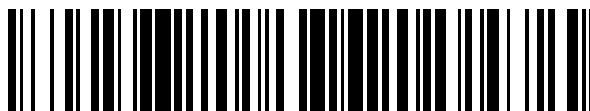


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 902**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 213/75** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 241/20** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61K 31/381** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2014 E 14723807 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2925743**

54 Título: **Derivados de N-(heteroaril)-sulfonamida útiles como inhibidores de S100**

30 Prioridad:

**14.05.2013 EP 13167680**

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

**16.03.2016**

73 Titular/es:

**ACTIVE BIOTECH AB (100.0%)**

**Box 724**

**220 07 Lund, SE**

72 Inventor/es:

**FRITZSON, INGELA;**

**LIBERG, DAVID;**

**EAST, STEPHEN;**

**MACKINNON, COLIN y**

**PREVOST, NATACHA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 563 902 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

Derivados de N-(heteroaril)-sulfonamida útiles como inhibidores de S100.

**Campo de la Invención**

5 La presente invención se refiere a derivados de sulfonamida, a composiciones farmacéuticas de estos derivados y a su uso como medicamentos. Más particularmente la invención se refiere a derivados de sulfonamida para usarse en el tratamiento de cáncer, trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios y trastornos neurodegenerativos.

**Antecedentes de la Invención**

10 La S100A9 pertenece a la familia S100 de proteínas de unión al calcio y ha sido reconocido como un objetivo terapéutico novedoso atractivo para el tratamiento de *por ejemplo*, autoinmunidad, enfermedad inflamatoria, enfermedad neurodegenerativa y cáncer. Otras proteínas de S100 tienen distintos papeles en muchos procesos biológicos diferentes y están conectados a un número de enfermedades que incluyen cáncer, cardiomiopatías, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer y enfermedades inflamatorias. Veintiuno de los genes humanos, que incluyen S100A9, están localizados en la región cromosómica 1q21, la cual está frecuentemente alterada en tumores (Marenholz *et al.*, 2004). De manera interesante, aunque la secuencia primaria diverge entre los miembros de la familia, las estructuras 3D de las diferentes proteínas son muy similares.

15 La S100A9 es a menudo co-expresada con S100A8, otro miembro de la familia de proteínas S100, y están altamente expresadas en las células mieloides, tales como neutrófilos y monocitos, pero también pueden ser inducidas en otras células o tejidos (Srikrishna 2012). Forman homo y heterocomplejos no covalentes que pueden ser específicamente liberados en respuesta a la activación celular (Foell *et al.*, 2007, Ryckman *et al.*, 2003). La S100A9 puede funcionalmente ser descrita como una molécula de patrón molecular asociada con el daño (DAMP, por sus siglas en inglés) la cual es liberada en tejidos e induce la señalización interactuando con receptores tales como RAGE y TLR4 (Foell *et al.*, 2007, abajo). Como para muchas otras moléculas de DAMP, la S100A9 también tiene papeles intracelulares además de sus funciones extracelulares, *por ejemplo*, por unión al citoesqueleto e influencia en las reorganizaciones citoesqueléticas y de este modo en la migración celular (Srikrishna 2012).

20 Un papel pro-inflamatorio para S100A9 es soportado por niveles elevados en suero de S100A9 en enfermedades inflamatorias y por altas concentraciones de S100A9 en sitios locales de la inflamación, por ejemplo en el fluido sinovial de pacientes con artritis reumatoide (Foell y Roth, 2004) o pacientes con osteoartritis (van Lent 2012) donde altos niveles se correlacionan con la destrucción de la articulación. También, estudios preclínicos con ratones con inactivación génica de S100A9 muestran una implicación de S100A9 en muchos procesos inflamatorios que incluyen activación sinovial y destrucción del cartílago durante la osteoartritis (van Lent 2012). Altos niveles de S100A9 también se han encontrado en varias formas de cáncer y se ha mostrado que un alto nivel de expresión se correlaciona con la pobre diferenciación de tumor en algunas de estas formas de cáncer (Arai *et al.*, 2001). Niveles elevados de S100A9 en condiciones patológicas de la inflamación crónica así como también en cáncer argumentan un papel posible en la carcinogénesis asociada con la inflamación.

