C, 63.66; H, 4.93; N, 17.13. Encontrado: C, 63.54; H, 5.01; N, 17.01%.

4-(((4-terc-Butilfenil)sulfonil)amino)metil)-2-fluoro-N-(3-piridinil)benzamida (170). Una mezcla de benzamida **169** (116 mg, 0.34 mmol) y cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo (86 mg, 0.37 mmol) en piridina seca (10 mL), se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en agua (40 mL) durante 1 h. El

precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **170** (111 mg, 74%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 185-187 °C; ^1H RMN δ 10.52 (s, 1 H, CONH), 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.32 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.27 (s ancho, 1 H, NH SO_2), 8.13 (d ancho, J = 8.8 Hz, 1 H, H-4'), 7.70 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7.55-7.61 (m, 3 H, H-6, H-3'', H-5''), 7.39 (ddd, J = 8.3, 4.7, 0.4 Hz, 1 H, H-5'), 7.20 (dd ancho, J = 8.0, 1.3 Hz, 1 H, H-5), 7.15 (d ancho, J = 11.4 Hz, 1 H, H-3), 4.10 (s, 2 H, CH $_2$ N), 1.29 [s, 9 H, C(CH $_3$) $_3$]; ^{13}C RMN δ 162.9, 158.8 (d, J = 249.9 Hz), 155.4, 144.8, 143.7 (d, J = 7.7 Hz), 141.4, 137.8, 135.5, 129.8 (d, J = 2.7 Hz), 126.8, 126.3 (2), 126.0 (2), 123.6, 123.4, 122.7 (d, J = 14.5 Hz), 114.9 (d, J = 22.8 Hz), 45.2, 34.8, 30.7 (3); MS m/z 442.6 (MH $^+$, 100%). Análisis calculado para C $_{23}$ H $_{24}$ FN $_3$ O $_3$ S: C, 62.57; H, 5.48; N, 9.52. Encontrado: C, 62.56; H, 5.57; N, 9.46%.

Ejemplo 147

Preparación de 4-(((4-*tert*-Butilfenil)sulfonylamino)metil)-3-metil-*N*-(3-piridinil)benzamida (*).



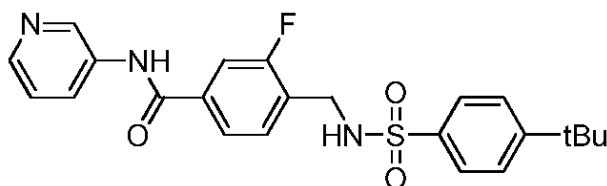
Ácido 4-Ciano-3-metilbenzoico (171). Se añadió una solución de nBuLi en THF (2.5 M, 4.49 mL, 11.2 mmol) gota a gota a una solución agitada de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (2.0 g, 10.2 mmol) en THF seco (100 mL) a -78 °C y la solución se agitó a -78 °C durante 1 h. Una corriente de CO $_2$ seco se hizo borbotear a través de la solución durante 10 minutos y la mezcla se calentó a 20 °C. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se lavó con Et $_2$ O (3 X 20 mL). La fase acuosa se acidificó a un pH 2 con cHCl y se extrajo con CHCl $_3$ (3 X 50 mL) y la fracción orgánica se secó y el disolvente se evaporó para obtener ácido crudo **171** (1.05 g, 64%) en forma de polvo de color café: pf (EtOAc) 215-217 °C; ^1H RMN δ 13.49 (s ancho, 1 H, CO $_2$ H), 7.99 (s ancho, 1 H, H-2), 7.91 (d ancho, J = 7.9 Hz, 1 H, H-5), 7.87 (d ancho, J = 8.0 Hz, 1 H, H-6), 2.55 (s, 3 H, CH $_3$).

4-Ciano-3-metil-*N*-(3-piridinil)benzamida (172). Se añadió cloruro de oxalilo (763 μL , 8.75 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido benzoico **171** (940 mg, 5.83 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (40 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 3-Piridinilamina (603 mg, 6.41 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **172** (1.43 g, 99%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 189-190 °C; ^1H RMN δ 10.64 (s, 1 H, CONH), 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.34 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.02 (s ancho, 1 H, H-2), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, H-5), 7.91 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H, H-6), 7.41 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1 H, H-5'), 2.59 (s, 3 H, CH $_3$); MS m/z 238.4 (MH $^+$, 100%). Análisis calculado para C $_{14}$ H $_{11}$ N $_3$ O: C, 70.87; H, 4.67; N, 11.71. Encontrado: C, 70.95; H, 4.67; N, 17.68.

4-(((4-*tert*-Butilfenil)sulfonylamino)metil)-3-metil-*N*-(3-piridinil)benzamida (173). Una mezcla de benzamida **172** (240 mg, 1.00 mmol) y Pd/C al 10% (50 mg) y cHCl (0.25 mL, 3.0 mmol) en EtOH (50 mL), se agitó bajo H $_2$ (60 psi) a 20 °C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite, el Celite se lavó con EtOH (20 mL), y el disolvente se evaporó. El residuo se dividió entre una solución acuosa diluida de NH $_3$ (30 mL) y CHCl $_3$ (3 X 30 mL), y la fracción orgánica se secó y el disolvente se evaporó para obtener amina cruda en forma de una goma que se utilizó directamente. Se agitó una mezcla de amina cruda (288 mg, 1.19 mmol) y cloruro de 4-*tert*-butilbencenosulfonyl (306 mg, 1.31 mmol) en piridina seca (10 mL) a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en agua (40 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **173** (44 mg, 10%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 203-205 °C; ^1H RMN δ 10.32 (s, 1 H, CONH), 8.91 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.30 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.17 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.06 (t, J = 6.2 Hz, 1 H, NH SO_2), 7.68-7.75 (m, 4 H, H-2, H-6, H-2'', H-6''), 7.57 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7.33-7.40 (m, 2 H, H-5, H-5'), 4.04 (d, J = 6.2 Hz, 2 H, CH $_2$ N), 2.30 (s, 3 H, CH $_3$), 1.30 [s, 9 H, C(CH $_3$) $_3$]; MS m/z 438.6 (MH $^+$, 100%).

Ejemplo 148

Preparación de 4-(((4-*tert*-Butilfenil)sulfonylamino)metil)-3-fluoro-*N*-(3-piridinil)benzamida (175).

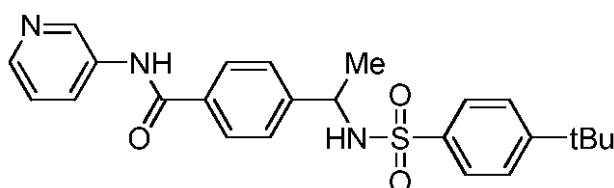


4-Ciano-3-fluoro-N-(3-piridinil)benzamida (174). Se añadió cloruro de oxalilo (0,79 mL, 9,08 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido 4-ciano-3-fluorobenzoico (1,00 g, 6,06 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (40 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 3-Piridinilamina (627 mg, 6,67 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **174** (1,19 g, 81%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 189-191 °C; ¹H RMN δ 10.71 (s, 1 H, CONH), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.36 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.13-8.20 (m, 2 H, H-5, H-4'), 8.06 (dd, *J* = 10.0, 1.4 Hz, 1 H, H-2), 7.97 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2 H, H-6), 7.43 (ddd, *J* = 8.3, 4.7, 0.7 Hz, 1 H, H-5'); MS *m/z* 242.3 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₁₃H₈FN₃O: C, 64.73; H, 3.34; N, 17.42. Encontrado: C, 64.51; H, 3.31; N, 17,05%.

4-(((4-*tert*-Butilfenil)sulfonyl)amino)metil)-3-fluoro-N-(3-piridinil)benzamida (175). Una mezcla de benzamida **174** (330 mg, 1,37 mmol) y Pd/C al 10% (30 mg) y CHCl₃ (0,34 mL, 4,1 mmol) en EtOH (30 mL) se agitó bajo H₂ (60 psi) a 20 °C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite, el Celite se lavó con EtOH (20 mL), y el disolvente se evaporó. El residuo se dividió entre una solución acuosa diluida de NH₃ (30 mL) y CHCl₃ (3 X 30 mL), y la fracción orgánica se secó y el disolvente se evaporó para obtener amina cruda que se utilizó directamente. Una mezcla de amina (106 mg, 0,43 mmol) y cloruro de 4-*tert*-butilbencenosulfonyl (111 mg, 0,48 mmol) en piridina seca (10 mL), se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en agua (40 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **175** (45 mg, 7%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 198-200 °C; ¹H NMR δ 10.40 (s, 1 H, CONH), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-2'), 8.33 (dd, *J* = 4.7, 1.2 Hz, 1 H, H-6'), 8.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H, NHSO₂), 8.15 (ddd, *J* = 8.4, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.71 (d ancho, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H-6), 7.63-7.68 (m, 3 H, H-5, H-2", H-6"), 7.52 (d ancho, *J* = 8.5 Hz, 2 H, H-3", H-5"), 7.46 (t ancho, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H-2), 7.40 (dd ancho, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1 H, H-5'), 4.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H, CH₂N), 1.27 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; MS *m/z* 442.6 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 149

Preparación de 4-(1-(((4-*tert*-Butilfenil)sulfonyl)amino)etil)-N-(3-piridinil)benzamida (177).



4-Acetil-N-(3-piridinil)benzamida (176). Se añadió cloruro de oxalilo (0,67 mL, 7,68 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido 4-acetilbenzoico (0,97 g, 5,12 mmol) y DMF (1 gota) en THF seco (40 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación a 66 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 20 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en piridina seca (10 mL). Se añadió 3-Piridinilamina (505 mg, 5,38 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en hielo/agua (50 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **176** (1,05 g, 85%) en forma de polvo blanco: pf (EtOAc) 169-171 °C; ¹H NMR δ 10.59 (s, 1 H, CONH), 8.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.34 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.20 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 8.07-8.13 (m, 4 H, H-2, H-3, H-5, H-6), 7.42 (ddd, *J* = 8.3, 4.7, 0.6 Hz, 1 H, H-5'), 2.26 (s, 3 H, COCH₃); MS *m/z* 241.3 (MH⁺, 100%). Análisis calculado para C₁₄H₁₂N₂O₂: C, 69.99; H, 5.03; N, 11.66. Encontrado: C, 69.69; H, 5.05; N, 11,72%.

4-(1-(((4-*tert*-Butilfenil)sulfonyl)amino)etil)-N-(3-piridinil)benzamida (177). Se añadió NaCNBH₃ (40 mg, 0,63 mmol) a una solución agitada de benzamida **176** (217 mg, 0,90 mmol) y NH₄OAc (0,70 g, 9,0 mmol) en MeOH seco (10 mL) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió entre una solución acuosa diluida de NH₃ (30 mL) y CHCl₃ (3 X 30 mL). La fracción orgánica combinada se secó y el disolvente se evaporó para obtener 4-(1-aminoetil)-N-(3-piridinil)benzamida cruda (210 mg, 98%) en forma de una espuma

blanca: ^1H RMN δ 10.34 (s, 1 H, CONH), 8.93 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-2'), 8.30 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, H-6'), 8.19 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.92 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.53 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.39 (ddd, J = 8.3, 4.7, 0.5 Hz, 1 H, H-5'), 4.07 (q, J = 6.6 Hz, 2 H, CHN), 1.27 (s, 3 H, CH₃). Una mezcla de amina (210 mg, 0.87 mmol) y cloruro de 4-*terc*-butilbencenosulfonilo (213 mg, 0.91 mmol) en piridina seca (10 mL) se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en agua (40 mL) durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, para obtener benzamida **177** (163 mg, 43 %) en forma de polvo blanco: ^1H RMN δ 10.34 (s, 1 H, CONH), 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, NH₂SO₂), 8.15 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.74 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.51 (ddd, J = 8.5, 2.1, 1.8 Hz, 2 H, H-2", H-6"), 7.36-7.41 (m, 3 H, H-5', H-3", H-5"), 7.28 (d ancho, J = 8.3 Hz, 2 H, H-3, H-5), 4.39-4.49 (m, 2 H, CH₂N), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.27 [s, 9 H, C(CH₃)₃]; ^{13}C RMN δ 165.3, 155.8, 146.9, 144.4, 141.9, 138.2, 135.7, 132.4, 127.3 (2), 127.2, 126.1 (2), 126.0 (2), 125.4 (2), 123.4, 52.6, 34.5, 30.6 (3), 23.4; MS m/z 438.6 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 150

- 15 Utilizando procedimientos similares a los descritos en la presente patente, pueden prepararse y someterse a ensayo los siguientes compuestos:

4-((4-(*terc*-butil)fenilsulfonamido)metil)-3-nitro-N-(piridin-3-il)benzamida;

(S)-4-(1-(4-(*terc*-butil)fenilsulfonamido)etil)-N-(piridin-3-il)benzamida y (R)-4-(1-(4-(*terc*-butil)fenilsulfonamido)etil)-N-(piridin-3-il)benzamida y mezclas de los mismos;

- 20 4-(N-fenilsulfamoilmetil)-N-(piridin-3-il)benzamida; 4-((N-(4-fluorofenil)sulfamoil)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida; 4-((N-(4-*terc*-butilfenil)sulfamoil)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida; 4-((N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)sulfamoil)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida.)

Ejemplo 151

Métodos biológicos

- 25 **Cultivo celular.** RCC4 parentales y RCC4 on VHL-reintroducido (RCC4/VHL), SN12C y SN12C-CSCG-VHL ARNhc se mantuvieron en DMEM complementado con FCS al 10%.

- 30 **Ensayos de IC₅₀.** Los valores del IC₅₀ para los compuestos se determinaron mediante ensayo con XTT. Para ensayos con ión híbrido 2,3-bis[2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil]-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT), se colocaron cinco mil células en placas de 96 pocillos. El siguiente día, se añadió el vehículo o fármaco a cada pocillo y se incubó durante cuatro días. Se aspiraron los medios y se añadió un medio libre de rojo fenol con 0,3 mg/mL de XTT y 2,65 ug/mL de sulfato de metilo de N-metil dibenzopirazina. Esto se incubó a 37 °C durante 1-2 horas y se tomó la lectura de la absorbancia en 450 nm. Los valores del IC₅₀ para cada compuesto se calcularon utilizando interpolación lineal.

- 35 **Ensayo clonogénico.** Se colocaron en placas trescientas células en placas de cultivo de tejidos de 60-mm en DMEM. Al día siguiente, las células se trataron con el vehículo o fármaco y se incubaron nuevamente durante un periodo adicional de 10 días. Después de 10 días, el medio se retiró y las colonias se fijaron y se colorearon en etanol al 95% y violeta cristal al 0,1% durante 15 minutos. El colorante se retiró y las placas se lavaron en agua desionizada. Las colonias fueron cuantificadas. Todas las condiciones se midieron por triplicado y todos los experimentos se realizaron por triplicado.