25 Un papel para S100A9 en el acoplamiento entre el sistema inmune y cáncer también es soportado por estudios que muestran que S100A8 y S100A9 están altamente expresados en, y son importantes para la función de las células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs, por sus siglas en inglés) (Cheng *et al.*, 2008, Sinha *et al.*, 2008, Wang *et al.*, 2013), una mezcla de células mieloides inmaduras que suprime la activación de células T y NK y promueve la angiogénesis y crecimiento del tumor. Interfiriendo con la acumulación regulada por S100A9 de MDSCs de infiltración del tumor, el equilibrio entre estos procesos puede cambiar en favor de un medio menos inmunosupresor y anti-angiogénico con progreso del tumor inhibido. Además, existen datos que sugieren un papel para S100A9 en el reclutamiento tanto de células inflamatorias como células tumorales en sitios metastásicos (Hiratsuka *et al.*, 2006, Acharyya *et al.* 2012, Hibino *et al.*, 2013). De este modo, el bloqueo de la función de S100A9 puede proporcionar una nueva estrategia para la prevención de metástasis.

30 Aunque un número de posibles funciones biológicas de S100A9 ha sido propuesto, el papel exacto de S100A9 en la inflamación, en cáncer y en otras enfermedades es todavía desconocido. Los miembros de la familia de proteínas S100 han sido reportados por interactuar con la molécula pro-inflamatoria RAGE y estudios mostraron que S100A9 es el enlazador RAGE más fuerte dentro de la familia S100 en la presencia de niveles fisiológicos de  $Ca^{2+}$  y  $Zn^{2+}$  (Björk *et al.* 2009). Estos estudios demostraron además que S100A9 interactúa con el receptor 4 similar a toll (TLR4, por sus siglas en inglés). Como para la interacción de S100A9-RAGE, la interacción de S100A9-TLR4 parece ser estrictamente dependiente de la presencia de niveles fisiológicos tanto de  $Ca^{2+}$  como  $Zn^{2+}$ . Otro receptor para S100A9 que puede ser importante en cáncer es EMMPRIN (CD147), esta proteína es expresada en diferentes tipos de células y se ha mostrado que la interacción de S100A9-EMMPRIN está involucrada en metástasis de melanoma (Hibino *et al.*, 2013).

35 Las proteínas S100A8 y S100A9 han sido predominantemente descritas como proteínas citoplásmicas que son secretadas a partir de células mieloides después de la activación. En general se cree que las principales funciones biológicas relevantes a la inflamación requieren la liberación de las proteínas S100 al espacio extracelular. En este modelo, la S100A9 extracelular podría unirse a *por ejemplo*, los receptores pro-inflamatorios RAGE y TLR4 y resultar

en una respuesta inflamatoria. Esto es soportado por estudios que muestran que S100A9 induce la producción de TNF $\alpha$  en monocitos humanos mediante TLR4 (Riva et al. 2012, Cesaro et al. 2012). También, S100A9 en complejo con S100A8 ha mostrado actividad estimuladora del crecimiento directamente en las células tumorales mediante la señalización de RAGE (Ghavami *et al.*, 2008). La S100A9 también existe en una forma asociada a la membrana en monocitos (Bhardwaj *et al.*, 1992). La S100A9 asociada a la membrana abre la posibilidad de señalización célula-célula o célula-ECM que involucra S100A9.

Los datos recogidos sugieren que la S100A9 tiene papeles importantes en la inflamación, crecimiento de cáncer, metástasis de cáncer y sus conexiones. Novedosos compuestos que inhiben la actividad de S100A9 en estos procesos, y de este modo alteran el microambiente del tumor, podrían ser atractivos en el tratamiento de cáncer de diferentes tipos.

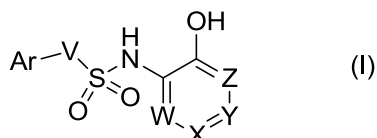
Además del cáncer, la inflamación y autoinmunidad, la S100A9 tiene fuertes conexiones con la enfermedad neurodegenerativa. La S100A9 es regulada al alza en el cerebro en pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) y en modelos de enfermedad de ratón (Shepherd *et al.*, 2006, Ha *et al.*, 2010). Además, la inactivación o supresión de S100A9 en modelos de ratón de AD inhibe el decline de cognición y carga de la placa en el cerebro (Ha *et al.*, 2010, Chang *et al.*, 2012). Un papel para RAGE también es evidente en AD donde la inhibición de RAGE reduce la enfermedad en un modelo AD de ratón (Deane *et al.*, 2013). La inhibición de S100A9 y sus interacciones representan una nueva estrategia prometedora para intervención terapéutica en AD y otras enfermedades neurodegenerativas.