- 40 **Captación de glucosa.** Cien mil células se colocaron en placas de 96 pocillos. El siguiente día, las células se trataron con el vehículo o el fármaco y se incubaron durante el tiempo indicado. Las células se lavaron dos veces en solución tampón de fosfatos y se añadió medio bajo en glucosa durante 30 minutos. Las células se incubaron entonces con 0,5 microCi de -2-desoxiglucosa tritiada y se incubaron durante una hora a 37 °C. Las células se lavaron dos veces en PBS y a continuación se lisaron en 0,2 N de NaOH y 0,2% de SDS. Los lisados se transfirieron a tubos con fluido de centelleo y se cuantificaron mediante contador de centelleo.

- 45 **Experimentos in vivo.** Se inyectaron cinco millones de células en los costados de ratones nu/nu (machos de 4-6 semanas de edad) y se dejaron crecer hasta aproximadamente 50 mm³. Se inyectó a los ratones diariamente por vía intra-peritoneal para administrar o bien el vehículo o el fármaco. Los tumores se midieron un día sí y otro no, y se calculó el volumen como 0,5 de longitud por el ancho al cuadrado.

- 50 Los valores del IC₅₀ y las relaciones de selectividad para ciertos compuestos a modo de ejemplo se describen a continuación. La designación A refleja un IC₅₀ de <1 µM; B refleja un IC₅₀ que se encuentra en un rango de 1 a 20

μM ; y C es un IC_{50} de $> 20 \mu\text{M}$. La designación "a" refleja una relación de RCC4/RCC-VHL+ en un rango de 1 a 10; "b" refleja de 10 a 100; "c" refleja una relación de > 100 , y "nd" representa "no determinado"

Tabla 1

Ejemplo	IC_{50} RCC4 μM	Relación (RCC4:RCC/VHL)
Ejemplo 1	C	nd
Ejemplo 2	B	a
Ejemplo 3	C	nd
Ejemplo 4	C	nd
Ejemplo 5	C	nd
Ejemplo 6	C	nd
Ejemplo 7	C	nd
Ejemplo 8	C	nd
Ejemplo 9	C	nd
Ejemplo 10	B	a
Ejemplo 11	B	a
Ejemplo 12	B	a
Ejemplo 13	B	a
Ejemplo 14	C	nd
Ejemplo 15	C	nd
Ejemplo 16	C	a
Ejemplo 17	B	b
Ejemplo 18	B	b
Ejemplo 19	A	b
Ejemplo 20	A	b
Ejemplo 21	A	b
Ejemplo 22	A	b
Ejemplo 23	A	b
Ejemplo 24	B	a
Ejemplo 25	B	b
Ejemplo 26	B	b
Ejemplo 27	A	b
Ejemplo 28	A	c
Ejemplo 29	B	b
Ejemplo 30	A	c
Ejemplo 31	B	b
Ejemplo 32	B	b
Ejemplo 33	B	b
Ejemplo 34	A	b
Ejemplo 35	B	b

(Tabla 1: continuación)

Ejemplo	IC₅₀ RCC4 μM	Relación (RCC4:RCC/VHL)
Ejemplo 36	B	b
Ejemplo 37	A	b
Ejemplo 38	A	c
Ejemplo 39	nd	nd
Ejemplo 40	nd	nd
Ejemplo 41	C	nd
Ejemplo 42	B	a
Ejemplo 43	B	a
Ejemplo 44	B	b
Ejemplo 45	B	b
Ejemplo 46	B	b
Ejemplo 47	C	nd
Ejemplo 48	A	b
Ejemplo 49	B	a
Ejemplo 50	B	a
Ejemplo 51	C	nd
Ejemplo 52	B	b
Ejemplo 53	B	a
Ejemplo 54	B	b
Ejemplo 55	A	b
Ejemplo 56	B	b
Ejemplo 57	A	b
Ejemplo 58	B	a
Ejemplo 59	B	b
Ejemplo 60	A	b
Ejemplo 61	A	c
Ejemplo 62	A	c
Ejemplo 63	A	b
Ejemplo 64	B	a
Ejemplo 65	A	c
Ejemplo 66	A	c
Ejemplo 67	A	c
Ejemplo 68	C	nd
Ejemplo 69	A	b
Ejemplo 70	B	b
Ejemplo 71	nd	nd

(Tabla 1: continuación)

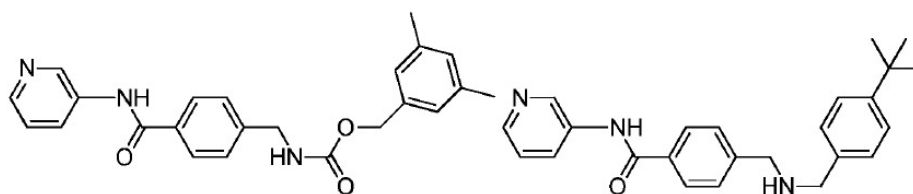
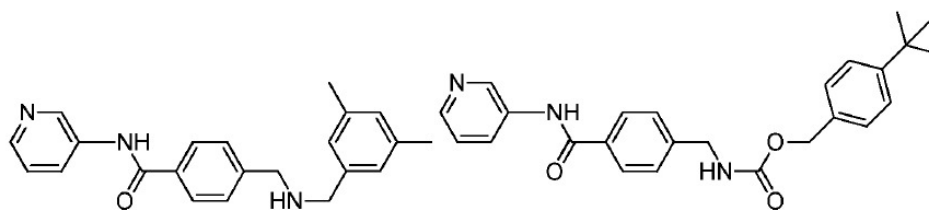
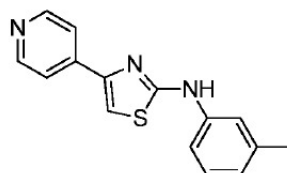
Ejemplo	IC₅₀ RCC4 μM	Relación (RCC4:RCC/VHL)
Ejemplo 72	B	b
Ejemplo 73	A	c
Ejemplo 74	A	c
Ejemplo 75	A	c
Ejemplo 76	A	c
Ejemplo 77	A	b
Ejemplo 78	A	c
Ejemplo 79	A	b
Ejemplo 80	A	c
Ejemplo 81	A	b
Ejemplo 82	A	c
Ejemplo 83	A	c
Ejemplo 84	A	c
Ejemplo 85	A	c
Ejemplo 86	C	nd
Ejemplo 87	C	nd
Ejemplo 88	C	nd
Ejemplo 89	B	a
Ejemplo 90	B	a
Ejemplo 91	C	nd
Ejemplo 92	C	nd
Ejemplo 93	C	nd
Ejemplo 94	B	a
Ejemplo 95	B	b
Ejemplo 96	C	ND
Ejemplo 97	C	ND
Ejemplo 98	B	a
Ejemplo 99	C	ND
Ejemplo 100	B	a
Ejemplo 101	B	ND
Ejemplo 102	C	a
Ejemplo 103	C	nd
Ejemplo 104	A	c
Ejemplo 105	C	nd
Ejemplo 106	C	nd

(Tabla 1: continuación)

Ejemplo	IC₅₀ RCC4 μM	Relación (RCC4:RCC/VHL)
Ejemplo 107	C	nd
Ejemplo 108	C	nd
Ejemplo 109	C	nd
Ejemplo 110	C	nd
Ejemplo 111	C	nd
Ejemplo 112	C	a
Ejemplo 113	C	a
Ejemplo 114	C	nd
Ejemplo 115	C	nd
Ejemplo 116	C	nd
Ejemplo 117	C	a
Ejemplo 118	C	nd
Ejemplo 119	C	nd
Ejemplo 120	C	nd
Ejemplo 121	C	nd
Ejemplo 122	B	a
Ejemplo 123	B	a
Ejemplo 124	C	nd
Ejemplo 125	C	nd
Ejemplo 126	B	b
Ejemplo 127	A	b
Ejemplo 128	A	c
Ejemplo 129	A	c
Ejemplo 130	B	a
Ejemplo 131	A	b
Ejemplo 132	A	b
Ejemplo 133	A	c
Ejemplo 134	C	nd
Ejemplo 135	A	b
Ejemplo 136	A	b
Ejemplo 137	A	b
Ejemplo 138	B	a
Ejemplo 139	C	a
Ejemplo 140	C	nd
Ejemplo 141	A	c

(Tabla 1: continuación)

Ejemplo	IC ₅₀ RCC4 μ M	Relación (RCC4:RCC/VHL)
142	A	b
143	nd	nd
144	nd	nd
145	nd	nd
146	nd	nd
147	nd	nd
148	nd	nd
149	nd	nd
Compuesto A	C	a
Compuesto B	B	a
Compuesto C	C	nd
Compuesto D	C	nd
Compuesto E	B	b

**Compuesto A****Compuesto B****Compuesto C****Compuesto D****Compuesto E**

5

Ejemplo 152 – Establecimiento como diana con aproximación de letalidad sintética del Metabolismo de la Glucosa en el carcinoma renal

Métodos

Cultivo celular y reactivos. Todas las células se cultivaron en DMEM + FCS al 10%. ACHN y ACHN shVHL fueron un amable obsequio de George V. Thomas (UCLA). Los clones que sobreexpresan HIF se describieron anteriormente. La transfección de oligos de ARN se realizaron con DharmaFECT Reactivo 1 (Dharmacon), según las indicaciones del fabricante. Se adquirieron unos pool ON-TARGETplus SMART contra HIF-1 β /ARNT de Dharmacon. Se detectó Glut1 con el anticuerpo anti-GLUT1 procedente de NeoMarkers/LabVision/Fisher. Tanto los niveles de Piruvato/lactato como la actividad hexoquinasa se midieron mediante ensayo fluorométrico (BioVision y Sigma-Aldrich, respectivamente). Los niveles de ATP se midieron mediante ensayo de bioluminiscencia (kit de determinación de ATP de Molecular Probes/Invitrogen). Las actividades quinasa in vitro se llevaron a cabo con Millipore KinaseProfiler. El medio de afinidad activada Affi-Gel 10 (BioRad) se acopló a análogos para generar conectores de afinidad inmovilizada.

Ensayos de viabilidad celular. Para ensayos con 2,3-bis[2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil]-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT), se colocaron cinco mil células en placas de 96 pocillos. Al día siguiente, se añadió el vehículo (DMSO) o el fármaco mediante dilución en serie. Cuatro días más tarde, se aspiraron los medios, se añadió una solución de XTT (0,3 mg/ml de XTT (Sigma), 2,65 mg/ml de sulfato de metilo de N-metil dibenzopirazina (Sigma) en medio libre de rojo fenol), y las placas se incubaron a 37°C durante 1-2 horas. El metabolismo de XTT se cuantificó midiendo la absorbancia a 450 nm. Los IC₅₀ se calcularon utilizando interpolación lineal. Para los ensayos de supervivencia clonogénicos, se colocaron trescientas células en placas por placas de cultivo de tejidos de 60 mm. Se dejó que las células se fijaran durante la noche y a continuación se trataron con el vehículo o el fármaco durante 14 días. Las colonias se fijaron y se colorearon con violeta cristal (0,1% de violeta cristal en 95% de etanol). Todas las condiciones se midieron por triplicado y cada experimento se realizó por duplicado o triplicado. Para determinar la existencia de necrosis, se trataron las células con el fármaco durante un punto de tiempo determinado. Los medios y las células se recogieron, se centrifugaron y se resuspendieron en azul de tripano al 0,4% (Invitrogen). Se contaron las células vivas y muertas en un hematocitómetro.

Captación de glucosa. Se colocaron en placas cien mil células por pocillo en una placa de seis pocillos. El día siguiente, las células se trataron con la concentración indicada del fármaco y se incubaron durante el tiempo indicado. Las células se lavaron dos veces a continuación con tampón de fosfatos, se incluyeron en medio bajo en glucosa durante 30 minutos, y se añadió ³H-2-desoxiglucosa (0,5 μ Ci) en 1 ml de medio sin glucosa durante un periodo adicional de una hora. Las células se lavaron dos veces en PBS y se lisaron (0,2 N NaOH y 0,2% dodecilsulfato sódico). La captación de glucosa se cuantificó con un contador de centelleo.

Consumo de oxígeno. A continuación del tratamiento con el vehículo o el fármaco, las células se tripsinizaron, se suspendieron a razón de 5 millones de células por ml en DMEM + FCS al 10%, y se midió el consumo de oxígeno en un volumen de 0,5 ml utilizando una unidad de electrodo Oxytherm (Hansatech).

RT-PCR en tiempo real cuantitativa. El ARN total se extrajo de las células (TRIzol, Invitrogen) siguiendo las indicaciones del fabricante. El ARN total (1,5 μ g) se transcribió de manera inversa con hexámeros aleatorios y MMLV-RT. Se realizaron reacciones de PCR en Power SYBR Green por triplicado para cada muestra y se analizaron utilizando el sistema de detección de secuencias ABI Prism 7900HT. Los datos se normalizaron con respecto a niveles de TBP.

Estudios in vivo e Inmunohistoquímica. Todos los experimentos fueron aprobados por el "Stanford's Administrative Panel on Laboratory Animal Care" (Panel administrativo de Standford sobre el cuidado de animales de Laboratorio) (APLAC), y de acuerdo con directrices tanto institucionales como nacionales. Se implantaron cinco millones de células por vía subcutánea en los costados de ratones desnudos (de 4-6 semanas de edad) (laboratorios Charles River). Los tumores se midieron con calibres. Se calculó el volumen mediante la siguiente fórmula: ancho² x 0,5 de longitud. Una vez que los tumores alcanzaron un tamaño medio de >20 mm³, los ratones se colocaron aleatoriamente en grupos con vehículo (DMSO diluido en 16% de cremafor EL/PBS) o tratados. Los ratones se trataron con el compuesto **85** (11,6 mg/kg durante los primeros 3 días, seguido de 7,8 mg/kg durante los 7-9 días). Se cortaron secciones de cinco micras para la inmunohistoquímica. Las secciones se sometieron a contratinción con hematoxilina y eosina. Para la imagen de tomografía por emisión de positrones con 2-[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-glucosa, los ratones portadores de los tumores se dejaron en ayunas durante la noche. Al día siguiente, los ratones se anestesiaron con 2% de isoflurano y se inyectaron por vía intraperitoneal con 250 mCi de FDG. Se tomaron imágenes de los ratones durante 10 minutos una hora después de la inyección, utilizando un sistema Rodent R4 microPET system (Concorde Microsystems). Los datos se reconstruyeron en volúmenes tridimensionales utilizando un algoritmo de maximización de la expectación de subconjuntos ordenados y se calibraron en unidades del porcentaje de la dosis inyectada por gramo.

Análisis estadísticos. La prueba t de Student se utilizó para determinar la significancia. Todas las barras de error representan el error estándar de la media.