WO2002/122723 describe inhibidores del complejo S100A8/S100A9 y US20060004085 describe inhibidor de la interacción proteína-proteína S100- p53.

Las sulfonamidas se conocen en la técnica anterior. De este modo, por ejemplo, en el documento EP1661889 A1 N-[5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il]-4-metilbencenosulfonamida se describe como un intermediario de la síntesis. Los compuestos N-(1,2-dihidro-2-oxo-3-piridinil)-2-(trifluorometil)-bencenosulfonamida y 4-cloro-N-(1,2-dihidro-2-oxo-3-piridinil)-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida se describen en una base de datos química (Base de Datos Chemcats XP002698561) y Enamine Advanced HTS Collection. En Hsieh Jui-Hua *et al.*, J Comp-Aid Mol Des, 22(9), 593, 2008, se describe 4-cloro-N-(3-hidroxi-2-piridinil)-bencenosulfonamida. En Andersen K *et al.*, J Org Chem, 53(20), 4667, 1988, se describe 3-trifluorometil-N-(3-hidroxi-2-piridinil)-bencenosulfonamida. En Andersen K *et al.*, J Org Chem, 47(10), 1884, 1982, se describe 4-metil-N-(3-hidroxi-2-piridinil)-bencenosulfonamida. En Koshiro A, Chem Pharm Bull, 7, 725, 1959, se describe 4-metil-N-(2-hidroxi-3-piridinil)-bencenosulfonamida. En Nakagone T *et al.*, Chem Pharm Bull, 14(10), 1074, 1966, se describen 4-metil-N-(2,3-dihidro-3-oxo-4-piridazinil)-bencenosulfonamida y su tautómero 4-metil-N-(3-hidroxi-4-piridazinil)-bencenosulfonamida.

### Resumen de la Invención

En un primer aspecto, se proporcionan nuevos compuestos de sulfonamida, de conformidad con la fórmula (I)



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

en donde

W es N o CH;

40 X es N o CR<sub>1</sub>;

Y es N o CR<sub>2</sub>;

Z es N o CR<sub>3</sub>;

al menos uno y a lo sumo dos de W, X, Y y Z son N;

R<sub>1</sub> es H, halógeno, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, ciano, o alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más halógeno(s);

45 R<sub>2</sub> es H, halógeno, ciano, C(O)OH, C(O)Oalquilo C1-C3, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; hidroxi-alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C3-C6 o S(O)<sub>2</sub>hidroxialquilo C1-C3;

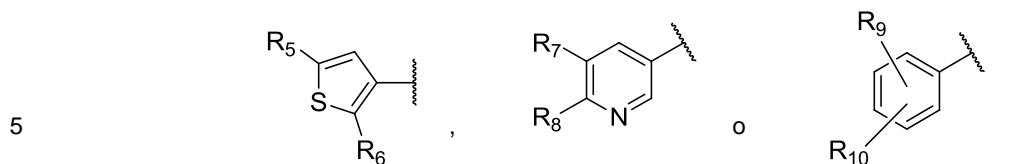
R<sub>3</sub> es H, halógeno o ciano;

V es (CHR<sub>4</sub>)<sub>m</sub>;

m es 0 ó 1;

R<sub>4</sub> es H o alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más halógeno(s);

Ar es



R<sub>5</sub> es H, halógeno o ciano;

R<sub>6</sub> es H o halógeno;

R<sub>7</sub> es H, halógeno, alquilo C1-C3, ciano, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, o fenilo;

10 R<sub>8</sub> es H, halógeno, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; fenoxi, NHR<sub>11</sub>, o NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;

R<sub>9</sub> es H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alquiltio C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; o C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

15 R<sub>10</sub> es H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alquiltio C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; o C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>11</sub> es alquilo C1-C3;