Cebadores

Glut1/SLC2A1:

Directo: 5'-GGCCAAGAGTGTGCTAAAGAA-3'

Inverso: 5'-ACAGCGTTGATGCCAGACAG-3'

Glut2/SLC2A2 :

Directo: 5'-GTCACTGGGACCCTGGTTTTTC-3'

5 Inverso: 5'-AGTTGTTGATAGCTTTTCGGTCA-3'

HK1:

Directo: 5'-TGGCCTATTACTTCACGGAGC-3'

Inverso: 5'-GGAATGGACCTTACGAATGTTGG-3'

H K2:

10 Directo: 5'-TTTGACCACATTGCCGAATGC-3'

Inverso: 5'-GGTCCATGAGACCAGGAAACT-3'

PAI-1/Serpina1:

Directo: 5'-CATCCCCATCCTACGTGG-3'

Inverso: 5'-CCCCATAGGGTGAGAAAACCA-3'

15 PDK:

Directo: 5'-CTGTGATACGGATCAGAAACCG-3'

Inverso: 5'-TCCACCAAACAATAAAGAGTGCT-3'

PGK:

Directo: 5'-CCTGGGCGGAGCTAAAGTTG-3'

20 Inverso: 5'-TCTCAGCTTTGGACATTAGGTCT-3'

VEGF:

Directo: 5'-CAACATCACCATGCAGATTATGC-3'

Inverso: 5'-CCCACAGGGATTTTCTTGTCTT-3'

Resultados

25 Para descubrir clases de fármacos que fijarían selectivamente como diana el RCC, se realizó un cribado con aproximadamente 64.000 compuestos para identificar pequeñas moléculas que funcionan de manera letal sintética ante la pérdida de *VHL*. Se emplearon múltiples líneas celulares del RCC, con mutaciones del *VHL* de origen natural y, como control negativo, sus homólogos coincidentes con el *VHL* de tipo silvestre re-introducido. Estas líneas

30 celulares coincidentes, modificadas genéticamente para expresar de manera estable la proteína amarilla fluorescente aumentada, fueron tratadas con una colección de moléculas pequeñas en una concentración de 10-20 µM for four days. La fluorescencia se midió en el día cuatri como un marcador sustituto para la viabilidad y el crecimiento. A partir de este ensayo celular basado en fluorescencia, dos tipos de fármacos mostraron toxicidad para las células que habían perdido el *VHL*, pero eran relativamente no tóxicos para las células con *VHL* funcional. Aquí se caracteriza la citotoxicidad selectiva de un segundo tipo, que incluye el compuesto **27** y el compuesto **47** (es

35 decir, 4-((4-(tertbutil)fenilsulfonamido)metil)-N-(piridin-3-il)benzamida), miembros de una familia de 4-(fenilsulfonamido)-N-(piridin-3-il)benzamidas (PPBs). Tanto ensayos metabólicos a corto plazo como ensayos de supervivencia a largo plazo se utilizaron para validar el cribado primario (Fig. 2A y 2B). La actividad metabólica se midió mediante 2,3-bis[2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil]-2H-tetrazolim-5-carboxanilida (XTT) después de cuatro días de

tratamiento con el compuesto **27** y el compuesto **47**. Se observó una reducción en el número de células RCC4 que habían perdido el VHL en comparación con sus homólogos de tipo silvestre (RCC4/VHL), de una forma dependiente de la concentración (Fig. 2A). La supervivencia clonogénica confirmó que estas PPB fueron específicamente tóxicos para células RCC4, mientras que las células RCC4/VHL se vieron relativamente no afectadas (Fig. 1B, 1C, y 7A). Aproximadamente el 80% de las células RCC4 tratadas con el compuesto **47** fueron destruidas a continuación del tratamiento, mientras que las células RCC4 tratadas bajo las mismas condiciones fueron capaces de recuperarse en gran medida (Fig. 2D). Para corroborar la dependencia del VHL de la resistencia a PPB, examinamos una línea celular, ACHN, que habitualmente mantiene el VHL funcional. Observamos que únicamente las células de carcinoma renal de la línea ACHN en las que se silenció el VHL mediante ARNhc, fueron sensibles al compuesto **47** (Fig. 2E). Por tanto, nuestro cribado sintético químico utilizando un ensayo de fluorescencia basado en células ha identificado compuestos que son específicamente citotóxicos para células que tienen dañada la función VHL.

Habiendo demostrado previamente una sensibilidad selectiva de las células deficientes en VHL a la muerte celular autofágica, a continuación buscamos determinar si el compuesto **47** actúa mediante el mismo mecanismo o si esta pequeña molécula establece como diana una vía diferente. El tratamiento con el compuesto **47** no indujo ninguna característica morfológica o bioquímica de autofagia, tal como acumulación intracelular de vacuolas (datos no mostrados) o procesamiento de LC3 (Fig. 7B). La incubación de células RCC deficientes en VHL y con VHL de tipo silvestre coincidente isogénico con el compuesto **47** no mostró condensación nuclear alguna en ningún tipo de línea celular (Fig. 7C), ni un aumento en la tinción con yoduro de propidio o anexina V (Fig. 7D), lo que sugiere que el compuesto **47** no está destruyendo estas células mediante apoptosis. El compuesto **47** no aumentó los niveles de p53 o fosfo-p53 totales, lo que indica además que el compuesto **47** no induce una respuesta de daño del ADN en las células tratadas (Fig. 7E). Sin embargo, las células RCC sin VHL sufren una muerte celular necrótica en respuesta al compuesto **47** según se mide por la habilidad de las células para excluir el azul de tripano, un indicador de la integridad de la membrana celular. El tratamiento con el compuesto **47** dio como resultado que más del 80% de las células RCC4 mostraban muerte celular necrótica, mientras que las células RCC4/VHL resultaron relativamente insensibles (Fig. 2F). Tomados en conjunto, estos resultados indican que el compuesto **47** es letal sintético ante la pérdida de VHL causando una muerte celular necrótica. Estos resultados demuestran que el compuesto **47** actúa de manera distinta de la vía de la muerte celular autofágica que describimos previamente para 4-(piridin-4-il)-N-(m-tolil)tiazol-2-amina.

Debido a que la familia de factores de transcripción inducibles por hipoxia son las dianas del VHL mejor caracterizadas, a continuación examinamos si la toxicidad era dependiente del HIF. Un HIF activo constitutivamente y no degradable fue sobreexpresado en células RCC4/VHL. Dos clones individuales que sobreexpresan el HIF se sometieron a ensayo para determinar su sensibilidad al compuesto **47**. La expresión ectópica del HIF en células con VHL de tipo silvestre sensibilizó estas células al tratamiento con el compuesto **47**, lo que sugiere que la expresión desregulada del HIF en células deficientes en VHL es responsable de su citotoxicidad selectiva al compuesto **47** (Fig. 2G). Estos datos sugieren que el compuesto **47** representa una nueva clase de fármacos que funcionan en una forma letal sintética ante la mutación del VHL, estableciendo como diana preferencialmente las células deficientes en VHL. Más aún, la sensibilidad de las células RCC que carecen de VHL funcional al compuesto **47** está directamente ligada a la regulación por incremento aberrante del HIF.

Como mediador central de la homeostasis del oxígeno, el HIF juega un papel importante en la adaptación celular a condiciones de valores bajos de oxígeno mediante la regulación de los genes implicados en el metabolismo y la producción de energía. La inactivación del VHL tiene como resultado un aumento en la vida media de la proteína HIF. A su vez, el HIF dirige la transcripción de muchos genes, incluyendo aquellos implicados en el metabolismo de la glucosa (Fig. 8A). Se establece la hipótesis de que el compuesto **47** podría tener un efecto sobre las vías metabólicas, las cuales si fueran inhibidas, conducirían a la muerte celular necrótica. Esta posibilidad, junto con el aumento en la expresión de los transportadores de glucosa en las células RCC deficientes en VHL, nos condujo a investigar cómo el compuesto **47** afecta al metabolismo de la glucosa. Para examinar si este compuesto altera la tasa de glicólisis en células deficientes en VHL, medimos la producción intracelular de lactato, que se convierte rápidamente en piruvato, el producto final de la glicólisis. El tratamiento con el compuesto **47** inhibió la producción de lactato en células deficientes en VHL en aproximadamente un 60% en comparación a las células tratadas con control (Fig. 3A). Los niveles de referencia de producción de lactato fueron inferiores en las células de VHL de tipo silvestre en comparación con células deficientes en VHL, probablemente debido a la expresión constitutiva del HIF y a la posterior sobreexpresión de los transportadores de glucosa y enzimas glicolíticas. Sin embargo, el tratamiento con el compuesto **47** no afectó a la glicólisis en las células con VHL de tipo silvestre.

Examinamos a continuación si esta reducción en la glicólisis en respuesta al compuesto **47** era debido a una disminución de la captación de glucosa o si el compuesto **47** inhibió una enzima glicolítica en particular. Para este ensayo medimos la captación de glucosa utilizando 2-desoxi-D-[3H] glucosa, un análogo de la glucosa no hidrolizable y radiactivo, después de dos días de tratamiento con el compuesto **47**. El compuesto **47** dañó la captación de glucosa en células RCC4 y 786-O, pero no en las células coincidentes isogénicas que expresan el VHL de tipo silvestre (Fig. 3B y 8B). Las células RCC4/VHL tenían niveles de referencia inferiores de captación de glucosa en comparación con las células RCC4 y no se vieron afectadas por el tratamiento con el compuesto **47**. Además, el compuesto **47** inhibió la captación de la glucosa en células RCC4 de manera dependiente de la dosis,

pero los niveles de glucosa en las células RCC4/VHL fueron relativamente estables con concentraciones incrementales del compuesto **47** (Fig. 3C). Debido a que la fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato es importante para prevenir la salida de glucosa de la célula, nos preguntamos si el compuesto **47** podría funcionar inhibiendo la fosforilación de la glucosa por parte de la hexoquinasa. La actividad hexoquinasa fue inhibida por el compuesto **47** solamente después de tres días de tratamiento en células RCC4 deficientes en VHL, pero la actividad hexoquinasa de células RCC4/VHL con VHL de tipo silvestre no fue cambiada por el compuesto **47** (Fig. 3D). Nuevamente, la actividad de la hexoquinasa de referencia es mayor en las células RCC4, compatible con células RCC deficientes en VHL con tasas de glicólisis más elevadas, y con que el gen de la hexoquinasa es una diana del HIF target (Fig. 3A). La disminución de la actividad de hexoquinasa tuvo lugar después de los cambios en la captación de la glucosa, lo que indica que la inhibición de la hexoquinasa no es directamente responsable de la citotoxicidad diferencial del compuesto **47** en células con y sin VHL. Además, los inhibidores de la hexoquinasa no dieron como resultado una citotoxicidad selectiva para las células deficientes en VHL. Estos datos indican que el compuesto **47** reduce la glicólisis disminuyendo el transporte de la glucosa, y no inhibiendo una etapa glicolítica o enzima en particular per se.

Para investigar en mayor detalle la relación entre el HIF y la toxicidad del compuesto **47**, silenciámos el HIF-1 β en células RCC4 y analizamos su efecto en la captación de la glucosa. Inhibir de forma temporal el HIF-1 β , el compañero de unión expresado de forma constitutiva de HIF-1 α y HIF-2 α , reduce la actividad del HIF en células RCC4 hasta los niveles observados en las células con VHL de tipo silvestre. La captación de glucosa resultó insensible al tratamiento con el compuesto **47** cuando el HIF-1 β se silenció en las células RCC4, apoyando adicionalmente el concepto de que la captación de glucosa dependiente de HIF fue responsable de la toxicidad diferencial del compuesto **47** para los carcinomas renales deficientes en VHL (Fig. 3E).

A continuación investigamos cómo una reducción de la glicólisis podría conducir a la muerte celular necrótica. Una posibilidad es que la reducción en la glicólisis reduzca la disponibilidad de piruvato, el precursor esencial para la generación de acetil CoA. Como estudios previos han indicado que las RCC han reducido el consumo de oxígeno debido a la expresión constitutiva del HIF y la posterior inducción de genes, tales como *PDK1* y *MXI1*, que inhiben la conversión de piruvato a acetil-CoA, tenemos la hipótesis de que el compuesto **47** puede estar inhibiendo la fosforilación oxidativa y el uso de piruvato. Por lo tanto, examinamos el consumo de oxígeno como un marcador de la fosforilación oxidativa y la producción de ATP en células tratadas y no tratadas. Mientras que hay una diferencia en el consumo de oxígeno entre las células con VHL de tipo silvestre y deficientes en VHL, no hubo ninguna diferencia en el consumo de oxígeno entre células tratadas con el compuesto **47** y aquellas que no fueron tratadas (Fig. 3F). Este descubrimiento demuestra que la mitocondria y la vía oxidativa permanecen no afectadas por el compuesto **47**. Sin embargo, la disminución en la captación de glucosa en respuesta al tratamiento con el compuesto **47** en células deficientes en VHL tiene como resultado una disminución de un 75% en los niveles de ATP (Fig. 3G). Además, la inhibición de la producción de ATP en respuesta al tratamiento con el compuesto **47** es dependiente de la dosis (Fig. 3H). Tomados en conjunto, estos datos sugieren que la pérdida de VHL está asociada con la fosforilación oxidativa y con la mayor dependencia de la glicólisis para la producción de ATP. Interrumpiendo la glicólisis, el compuesto **47** funciona de forma letal sintética ante la mutación del VHL, destruyendo en última instancia las células deficientes en VHL inhibiendo su mecanismo primario de producción de energía.

Estos datos apoyan un modelo emergente de que las células renales con VHL defectuoso, al igual que una variedad de otros tipos de cáncer, son sumamente dependientes de la glicólisis aeróbica para la producción de energía. Además examinamos esta interacción genética condicional de dependencia de la glucosa y la interacción del VHL privando a las células de glucosa en un ensayo de curva de crecimiento. Las células RCC4 y 786-O que carecen de VHL funcional fueron sensibles a los cambios en los niveles de glucosa, mientras que las células coincidentes isogénicamente con el VHL de tipo silvestre continuaron creciendo a pesar de la ausencia de glucosa (Fig. 8C y Fig. 8D). Por el contrario, cuando las células son desprovistas de piruvato, las células con y sin VHL se vieron relativamente no afectadas. Estos resultados sugieren que las células deficientes en VHL son más sensibles que las células con VHL a los cambios en la glucosa. La adición de piruvato no fue capaz de superar la privación de glucosa y la inhibición de la glicólisis, por el aumento en la expresión de *PDK* y *MXI1* que inhiben la conversión de piruvato en acetil-CoA. Juntos, estos datos demuestran que las células deficientes en VHL no son capaces de utilizar una fosforilación oxidativa para superar su dependencia a la glicólisis para la producción de energía.

A continuación, quisimos investigar la captación de glucosa diferencial entre células RCC con y sin VHL tratado con el compuesto **47** que posteriormente conduce a la muerte selectiva de células deficientes en VHL. Examinamos en primer lugar los niveles del mensaje de los dos principales transportadores de glucosa, GLUT1 y GLUT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. GLUT1 es un transportador de glucosa de alta afinidad e inducible, mientras que el GLUT2 es el transportador de glucosa responsable de la captación de la glucosa basal. Otros miembros de la familia, tales como GLUT3 y GLUT4, no se expresan en células renales. El GLUT1 se expresó de forma elevada en células que carecen de VHL, mientras que las células con VHL presentaron niveles muy bajos de GLUT1 (Fig. 3I). En contraste, GLUT2 se expresó de forma muy elevada en células con VHL de tipo silvestre. Las células deficientes en VHL tuvieron niveles muy bajos de GLUT2 que apenas podían ser detectados. La expresión de dos transportadores de glucosa diferentes sugiere que el compuesto **47** destruye células con el mutante de VHL inhibiendo el transportador de glucosa de mayor afinidad, privando a las células deficientes en VHL de glucosa y, en

consecuencia, de la energía necesaria para sostener las células. Para probar esto más directamente, realizamos ensayos de unión para ver si el compuesto **47** estaba actuando directamente con GLUT1. Un análogo del compuesto **47**, compuesto **116** se sintetizó y se unió a un conector inmovilizado (Affi-gel 10). Los lisados celulares tanto de las RCC4 como de las RCC4/VHL, fueron incubados con Affi-gel-compuesto **47**. A continuación del lavado del compuesto **47** unido a la resina, esta columna de afinidad fue eluida con diversas fracciones de concentración de sal incrementales con una elución final de urea. Estas fracciones de elución se sometieron a continuación a inmunoblotting para GLUT1. GLUT1 se unió al compuesto **116**, un análogo del compuesto **47**, en células RCC4 pero no en células RCC4/VHL (Fig. 3K). Aún más importante, GLUT1 no se unió a una resina preparada de igual manera ligada a 4-{2-[1-(6-aminohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-4-piridinil}-N-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina, un análogo de 4-(piridin-4-il)-N-(m-tolil)tiazol-2-amina, el compuesto implicado en la muerte celular autofágica, ni en células RCC4 ni RCC4/VHL, lo que indica que la especificidad de la interacción entre GLUT1 y el compuesto **47**. Por lo tanto, la unión del compuesto **47** al transportador de glucosa de alta afinidad, GLUT1, evita la captación de glucosa en células deficientes en *VHL*, lo que conduce a una inhibición de la glicólisis y de la producción de ATP. Este deterioro de la actividad de GLUT1 tiene como resultado la muerte celular necrótica en células que carecen de *VHL*. También investigamos si el compuesto **47** de pequeña molécula funcionó como un inhibidor de quinasas. Los ensayos in vitro de un amplio rango de 50 quinasas diferentes no demostraron una disminución significativa en ninguna de las quinasas examinadas (Tabla 2).

Tabla 2

Abl	108	IRAK1	105
AMPK	92	JAK2	113
ASK1	129	JNK1 α 1	101
Aurora-A	108	MAPKAP-K2	87
Axl	87	MEK1	99
CaMKI	87	Met	105
CDK1/ciclinaB	96	MKK4	128
CDK6/ciclinaD3	105	MLK1	97
CHK1	114	MSK1	107
CK1 γ 1	85	mTOR	101
cKit(D816H)	99	NEK2	103
CSK	99	PAK2	97
c-RAF	103	PDK1	105
cSRC	104	PI3K	97
DAPK1	92	Pim-2	112
DYRK2	94	PKA	96
EphA1	102	PKB α	99
FGFR1	107	PKC δ	116
Flt3	111	Plk3	104
Fyn	91	ROCK-1	74
GSK3 α	134	Rsk1	120
Hck	84	SAPK2a	127
IGF-1R	108	Syk	94
IKK α	102	Tie2	111
IR	121	TrkA	124

Para determinar una relación de estructura farmacológica- actividad (SAR), se sintetizaron análogos del compuesto **47** de la citotoxina selectiva y se sometieron a ensayo en un ensayo de viabilidad de 4 días, utilizando líneas celulares RCC apareadas con y sin VHL (Ver Tabla 1). Todos los análogos del compuesto **47** que destruyeron de manera selectiva las RCC deficientes en VHL inhibieron la captación de glucosa, mientras que todos los análogos inactivos que no destruyeron las células deficientes en VHL no inhibieron la captación de glucosa (Fig. 4). Para determinar si este ensayo reflejó una inhibición específica de la captación de glucosa más que una amplia toxicidad, también investigamos citotoxinas que se sabe actúan mediante un mecanismo diferente. Los compuestos (por ejemplo 4-(piridin-4-il)-N-(m-tolil)tiazol-2-amina), que inducían la muerte celular autofágica dependiente de VHL, independiente de HIF no disminuyeron la captación de glucosa en este ensayo, lo que indica que la citotoxicidad del compuesto **47** es dependiente del metabolismo de la glucosa (Tabla 1 y Fig. 4). Estos datos sugieren que el compuesto **47** es específicamente citotóxico para células que tienen niveles elevados de HIF debido a su aumento en la tasa y dependencia de la captación de glucosa y glicólisis.

La elevada utilización de glucosa por parte de las células cancerígenas en comparación con las células normales es la base de la tomografía por emisión de positrones de fluoro-desoxiglucosa (FDG-PET) en el diagnóstico del cáncer. Establecimos la hipótesis de que si el compuesto **47** estaba funcionando inhibiendo la captación de glucosa, podríamos monitorizar los efectos del compuesto **47** mediante FDG-PET. Escáners previos al tratamiento de los animales inoculados con carcinomas de células renales humanas deficientes en VHL, por vía subcutánea, revelaron una alta captación de glucosa en los tumores (Fig. 5A). Después de tres dosis diarias del compuesto **85**, un análogo más soluble del compuesto **47**, el escáner reveló una sorprendente reducción en la captación de glucosa en los tumores (Fig. 5A). A pesar de una variación en la captación inicial de FDG tumoral, el tratamiento con el compuesto **85** disminuyó de forma consistente la captación de FDG, lo que sugiere que la inhibición de la captación de glucosa por parte del compuesto **85** puede conducir a un control del tumor (Fig. 5B). Aún más importante, los animales tratados con el compuesto **85** no mostraron toxicidad en los tejidos normales (Fig. 5C). Los animales de control a los que se administró el vehículo o bien 4-(piridin-4-il)-N-(m-tolilo)tiazol-2-amina no tuvieron una disminución de la captación de glucosa (datos no mostrados). Más aún, estos resultados demuestran que la efectividad del compuesto **47** y su compuesto análogo **85** puede ser monitorizada directamente mediante FDG-PET clínica.

A continuación sometimos a ensayo si las PPB son efectivas a la hora de tratar tumores en un modelo de xenoinjerto de RCC. El tratamiento diario sistémico de ratones con xenoinjertos deficientes en VHL con el compuesto **85** durante 10 a catorce días retrasó notablemente el crecimiento tumoral en dos sistemas de modelo de carcinoma de células renales: 786-O con una mutación de origen natural del VHL y ACHN que expresa ARN de horquilla corto para el VHL (Fig. 5D y 5E). En ambos modelos, el tratamiento con el compuesto **85** retrasó el crecimiento en comparación con los tumores tratados con el vehículo solamente. Aún más importante, los tumores de células ACHN con VHL de tipo silvestre crecieron a una velocidad similar que los tratados con el compuesto **85** o tratados con el vehículo de control, lo que indica que el compuesto **85** es diferencialmente citotóxico para tumores que han perdido la función del VHL, un evento común y frecuente en el carcinoma de células renales (Fig. 8A). Tomado en conjunto, hemos identificado un agente que es selectivamente tóxico para un genotipo en particular que se encuentra en la amplia mayoría de tipos de cáncer de riñón. Además, a través de su mecanismo de acción de inhibir el metabolismo de la glucosa, somos capaces de seguir su efectividad con FDG-PET, una modalidad de imagen utilizada clínicamente.

El compuesto **47** representa la segunda clase de moléculas pequeñas que hemos identificado destruyen selectivamente las RCC que carecen del VHL funcional. Sin embargo, el compuesto **47** es distinto de la clase anterior en su mecanismo de destrucción de RCC. El compuesto **47** y otros compuestos de la Fórmula I, IA, o II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, actúan interrumpiendo la captación y utilización de la glucosa. La selectiva citotoxicidad de este efecto proporciona una evidencia directa para apoyar un modelo emergente de dependencia de la glicólisis en muchos tipos de células cancerígenas, incluyendo la mayoría de las RCC. En este modelo, la interrupción del VHL u otros reguladores del HIF conduce a la inhibición activa de la actividad mitocondrial a través de la inducción de *PDK1* mediada por HIF, una quinasa que bloquea la actividad de la piruvato deshidrogenasa y la producción de acetil-CoA (Fig. 6). Por tanto, las RCC deficientes en VHL son sensibles de forma selectiva al compuesto **47** ya que la estabilización aberrante del HIF tiene como resultado la actividad mitocondrial disminuida, lo que genera que estas células se vuelvan altamente dependientes de la captación de glucosa para la glicólisis y la producción de ATP. Inhibiendo la captación y retención de glucosa, el compuesto **47** específicamente establece como diana los talones de Aquiles de las RCCs. Las células con una vía del VHL intacta no son estrictamente dependientes de la glicólisis para la viabilidad y por lo tanto son insensibles a la toxicidad del compuesto **47**. Nuestros descubrimientos indican que el metabolismo diferencial de células cancerígenas puede ser explotado para la fijación de dianas preferencial de estas células por parte de moléculas pequeñas.

Nuestros resultados tienen una cantidad de implicaciones para el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer. En primer lugar, nuestro método de cribado para compuestos que son letales sintéticamente ante la pérdida del VHL debería poder adaptarse a otros tipos de tumor con distintos genotipo, tales como la pérdida de función de un gen supresor en particular o la adquisición de la función de un oncogén específico. En segundo lugar, la citotoxicidad selectiva del compuesto **47** puede no estar restringida a únicamente tumores deficientes en VHL únicamente. Es probable que un número de otros tipos de cáncer posea alteraciones genéticas o epigenéticas que los vuelven altamente dependientes de la glicólisis aeróbica para la producción de energía, y por tanto sensibles a las PPB. Esto

es actualmente un área de investigación activa. De igual manera, las células con *VHL* podrían sensibilizarse al compuesto **47** inactivando el *VHL*. Debe señalarse que establecer como diana el GLUT1 en el cáncer de células renales en humanos in human, es factible ya que los ratones knockout heterocigotas son viables y recapitulan el síndrome de deficiencia de GLUT1 en humanos, que es efectivamente tratada mediante una dieta cetogénica. Es importante reiterar que no observamos ninguna toxicidad en el tejido normal, incluyendo el cerebro, en estos estudios. Finalmente, nuestros datos muestran que la efectividad del compuesto **47** puede ser monitorizada mediante imagen in vivo. Esta propiedad ofrece las ventajas potenciales de permitir la optimización de la dosificación y más importante, la identificación de qué tipos de cáncer de riñón responderán mejor al tratamiento con el compuesto **47** en fase I de ensayos clínicos. Ser capaz de trazar la respuesta de un tumor en particular es tanto efectivo en cuanto al coste como además se presta a la medicina personalizada, los cuales son dos objetivos principales de la futura terapia contra el cáncer.

Ejemplo 153 – Un amplio rango de células cancerígenas son sensibles a la inhibición del Glut1

Un amplio rango de tipos de cáncer se sometió a ensayo y se mostraron sensibles a la inhibición de GLUT1. (Fig. 9.)

<110> Consejo de la Universidad Leland Stanford Auckland UniServices Limited

15 <120> Heteroaril benzamidas, composiciones y métodos de utilización

<130> N115924

<140> EP10802849.9

<141> 2010-07-21

<150> US 61/227,213

20 <151> 2009-07-21

<150> US 61/323,681

<151> 2010-04-13

<160> 16

<170> PatentIn versión 3.5

25 <210> 1

<211> 21

<212> ADN

<213> artificial

<220>

30 <223> cebador sintético

<400> 1

ggccaagagt gtgctaaaga a 21

<210> 2

<211> 20

35 <212> ADN

<213> artificial

<220>
 <223> cebador sintético
 <400> 2
 acagcgttga tgccagacag 20
 5 <210> 3
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> artificial
 <220>
 10 <223> cebador sintético
 <400> 3
 gtcactggga ccctggttt c 21
 <210> 4
 <211> 23
 15 <212> ADN
 <213> artificial
 <220>
 <223> cebador sintético
 <400> 4
 20 agttgtgat agctttcgg tca 23
 <210> 5
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> artificial
 25 <220>
 <223> cebador sintético
 <400> 5
 tggcctatta cttcacggag c 21
 <210> 6
 30 <211> 23
 <212> ADN

<213> artificial
 <220>
 <223> cebador sintético
 <400> 6
 5 ggaatggacc ttacgaatgt tgg 23
 <210> 7
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> artificial
 10 <220>
 <223> cebador sintético
 <400> 7
 ttgaccaca ttgccgaatg c 21
 <210> 8
 15 <211> 21
 <212> ADN
 <213> artificial
 <220>
 <223> cebador sintético
 20 <400> 8
 ggtccatgag accaggaac t 21
 <210> 9
 <211> 19
 <212> ADN
 25 <213> artificial
 <220>
 <223> cebador sintético
 <400> 9
 catccccat cctacgtgg 19
 30 <210> 10
 <211> 21

<212> ADN
 <213> artificial
 <220>
 <223> cebador sintético
 5 <400> 10
 ccccataggg tgagaaaacc a 21
 <210> 11
 <211> 22
 <212> ADN
 10 <213> artificial
 <220>
 <223> cebador sintético
 <400> 11
 ctgtgatacg gatcagaaac cg 22
 15 <210> 12
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> artificial
 <220>
 20 <223> cebador sintético
 <400> 12
 tccaccaaac aataaagagt gct 23
 <210> 13
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> artificial
 <220>
 <223> cebador sintético
 <400> 13
 30 cctgggcgga gctaaagtg 20
 <210> 14

<211> 23

<212> ADN

<213> artificial

<220>

5 <223> cebador sintético

<400> 14

tctcagcttt ggacattagg tct 23

<210> 15

<211> 23

10 <212> ADN

<213> artificial

<220>

<223> cebador sintético

<400> 15

15 caacatcacc atgcagatta tgc 23

<210> 16

<211> 22

<212> ADN

<213> artificial

20 <220>

<223> cebador sintético

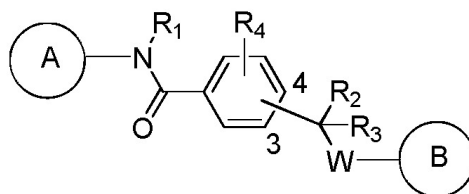
<400> 16

cccacaggga tttcttgtc tt 22

25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la Fórmula I:

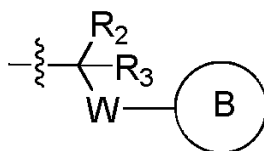


Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en donde:

A es 3-piridinilo que es opcionalmente sustituido;



está unido al anillo de fenilo bien en la posición 3 o en la 4;

10 R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y alqueno opcionalmente sustituido;

R_4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ;

W es $-NRSO_2-$, en donde R es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; y

B es un anillo de arilo opcionalmente sustituido,

15 siempre que si R_1 , R_2 , y R_3 son cada uno hidrógeno, and W es $-NHSO_2-$, entonces B no es 3-metoxifenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,3,4-trifluorfenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tercbutilfenilo, 4-fluorofenilo, o 4-acetilfenilo;

en donde "arilo" hace referencia a un anillo aromático carbocíclico de 5 a 6 miembros; un sistema de anillos bicíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático; o un sistema de anillos tricíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático.