R<sub>12</sub> es alquilo C1-C3; o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ambos unidos, forman un anillo de fórmula



R<sub>13</sub> es H o alquilo C1-C3; y

R<sub>14</sub> es H o alquilo C1-C3;

siempre que el compuesto no se seleccione a partir de

25 3,4-difluoro-N-(2-hidroxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida,

N-[5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il]-4-metilbencenosulfonamida,

N-(1,2-dihidro-2-oxo-3-piridinil)-2-(trifluorometil)-bencenosulfonamida,

4-cloro-N-(1,2-dihidro-2-oxo-3-piridinil)-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida,

4-cloro-N-(3-hidroxi-2-piridinil)-bencenosulfonamida,

30 3-trifluorometil-N-(3-hidroxi-2-piridinil)-bencenosulfonamida,

4-metil-N-(3-hidroxi-2-piridinil)-bencenosulfonamida,

4-metil-N-(2-hidroxi-3-piridinil)-bencenosulfonamida, y

4-metil-N-(2,3-dihidro-3-oxo-4-piridazinil)-bencenosulfonamida o su tautómero

4-metil-N-(3-hidroxi-4-piridazinil)-bencenosulfonamida.

35 Los compuestos de fórmula (I) como se definen en la presente anteriormente son útiles como inhibidores de las interacciones entre S100A9 y las parejas de interacción tales como RAGE, TLR4 y EMMPRIN. De este modo, de conformidad con un aspecto adicional, se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se define en la presente anteriormente para usarse como inhibidores de las interacciones de S100A9 y sus parejas de interacción y para usarse en el tratamiento de trastornos asociados con las funciones de S100A9, por ejemplo, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes y cáncer.

40

De conformidad con un aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (I) para usarse en terapia, por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno seleccionado a partir de enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes y cáncer.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para usarse en el tratamiento de un trastorno seleccionado a partir de enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes y cáncer.

10 De conformidad con un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica de la invención es útil para el tratamiento de enfermedades seleccionadas a partir de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

### Breve Descripción de las Figuras

La **Figura 1** es una representación esquemática de un ensayo de la inhibición de la interacción entre S100A9 humana biotinilada y RAGE-Fc humana usando un enlazador de S100A9 que es una molécula pequeña.

15 La **Figura 2** es una gráfica que muestra la unión competitiva del compuesto del Ejemplo 59 (ABR-238901) a S100A9 en la presencia de (A) RAGE, (B) TLR4/MD2 y (C) EMMPRIN. En el ensayo, S100A9 se inyectó (2 min; 30  $\mu$ L/min) a  $\sim$  1.3  $\mu$ g/mL sobre RAGE/Fc humano acoplado a amina (densidad  $\sim$  3,0 kRU), TLR4/MD2 (densidad  $\sim$  3,9 kRU) o EMMPRIN/Fc (densidad  $\sim$  2,9 kRU)  $\pm$  0,049-100  $\mu$ M ABR-238901. La unión de S100A9 a (A) RAGE, (B) TLR4/MD2 o (C) EMMPRIN en la ausencia o presencia de un competidor se expresa como respuestas en unidades de resonancia (RU) en el eje-Y y se representa frente a la concentración del competidor y se ajusta en un modelo de respuesta a la dosis sigmoideal para el cálculo de la concentración que proporciona 50% de inhibición ( $CI_{50}$ ). Tampón de ensayo - 10 mM de HEPES, 0,15 M de NaCl, pH 7,4 (tampón HBS), que contiene 0,005% v/v de Tensioactivo P20, 1 mM de  $Ca^{2+}$  y 20  $\mu$ M de  $Zn^{2+}$ . Después de cada ciclo, la regeneración se hizo por un pulso de 30  $\mu$ L de 3 mM de EDTA en tampón HBS.

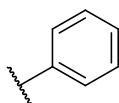
25 La **Figura 3** es una gráfica de barras que muestra el efecto del tratamiento del compuesto en el crecimiento del tumor MC38-C215. Se inocularon ratones con células tumorales s.c. y el tratamiento con (A) el Ejemplo 63 (ABR-238581) o (B) el Ejemplo 59 (ABR-238901) se inició al siguiente día. El tratamiento (30 mg/kg) se proporcionó diariamente oralmente. En el punto final (día 15 y 16, respectivamente), los ratones se sacrificaron y los tumores se escindieron y pesaron. Las barras de error indican SEM. La diferencia en peso del tumor entre los grupos de tratamiento fue evaluada estadísticamente por la prueba U de Mann-Whitney no paramétrica.