20 2. Compuesto según la reivindicación 1, en donde R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en donde R_4 es hidrógeno o metilo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en donde B es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido.

25 5. Compuesto según la reivindicación 4, en donde B es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en heterocicloalquilo, halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, acilo, carboxi, alcocarbonilo, NO_2 , amino opcionalmente sustituido, y CN, en donde cada uno de dichos grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alcoxi, y ariloxi puede ser opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo, heterocicloalquilo, y amino
30 opcionalmente sustituido.

6. Compuesto según la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde B se selecciona del grupo que consiste en 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, fenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metoxycarbonilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-aminofenilo, 3-metoxifenilo, 3-metilfenilo,

3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-trifluorometilfenilo, *terc*-butilfenilo, 4-etilfenilo, 3-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 3-fenilfenilo, 3-(2-pirimidinil)fenilo, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenilo, 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo, 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)fenilo, 3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenilo, 4-aminofenilo, 4-metoxifenilo, 4-butoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, 4-*terc*-butilfenilo, 4-(1-adamantil)fenilo, 4-(3-cloro-1-adamantil)fenilo, 4-metoxycarboniletilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-yodofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 4-acetilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-nitrofenilo, 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-ilo, 4'-metil[1,1'-bifenil]-4-ilo, 4-fenilfenilo, 4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-ilo, 4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-ilo, 4-(2-pirimidinil)fenilo, 4-(1*H*-pirazol-1-il)fenilo, 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenilo, 4-(1,3-oxazol-5-il)fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-*terc*-butil-4-metoxifenilo, 2,3,4,5,6-pentametilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 2-naftalenilo, 5-(dimetilamino)-2-naftalenilo, 2,3-dihidro-5-indeneilo, 2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-5-indeneilo, 4-(dimetilamino)metilfenilo, 4-(dietilamino)metilfenilo, 4-(dipropilamino)metilfenilo, 4-(1-pirrolidinilmetil)fenilo, 4-(1-piperidinilmetil)fenilo, 4-(1-azepanilmetil)fenilo, 4-(4-morfolinilmetil)fenilo, 4-(4-metoxi-1-piperidinil)metilfenilo, 4-(4-metil-1-piperazinil)metilfenilo, 4-(3-hidroxipropil)fenilo, 3-morfolinofenilo, 4-morfolinofenilo, (1-piperidinil)fenilo, (4-metoxi-1-piperidinil)fenilo, (21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-1-il)fenilo, {[3-(4-morfolinil)propil]amino}fenilo, 3-(4-metil-1-piperazinil)fenilo, 4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenilo, 3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenilo], 4-bencilfenilo, 4-[3-(4-morfolinil)-1-propinil]fenilo, 4-[3-(dimetilamino)-1-propinil]fenilo, 4-[3-(4-morfolinil)propil]fenilo, 4-[3-(dimetilamino)propil]fenilo, 3-(propionilamino)fenilo, y 3-(acriloilamino)fenilo.

7. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en

20 4-((4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

4-(Fenilsulfonamidometil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

4-((2-Metilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

4-((2-Fluorofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

4-((2-Clorofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

25 4-((2-Bromofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

2-(*N*-(4-(Piridin-3-ilcarbamoil)bencil)sulfamoil)benzoato de metilo;

N-(Piridin-3-il)-4-((2-(trifluorometil)fenilsulfonamido)metil)benzamida;

4-((2-Cianofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

4-((3-Aminofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

30 4-((3-Metilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

4-((3-Fluorofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

4-((3-Bromofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

4-((3-Cianofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

4-((3-Nitrofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

35 4-[[[1,1'-Bifenil]-3-ilsulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;

4-[[[3-(2-Pirimidinil)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;

4-[[[3-(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;

4-[[[3-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;

4-[[[3-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;

40 4-[[[3-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;

- 4-((4-Aminofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
4-((4-Butoxifenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
4-((4-Fenoxifenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
4-((4-Metilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
5 4-((4-Propilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
4-[[[4-(1-Adamantil)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
4-[[[4-(3-Cloro-1-adamantil)fenil]sulfonil]amino]metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
3-{4-[[[4-(3 Piridinilamino)carbonil]bencil]amino]sulfonil]fenil} propanoato de metilo;
4-((4-Acetamidofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
10 4-((4-Clorofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
4-((4-Bromofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
N-(Piridin-3-il)-4-((4-(trifluorometoxi)fenilsulfonamido)metil)benzamida;
4-(*N*-(4-(Piridin-3-ilcarbamoil)bencil)sulfamoil)benzoato de metilo;
N-(Piridin-3-il)-4-((4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)metil)benzamida;
15 4-((4-Cianofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
4-((4-Nitrofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
4-((Bifenil-4-ilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
4-([4-(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
4-([4-(4'-Metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
20 4-([4-(4'-Fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
4-([4-(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
4-([4-(2-Pirimidinil)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)-benzamida;
4-([4-(1H-Pirazol-1-il)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
4-([4-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
25 [([4-(1,3-Oxazol-5-il)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
4-((3,4-Dimetoxifenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
4-((3-*terc*-Butil-4-metoxifenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
4-((2,3,4,5,6-Pentametilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
4-((2,4-Dimetilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
30 4-((3,4-Dimetilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
4-((3,5-Dimetilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

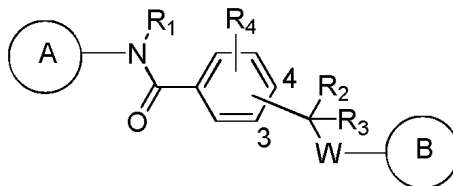
- 4-((3-Fluoro-4-metilfenilsulfonamido)metil)-*N* (piridin-3-il)benzamida;
 4-((3-Cloro-2-metilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((3-Cloro-4-metilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((3,4-Diclorofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 5 4-((3-Ciano-4-fluorofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((Naftalen-2-sulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((5-(Dimetilamino)naftalen-1-sulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((2,3-Dihidro-1*H*-indeno-5-sulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((2-(Dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-sulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 10 4-[[{4-[(Dimetilamino)metil]fenil}sulfonil]amino]metil-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-[[{4-[(Dietilamino)metil]fenil}sulfonil]amino]metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-[[{4-[(Dipropilamino)metil]fenil}sulfonil]amino]metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-[[{4-(1-Pirrolidinilmetil)fenil}sulfonil]amino]metil)-*N*-(3-piridinil)-benzamida;
 4-[[{4-(1-Piperidinilmetil)fenil}sulfonil]amino]metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 15 4-[[{4-(1-Azepanilmetil)fenil}sulfonil]amino]metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-[[{4-(4-Morfolinilmetil)fenil}sulfonil]amino]metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-[[{4-[(4-Metoxi-1-piperidinil)metil]fenil}sulfonil]amino]metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-[[{4-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]fenil}sulfonil]amino]metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;
 4-*terc*-Butil-*N*-(4-(piridin-3-ilcarbamoil)bencil)benzamida;
 20 4-((4-*terc*-Butilfenilsulfonamido)metil)-*N*-metil-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
N-Metil-4-(fenilsulfonamidometil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 3-((4-*terc*-Butilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 3-(Fenilsulfonamidometil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 1-óxido de 3-(4-(Fenilsulfonamidometil)benzamido)piridina;
 25 4-((4-yodofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((4-Etinilfenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((4-Bromofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 4-((4-Fluorofenilsulfonamido)metil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
 3,5-Dimetil-*N*-(4-(piridin-3-ilcarbamoil)bencil)benzamida;
 30 3,4-Dimetoxi-*N*-(4-(piridin-3-ilcarbamoil)bencil)benzamida;
 4-[[{4-[3-(Metiloxi)-1-propinil]fenil}sulfonil]amino]metil)-*N*-(3-piridinil)benzamida;

- 4-[[[4-(21-Amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-1-in-1-il)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-(3-Metoxipropil)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-(3-Hidroxi-1-propinil)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 5 4-[[[4-(3-Hidroxiopropil)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(5-metil-3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(2-metil-3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(6-metil-3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(6-metoxi-3-piridinil)benzamida;
- 10 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(6-cloro-3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(4-cloro-3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(2-cloro-3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(4-metil-3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(5-cloro-3-piridinil)benzamida;
- 15 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(2-nitro-3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]benzamida;
- N*-[6-(Acetilamino)-3-piridinil]-4-[[[4-*tert*-butilfenil]sulfonil]amino)metil]benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(6-fluoro-3-piridinil)benzamida;
- 20 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(5-fluoro-3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-[4-(trifluorometil)-3-piridinil]benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(2-fluoro-3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-*tert*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(4-metoxi-3-piridinil)benzamida;
- N*-(6-Bromo-3-piridinil)-4-[[[4-*tert*-butilfenil]sulfonil]amino)metil]benzamida;
- 25 4-[[[3-(4-Morfolinil)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-(4-Morfolinil)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-(1-Piperidinil)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-(1-Piperidinil)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[4-(21-Amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-1-il)fenil]sulfonil]amino) metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 30 4-[[[4-{3-(4-Morfolinil)propil]amino}fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;
- 4-[[[3-(4-Metil-1-piperazinil)fenil]sulfonil]amino)metil]-*N*-(3-piridinil)benzamida;

- 4-([4-([2-(Dimetilamino)etil]amino)fenil]sulfonil]amino)metil)-N-(3-piridinil)benzamida;
 N-(3-Piridinil)-4-([3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]amino)metil]benzamida;
 4-([4-Bencilfenil]sulfonil]amino)metil)-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-([4-([3-(4-Morfolinil)-1-propinil]fenil]sulfonil]amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida;
 5 4-([4-([3-(Dimetilamino)-1-propinil]fenil]sulfonil]amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-([4-*terc*-Butilfenil]sulfonil](metil)amino)metil]-N-(3-piridinil) benzamida;
 4-([4-*terc*-Butilfenil]sulfonil](etil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-([4-*terc*-Butilfenil]sulfonil](propil)amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-([4-([3-(4-Morfolinil)propil]fenil]sulfonil]amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida;
 10 4-([4-([3-(Dimetilamino)propil]fenil]sulfonil]amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-([3-(Propionilamino)fenil]sulfonil]amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-([3-(Acriloilamino)fenil]sulfonil]amino)metil]-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-([4-*terc*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil)-2-metil-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-([4-*terc*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil)-2-fluoro-N-(3-piridinil)benzamida;
 15 4-([4-*terc*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil)-3-metil-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-([4-*terc*-Butilfenil]sulfonil]amino)metil)-3-fluoro-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-(1-([4-*terc*-Butilfenil]sulfonil]amino)etil)-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-([anilinosulfonil]metil]-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-([4-*terc*-butilanilino)sulfonil]metil]-N-(3-piridinil)benzamida;
 20 4-([4-fluoroanilino)sulfonil]metil]-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-([4-(4-metil-1-piperazinil)anilino]sulfonil]metil]-N-(3-piridinil)benzamida;
 4-([4-(*terc*-butil)fenilsulfonamido)metil]-2-metil-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-([4-(*terc*-butil)fenilsulfonamido)metil]-3-metil-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-([4-(*terc*-butil)fenilsulfonamido)metil]-2-fluoro-N-(piridin-3-il)benzamida;
 25 4-([4-(*terc*-butil)fenilsulfonamido)metil]-3-fluoro-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-([4-(*terc*-butil)fenilsulfonamido)metil]-3-nitro-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-(1-(4-(*terc*-butil)fenilsulfonamido)etil)-N-(piridin-3-il)benzamida,
 4-(N-fenilsulfamoilmetil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
 4-([N-(4-fluorofenil)sulfamoil]metil)-N-(piridin-3-il)benzamida;
 30 4-([N-(4-*terc*-butilfenil)sulfamoil]metil)-N-(piridin-3-il)benzamida; y
 4-([N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)sulfamoil]metil)-N-(piridin-3-il)benzamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

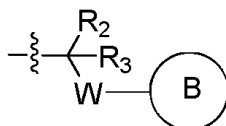
8. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la Fórmula IA:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en donde:

A es 3-piridinilo que es opcionalmente sustituido;



está unido al anillo de fenilo bien en la posición 3 o en la 4;

10 R₁, R₂, y R₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y alqueno opcionalmente sustituido;

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

W es -NRSO₂-, en donde R es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; y

B es un anillo de arilo opcionalmente sustituido,

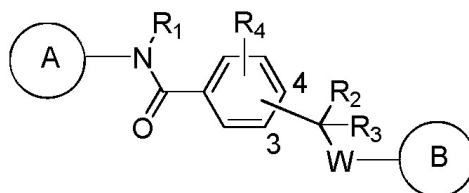
15 en donde "arilo" hace referencia a un anillo aromático carbocíclico de 5 o 6 miembros; un sistema de anillos bicíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático; o un sistema de anillos tricíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico o aromático;

y al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.

9. Composición farmacéutica según se define en la reivindicación 8 en la que el compuesto o sal es según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

20 10. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es específicamente citotóxico para células que tienen niveles elevados del HIF debido a un incremento en su tasa y dependencia de la captación de la glucosa y glicólisis, para su uso en un método para tratar una enfermedad mediada por la proteína pVHL defectuosa, que comprende administrar a un sujeto al menos uno de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable;

en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula I

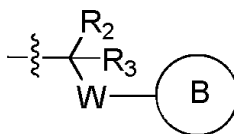


Fórmula I

25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es 3-piridinilo que es opcionalmente sustituido;



está unido al anillo de fenilo bien en la posición 3 o en la 4;

5 R₁, R₂, y R₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y alquenilo opcionalmente sustituido;

R₄ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, carboxi, nitro, sulfonilo, sulfinilo, o amino opcionalmente sustituido;

10 W es -NRSO₂-, -SO₂NR-, o -NRCO-, en donde R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales, excepto el hidrógeno, es opcionalmente sustituido; y

B es un anillo de arilo opcionalmente sustituido,

15 siempre que si R₁, R₂, y R₃ son cada uno hidrógeno, and W es -NHSO₂-, entonces B no es 3-metoxifenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tercbutilfenilo, 4-fluorofenilo, o 4-acetilfenilo;

en donde "cicloalquilo" hace referencia a un grupo de anillos de hidrocarburo saturado que puede ser un grupo de anillos unidos por puente o de tipo jaula; y

20 "arilo" hace referencia a un anillo aromático carbocíclico de 5 a 6 miembros; un sistema de anillos bicíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático; o un sistema de anillos tricíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático.

11. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según se define en la reivindicación 10 en el que el compuesto o la sal es según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Fig. 1A

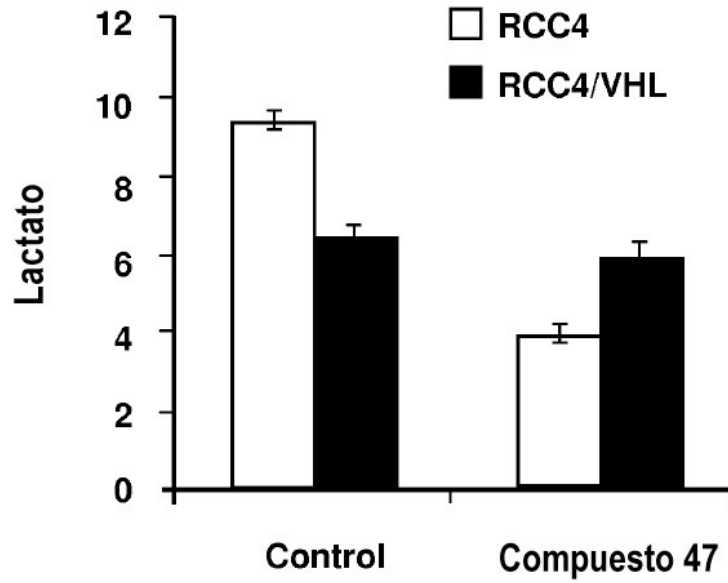


Fig. 1B

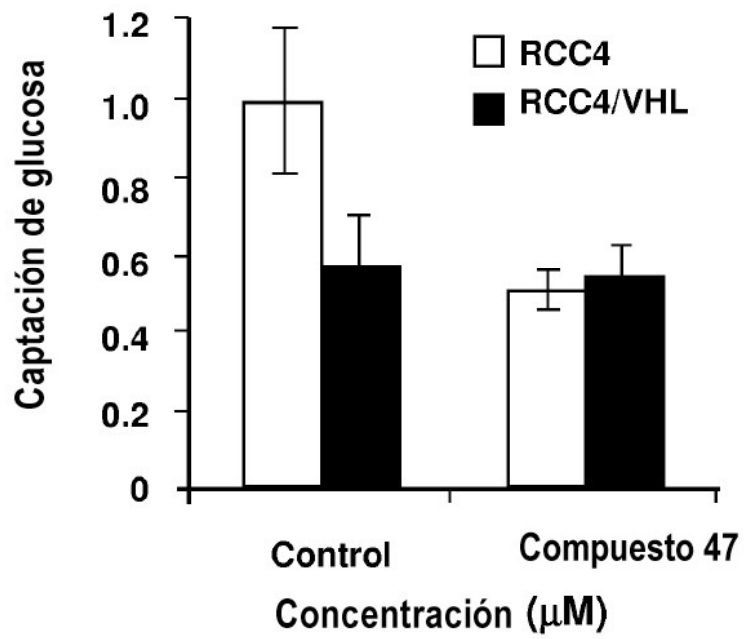


Fig. 1C

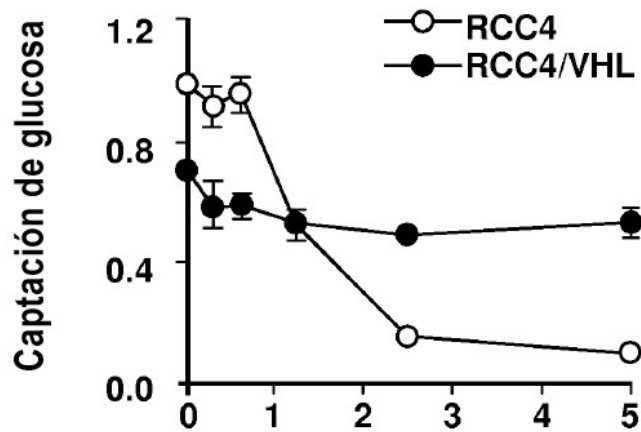


Fig. 1D

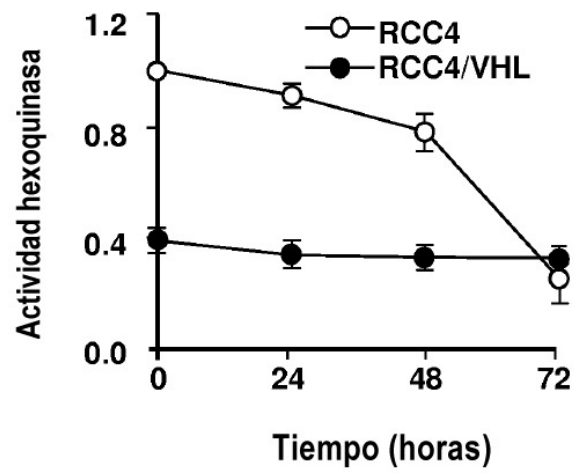


Fig. 1E

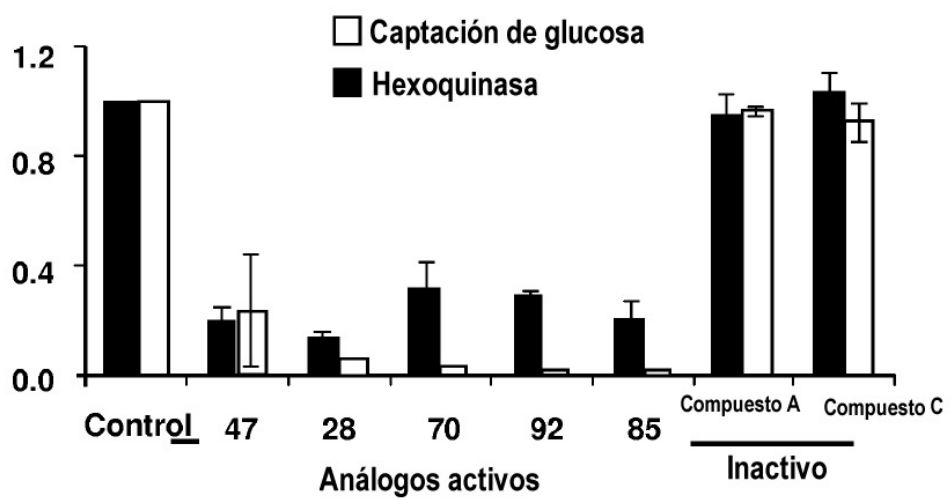


Fig. 1F

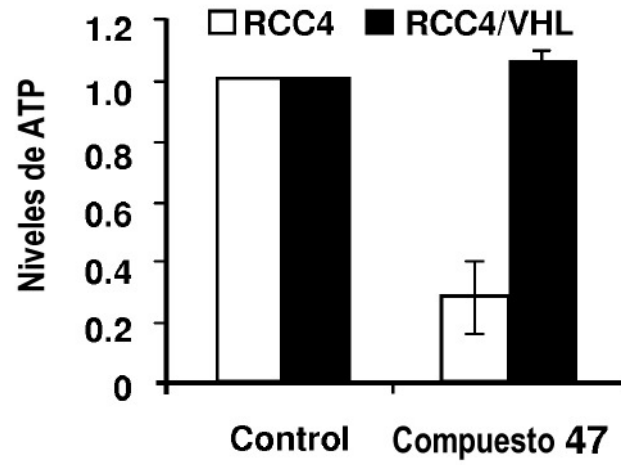


Fig. 1G

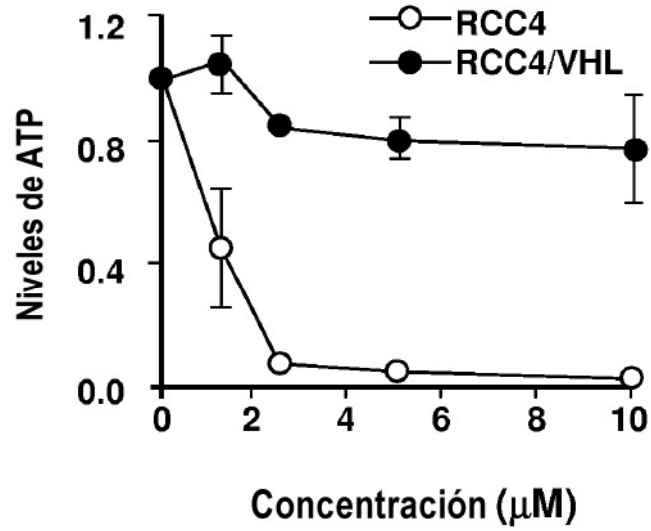


Fig. 1H

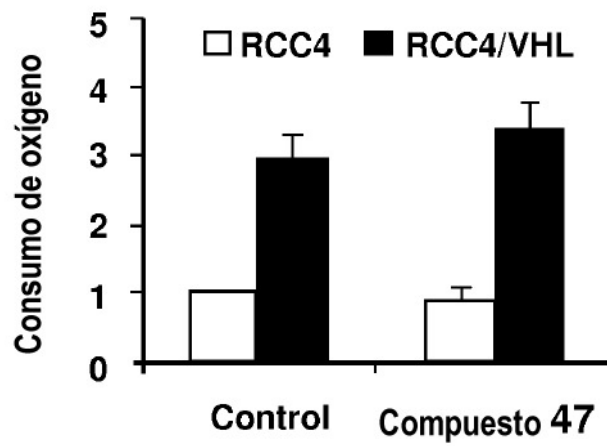


Fig. 2A

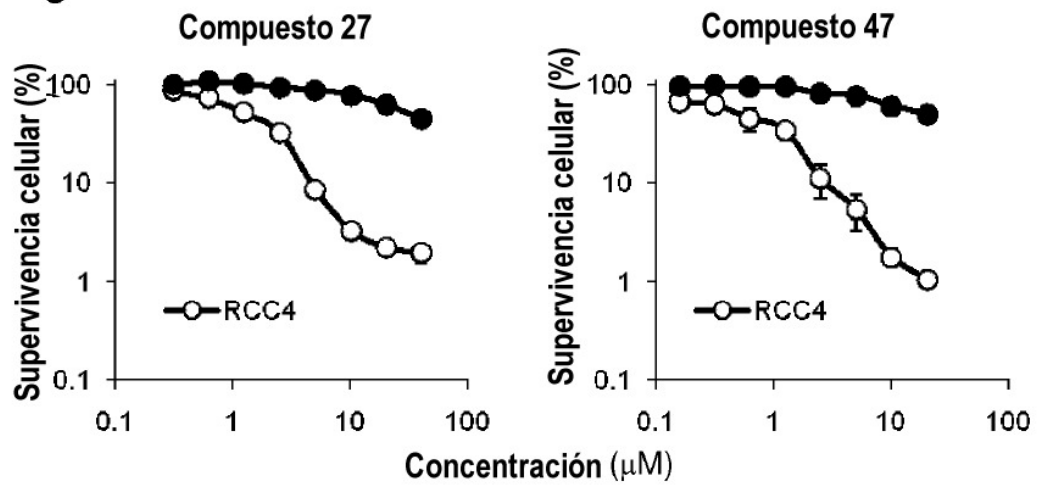


Fig. 2B

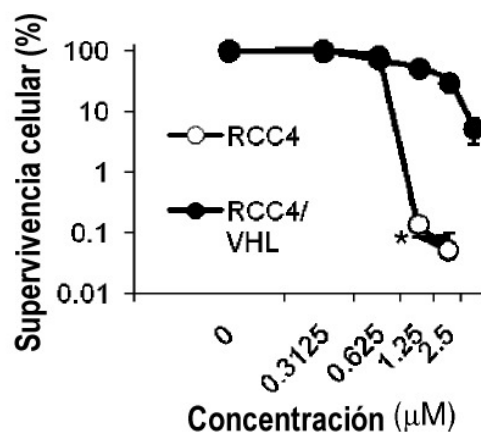


Fig. 2D

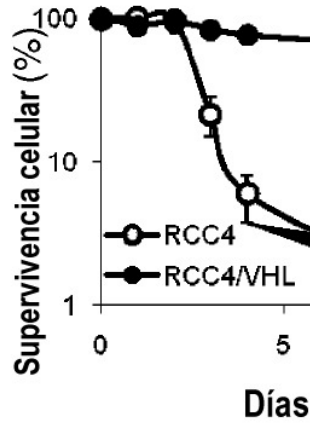


Fig. 2E

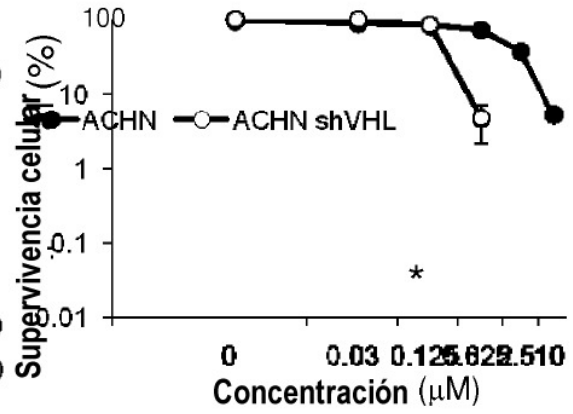


Fig. 2F

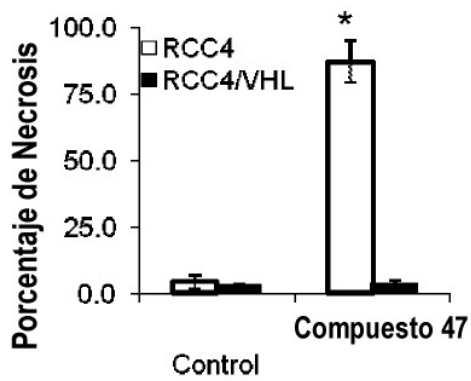


Fig. 2G