### Descripción Detallada de la Invención

Para el propósito de la presente invención, el término alquilo, ya sea solo o como parte de un radical, incluye alquilo de cadena recta o ramificada de la fórmula general  $C_nH_{2n+1}$ .

El término alquilo C1-C3 incluye metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

35 El término fenilo se refiere a un radical  $C_6H_5$  de la fórmula



Para el propósito de la presente invención, el término halógeno se refiere a F, Cl, Br e I.

El término hidroxilo se refiere a un radical de la fórmula -OH.

40 El término hidroxilo-alquilo C1-C3 se refiere a un radical alquilo sustituido con un hidroxilo, por ejemplo, 1-hidroxipropan-2-ilo.

El término alquiltio C1-C3 se refiere a un radical de la fórmula -SR, en donde R es alquilo C1-C3.

El término alcoxi C1-C3 se refiere a un radical de la fórmula -OR, en donde R es alquilo C1-C3.

El término fenoxi se refiere a un radical de la fórmula -OR en donde R es fenilo.

45 El término ciano se refiere a un radical de fórmula



(es decir, -CN).

El término S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3 se refiere a un radical de fórmula



en donde R es alquilo C1-C3.

5 El término S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C3-C6 se refiere a un radical de fórmula



en donde R es cicloalquilo C3-C6.

El término S(O)<sub>2</sub>hidroxialquilo C1-C3 se refiere a un radical de fórmula

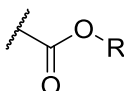
10



en donde R es hidroxialquilo C1-C3.

El término C(O)Oalquilo C1-C3 se refiere a un radical de fórmula

15



en donde R es alquilo C1-C3.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia subsecuentemente descrito puede pero no necesita ocurrir, y que la descripción incluye casos en donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los cuales no ocurre.

20 “Farmacéuticamente aceptable” significa que el cual es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es en general segura, no tóxica, y no biológicamente ni de otro modo indeseable e incluye aquella la cual es aceptable para uso farmacéutico veterinario así como humano.

El término sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable, como se define en la presente, y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético; o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor bien se reemplaza por un ión de metal, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o coordinados con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen por ejemplo, dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, morfolina, y trometamina. Las bases inorgánicas aceptables incluyen por ejemplo, amoníaco, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

Siempre que un carbono quiral esté presente en una estructura química, se pretende que todos los estereoisómeros asociados con ese carbono quiral estén abarcados por la estructura, a menos que se especifique de otro modo. Usando el sistema notacional RS de Cahn-Ingold-Prelog, cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R) o (S), y el compuesto puede estar presente como una mezcla de sus estereoisómeros, por ejemplo, una mezcla racémica, o un estereoisómero únicamente.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas, por ejemplo, 2-hidroxipiridina y su tautómero 2-piridona. Se contempla que cualquiera de tales tautómeros está dentro del alcance de la invención.

También, en un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente, cualquier átomo de hidrógeno puede ser reemplazado por un deuterio (<sup>2</sup>H), y se considera que cualquiera de tal compuesto deuterado de fórmula (I), que comprende uno o más deuterios en lugar del número correspondiente de átomos de hidrógeno, está dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) llevan un grupo hidroxilo en el anillo que contiene W, X, Y y Z. Se ha encontrado que

los compuestos alcoxi correspondientes, es decir, donde tal grupo hidroxilo está alquilado, son profármacos de los compuestos de fórmula (I).

“Cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para el estado de enfermedad. La “cantidad terapéuticamente efectiva” variará dependiendo del compuesto, el estado de enfermedad a ser tratado, la severidad de la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la ruta y forma de administración, el juicio del médico que atiende o practicante veterinario, etc..