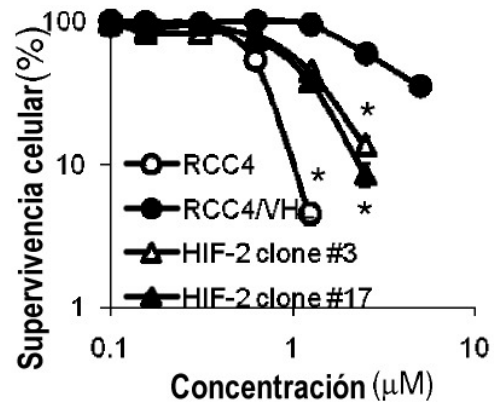


Fig. 3A

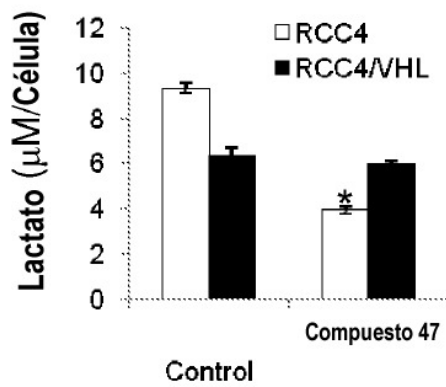


Fig. 3B

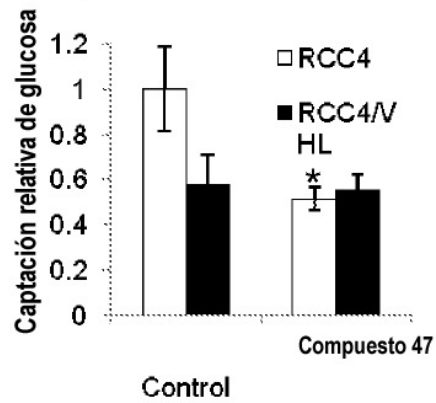


Fig. 3C

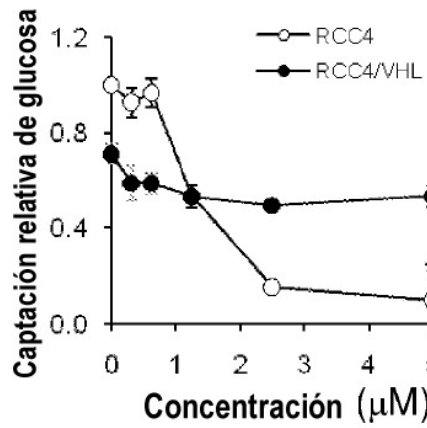


Fig. 3D

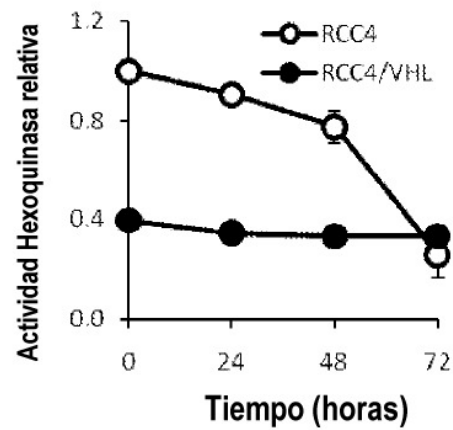


Fig. 3E

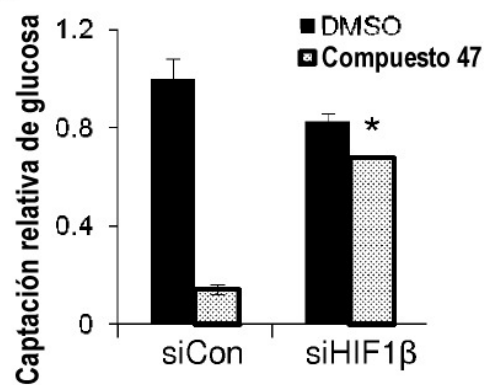


Fig. 3F

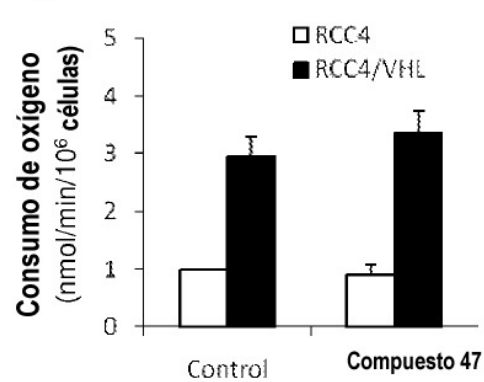


Fig. 3G

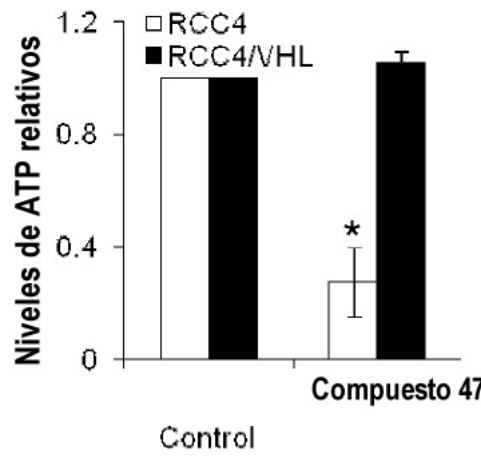


Fig. 3H

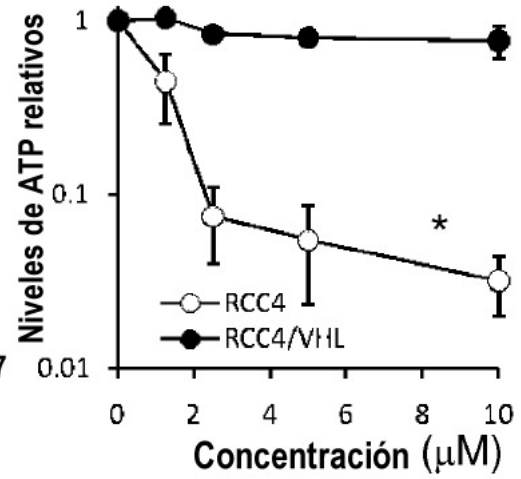


Fig. 3I

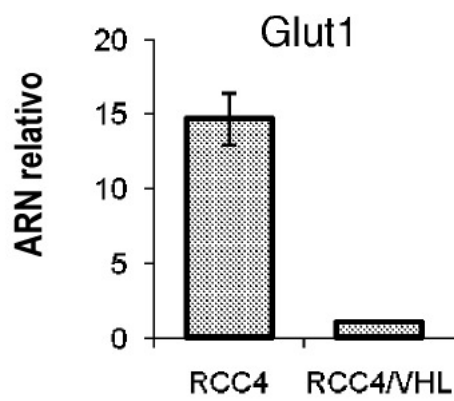


Fig. 3J

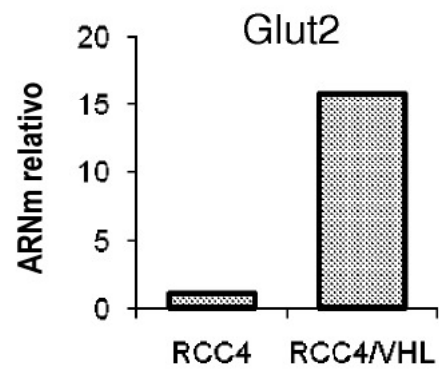


Fig. 3K

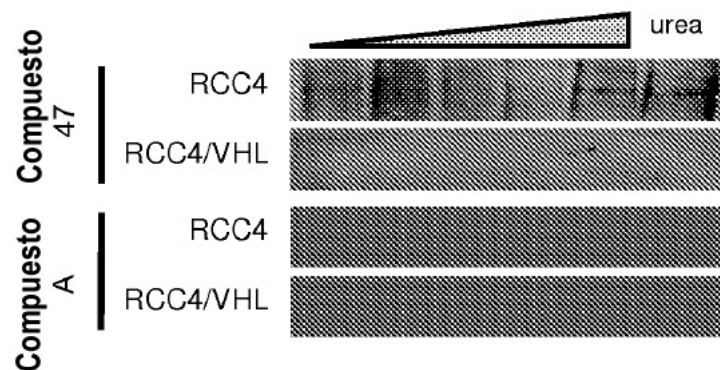


Fig. 4

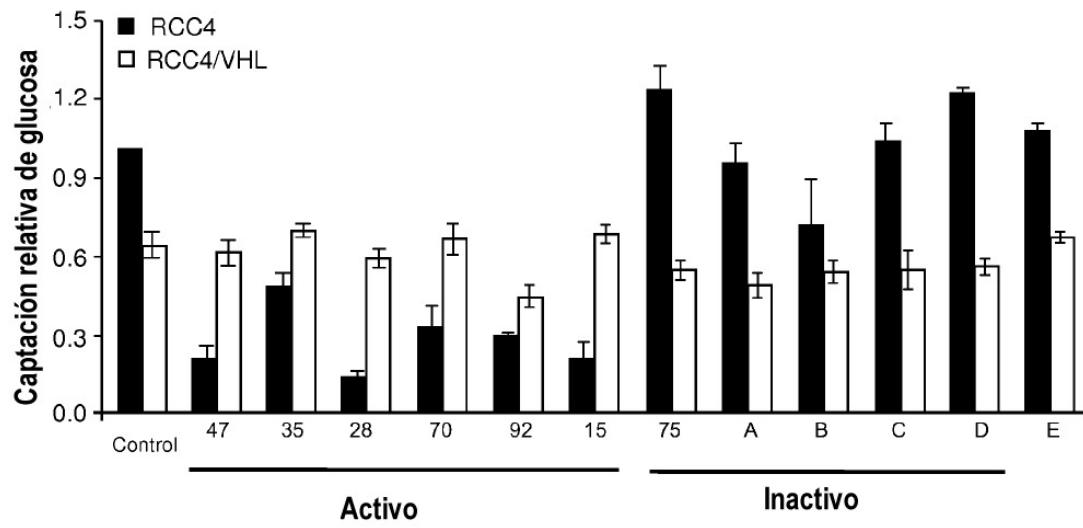


Fig. 5A

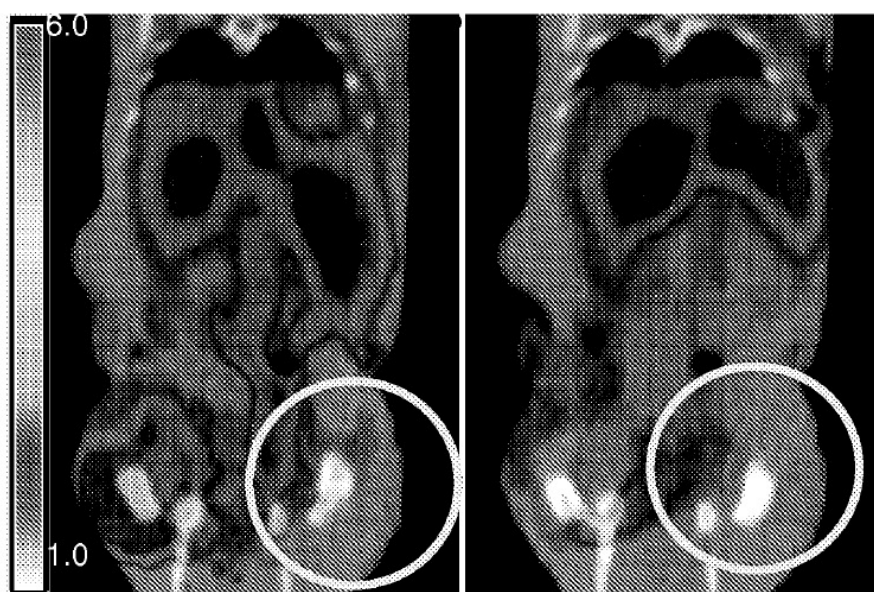


Fig. 5B

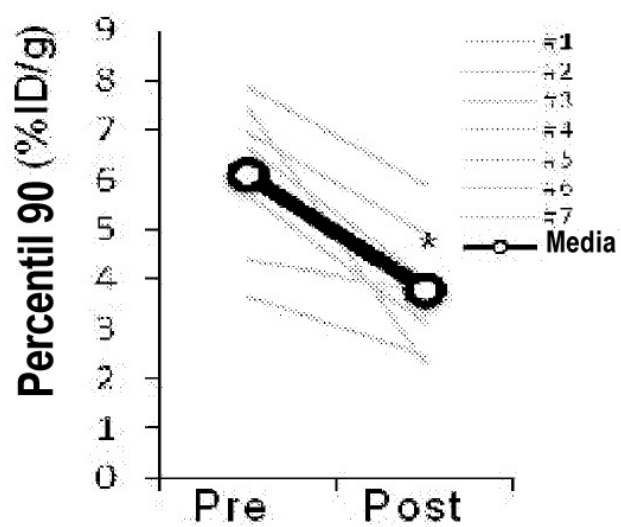


Fig. 5C

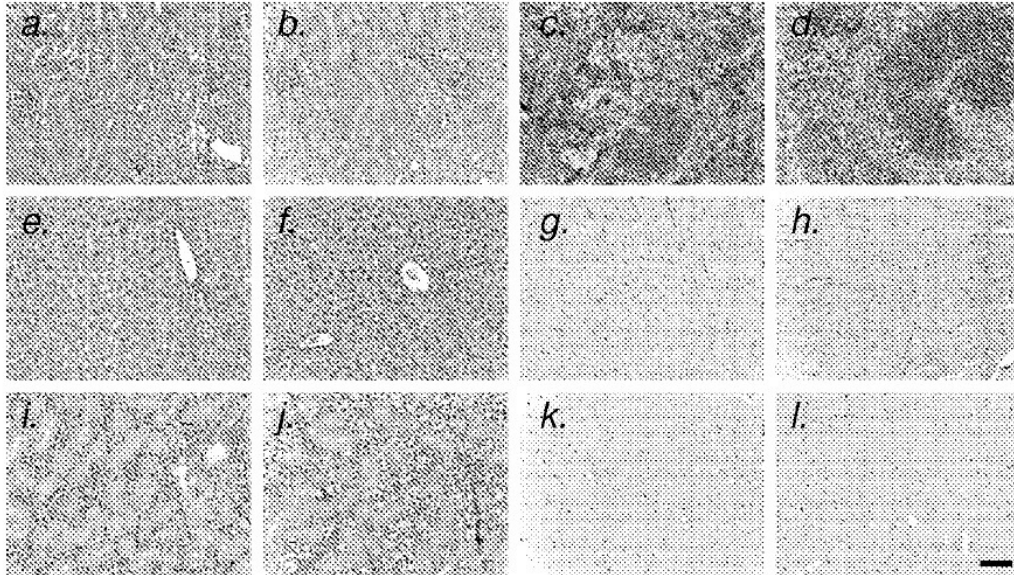


Fig. 5D

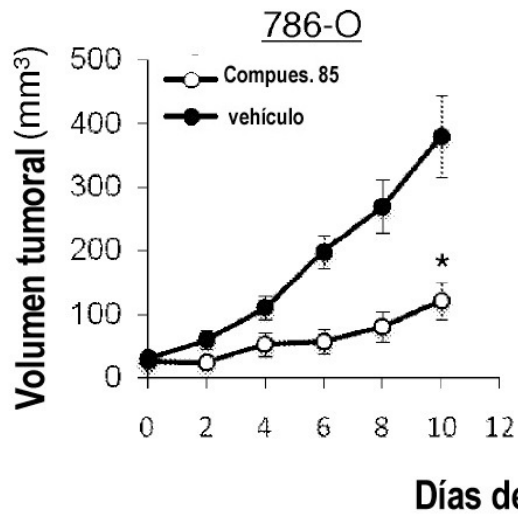
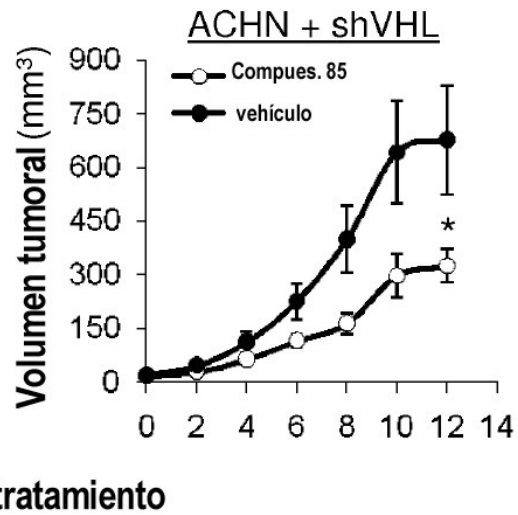