Como se usa en la presente los términos “tratamiento” o “tratar” es una estrategia para obtener resultados benéficos o deseados que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a, mejora o alivio de uno o más síntomas o condiciones, disminución del grado de la enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), prevención de dispersión de la enfermedad, retardo o ralentización del progreso de la enfermedad, alivio o paliación del estado de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total) ya sea detectable o indetectable. El término también puede significar prolongar la supervivencia comparado con la supervivencia esperada sin el tratamiento.

El término mamífero se refiere a un ser humano o cualquier animal mamífero, por ejemplo, un primate, un animal de granja, un animal de mascota, o un animal de laboratorio. Ejemplos de tales animales son monos, vacas, ovejas, caballos, cerdos, perros, gatos, conejos, ratones, ratas, etc. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

El término cáncer se refiere a cualquier crecimiento maligno o tumor causado por la división celular anormal e incontrolada; puede dispersarse a otras partes del cuerpo a través del sistema linfático o la corriente sanguínea e incluye tanto tumores sólidos como tumores que se originan en la sangre. Los cánceres ejemplares incluyen carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con SIDA, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal, cáncer anorrectal, cáncer de apéndice, astrocitoma cerebelar infantil, astrocitoma cerebral infantil, carcinoma de células basales, cáncer biliar, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer del conducto biliar intrahepático, cáncer de la vejiga urinaria, cáncer de huesos y articulación, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, tumor cerebral, glioma troncal cerebral, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, glioma de la ruta visual e hipotalámico, cáncer de mama, adenomas bronquiales/carcinoides, cáncer del sistema nervioso, linfoma del sistema nervioso, cáncer del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central, cáncer cervical, cánceres infantiles, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, linfoma de células-T cutáneas, neoplasma linfoide, micosis fungoides, síndrome de Sezary, cáncer endometrial, cáncer esofágico, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer ocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), tumor de células germinales, tumor de células germinales de ovario, glioma de tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, cáncer ocular, sarcoma Kaposi, cáncer renal, cáncer de laringe, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia de células pilosas, cáncer de la cavidad oral y labial, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma no de Hodgkin, linfoma del sistema nervioso central primario, macroglobulinemia de Waldenstrom, melanoma intraocular (ojo), carcinoma de células Merkel, mesotelioma maligno, cáncer de cuello escamoso metastásico, cáncer de la lengua, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor potencial maligno bajo de ovario, cáncer pancreático, cáncer pancreático de células de islotes, cáncer de seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer paratiroide, cáncer de pene, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos suprasensorial, tumor pituitario, neoplasma de células del plasma/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer de la glándula salival, familia de tumores de sarcoma de Ewing, sarcoma de tejido blando, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de piel (melanoma), cáncer de intestino delgado, carcinoma de células escamosas, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma, timoma y carcinoma tímico, cáncer tiroideo, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y ureter y otros órganos urinarios, tumor trofoblástico gestacional, cáncer uretral, cáncer vaginal, cáncer vulvar, y tumor de Wilm.

El término trastorno autoinmune (o enfermedad autoinmune) se refiere a cualquier trastorno que se origina a partir de una respuesta inmune inapropiada del cuerpo contra las sustancias y tejidos normalmente presentes en el cuerpo (autoinmunidad). Tal respuesta puede estar restringida a ciertos órganos o involucrar un tejido particular en diferentes lugares. Los trastornos autoinmunes ejemplares son encefalomielitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, esclerosis lateral amiotrófica, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, síndrome antisintetasa, alergia atópica, dermatitis atópica, anemia aplásica autoinmune, cardiomiopatía autoinmune, enteropatía autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad del oído interno autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune, neuropatía periférica autoinmune, pancreatitis autoinmune, síndrome poliendocrino autoinmune, dermatitis de progesterona autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, urticaria autoinmune, uveítis autoinmune, esclerosis concéntrica Balo/enfermedad de Balo, enfermedad de Behçet, enfermedad de Berger, encefalitis de Bickerstaff, síndrome de Blau, pénfigo bulloso, enfermedad de Castleman, enfermedad celiaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía

desmielinante inflamatoria crónica, osteomielitis multifocal recurrente crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg-Strauss, pénfigo cicatricial, síndrome de Cogan, enfermedad de aglutinina fría, deficiencia del componente 2 del complemento, dermatitis de contacto, arteritis craneal, síndrome de CREST, enfermedad de Crohn (uno de los dos tipos de enfermedad intestinal inflamatoria idiopática "IBD", por sus siglas en inglés), síndrome de Cushing, angiitis leucocitoclástica cutánea, enfermedad de Deigo, enfermedad de Dercum, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, esclerosis sistémica cutánea difusa, síndrome de Dressler, lupus inducido por fármaco, lupus eritematoso discoide, eccema, endometriosis, artritis relacionada con entesitis, fasciitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, epidermólisis bullosa adquirida, eritema nodoso, eritroblastosis fetal, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Evan, fibrodisplasia osificante progresiva, alveolitis fibrosante (o fibrosis pulmonar idiopática), gastritis, pénfigo gastrointestinal, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barré (GBS, por sus siglas en inglés), encefalopatía de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional (también conocido como pénfigo gestacional), Hidradenitis supurativa, síndrome de Hughes-Stovin, hipogammaglobulinemia, enfermedades desmielinantes inflamatorias idiopáticas, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía de IgA, miositis de cuerpos de inclusión, polineuropatía desmielinante inflamatoria crónica, cistitis intersticial, artritis idiopática juvenil (conocida como artritis reumatoide juvenil), enfermedad de Kawasaki, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, enfermedad de IgA lineal (LAD, por sus siglas en inglés), hepatitis lupoide (conocida como hepatitis autoinmune), lupus eritematoso, síndrome de Majeed, enfermedad de Ménière, poliangiitis microscópica, enfermedad del tejido conectivo mixto, morfea, enfermedad de Mucha-Habermann (conocida como pitiriasis liquenoide y varioliformis aguda), esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica (también enfermedad de Devic), neuromiotonía, pénfigo cicatricial ocular, síndrome opsoclonos-mioclonus, tiroiditis de Ord, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con estreptococos), degeneración cerebelar paraneoplásica, hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH, por sus siglas en inglés), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonage-Turner, pars planitis, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, encefalomielitis perivenosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, polimiositis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, neuropatía inflamatoria progresiva, psoriasis, artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, aplasia de células rojas pura, encefalitis de Rasmussen, fenómeno de Raynaud, policondritis recidivante, síndrome de Reiter, síndrome de las piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, artritis reumatoide, fiebre reumática, sarcoidosis, esquizofrenia, síndrome de Schmidt otra forma de APS, síndrome de Schnitzler, Escleritis, Escleroderma, Enfermedad de Suero, síndrome de Sjögren, espondiloartropatía, síndrome de persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda (SBE, por sus siglas en inglés), síndrome de Susac, síndrome de Sweet, oftalmía simpática, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), trombocitopenia, síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversal, colitis ulcerativa (uno de los dos tipos de enfermedad intestinal inflamatoria idiopática "IBD"), enfermedad del tejido conectivo no diferenciado diferente de la enfermedad del tejido conectivo mixto, espondiloartropatía no diferenciada, vasculitis urticarial, vasculitis, vitiligo, y granulomatosis de Wegener.

El término trastorno inflamatorio (o enfermedad inflamatoria) se refiere a un estado patológico asociado con la inflamación, típicamente causado por infiltración de leucocitos. El trastorno inflamatorio puede ser agudo o crónico. Los trastornos inflamatorios ejemplares incluyen enfermedades inflamatorias de la piel, que incluyen, sin limitación, psoriasis y dermatitis atópica, escleroderma sistémico y esclerosis, respuestas asociadas con la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), trastornos de reperusión isquémica que incluyen lesión por reperusión de tejido quirúrgica, condiciones de isquemia miocárdica tales como infarto de miocardio, paro cardíaco, reperusión después de la cirugía cardíaca y constricción después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea, apoplejía, y aneurismas aórticos abdominales, edema cerebral secundario a apoplejía, trauma craneal, choque hipovolémico, asfixia, síndrome de angustia respiratoria de adulto, lesión pulmonar aguda, enfermedad de Behcet, dermatomiositis; polimiositis; esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés); dermatitis; meningitis; encefalitis; uveítis, osteoartritis, lupus nefritis, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide (RA, por sus siglas en inglés), síndrome de Sjorgen, vasculitis, enfermedades que involucran diapedesis de leucocitos, trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés), síndrome de lesión de órgano múltiple secundario a septicemia o trauma, hepatitis alcohólica, neumonía bacteriana, enfermedades mediadas por el complejo de antígeno-anticuerpo que incluyen glomerulonefritis, sepsia, sarcoidosis, respuestas inmunopatológicas a trasplante de tejido u órgano, inflamaciones del pulmón, que incluyen pleuresía, alveolitis, vasculitis, neumonía, bronquitis crónica, bronquiectasia, panbronquiolitis difusa, neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés), y fibrosis quística, etc.