Fig. 5E



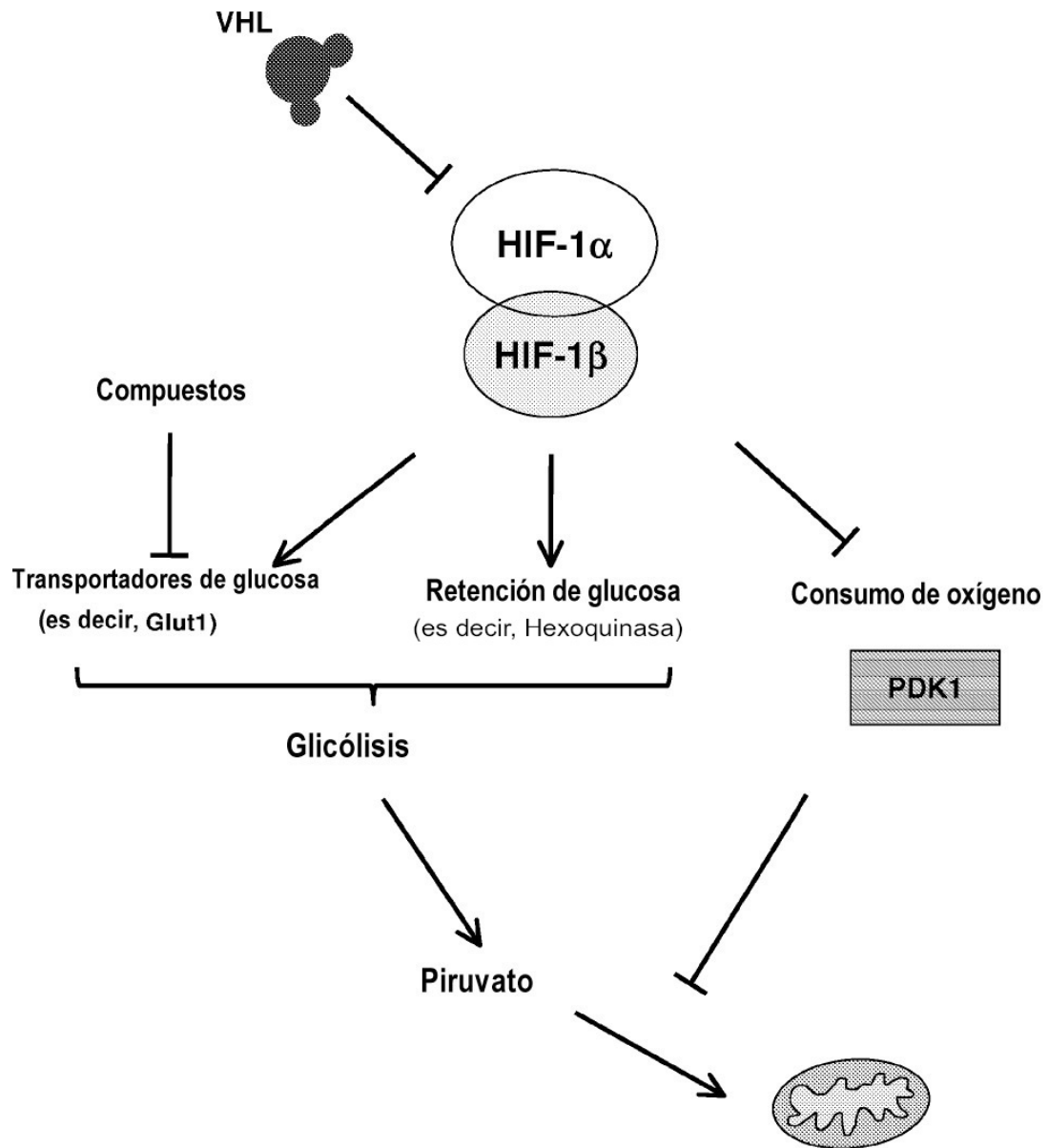


Fig. 6

Fig. 7A

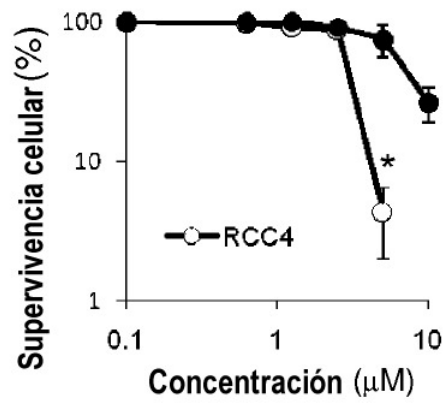


Fig. 7B

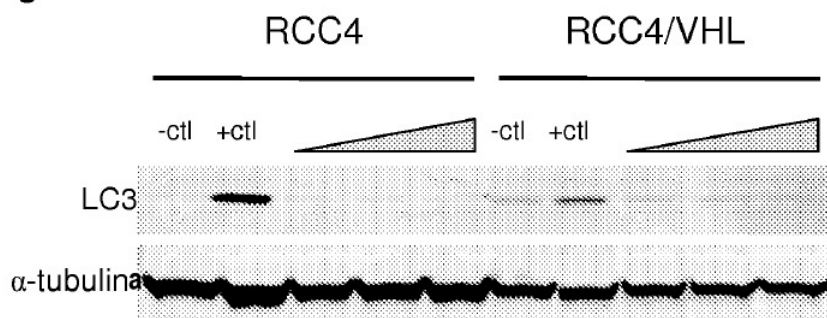


Fig. 7C

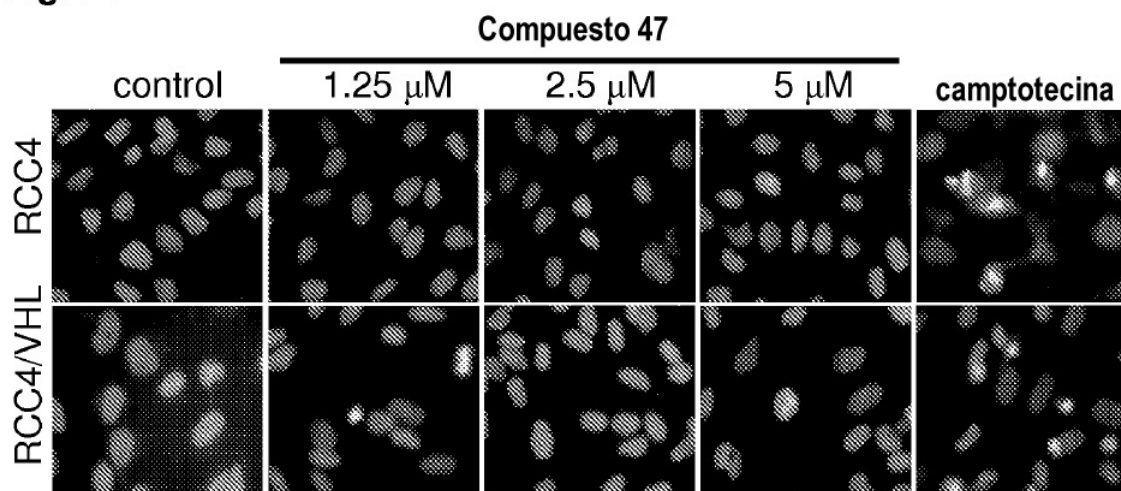


Fig. 7D

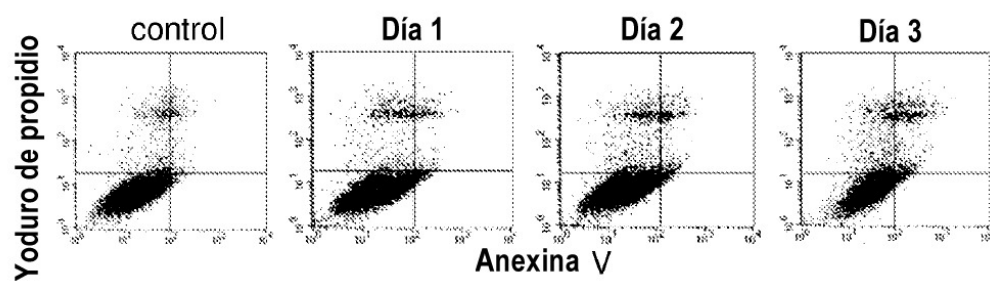


Fig. 7E

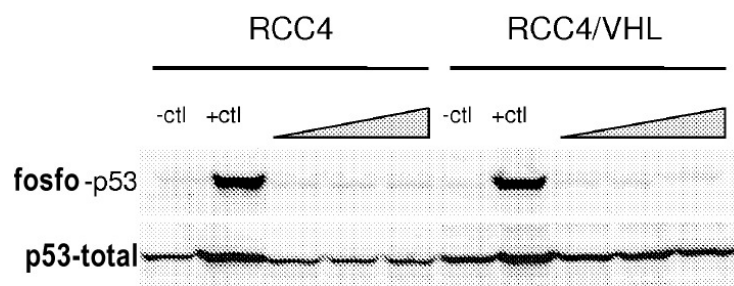


Fig. 8A

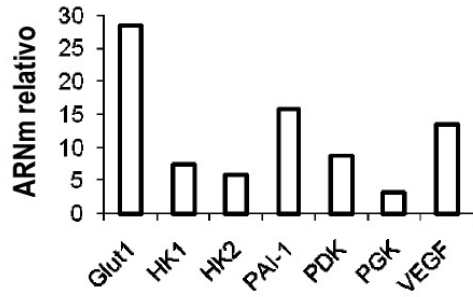


Fig. 8B

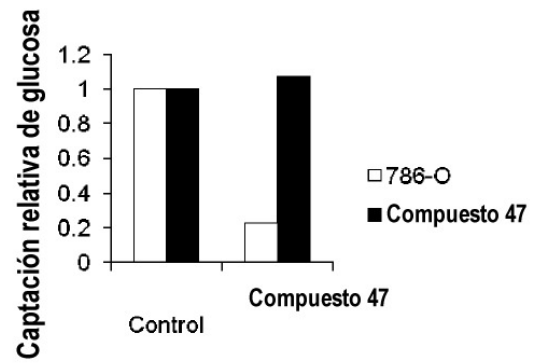


Fig. 8C

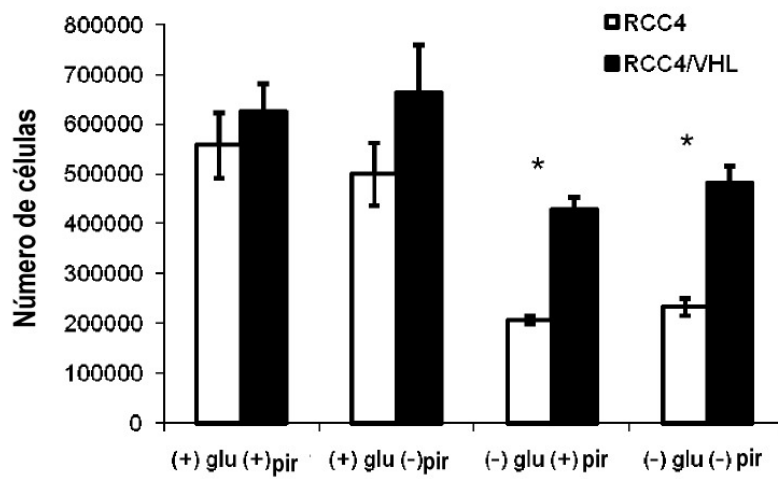


Fig. 8D

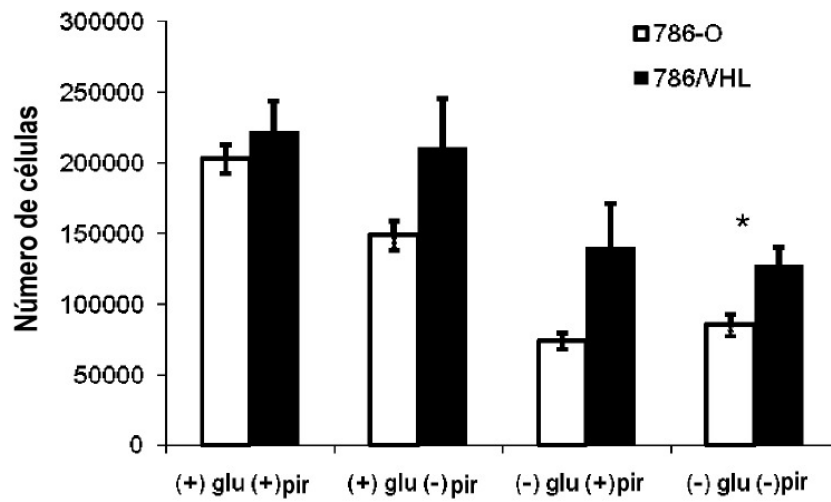


Fig. 8E

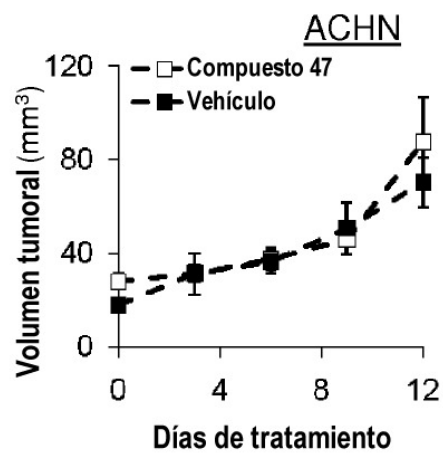


Fig. 9