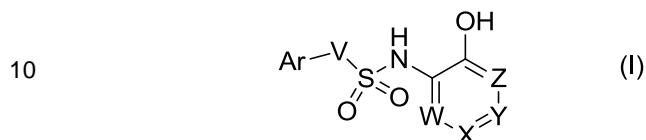
El término trastorno neurodegenerativo (o enfermedad neurodegenerativa) se refiere a trastornos asociados con una pérdida progresiva de la estructura o función de neuronas que afectan la estructura o función del cerebro, médula espinal o sistema nervioso periférico. Los trastornos neurodegenerativos ejemplares incluyen encefalomiopatías mitocondriales y síndromes de dismotilidad intestinal, síndromes de ataxia que incluyen ataxia de Friedreich y ataxia espinocerebelar (SCA, por sus siglas en inglés), lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica familiar y esporádica (FALS y ALS, por sus siglas en inglés, respectivamente), enfermedad de Parkinson esporádica y familiar, enfermedad de Alzheimer esporádica y familiar, enfermedad de Huntington, atrofia olivopontocerebelar, atrofia de sistema múltiple, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de cuerpos lewy difusos, y sinucleinopatías, síndrome de Down, degeneración corticodentatonigral, epilepsia mioclónica familiar progresiva, degeneración estrionigral, distonía de torsión, temblor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, y enfermedad de Hallervorden-



Spatz.

5 El término excipiente se refiere a químicos farmacéuticamente aceptables, tales como aquellos conocidos por los expertos en la técnica de farmacia para ayudar a la administración del agente medicinal. Es un compuesto que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, en general seguro, no tóxico y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso farmacéutico veterinario, así como uso humano. Los excipientes ejemplares incluyen aglutinantes, tensioactivos, diluyentes, disgregantes, antiadherentes, y lubricantes.

De conformidad con un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



como se define en la presente anteriormente.

En algunas modalidades, en un compuesto de fórmula (I),

W es N o CH;

15 X es N o CR<sub>1</sub>;

Y es N o CR<sub>2</sub>;

Z es N o CR<sub>3</sub>;

al menos uno y a lo sumo dos de W, X, Y y Z son N;

R<sub>1</sub> es H o halógeno;

20 R<sub>2</sub> es H, halógeno, ciano, C(O)OH, C(O)Oalquilo C1-C3, alquilo C1-C3, hidroxil-alquilo C1-C3, o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3;

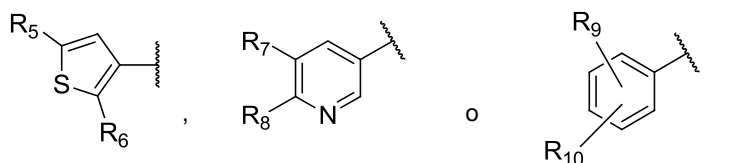
R<sub>3</sub> es H o halógeno;

V es (CHR<sub>4</sub>)<sub>m</sub>;

m es 0 ó 1;

R<sub>4</sub> es H o metilo;

25 Ar es



30 R<sub>5</sub> es H o halógeno;

R<sub>6</sub> es H o halógeno;

R<sub>7</sub> es H, halógeno, alquilo C1-C3, o fenilo;

R<sub>8</sub> es H, halógeno, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F, fenoxi, NHR<sub>11</sub>, o NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;

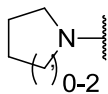
35 R<sub>9</sub> es H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F, alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F, o C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>10</sub> es H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F, alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F, o C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>11</sub> es alquilo C1-C3;

40 R<sub>12</sub> es alquilo C1-C3; o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ambos unidos, forman un anillo de fórmula



5 R<sub>13</sub> es H o alquilo C1-C3; y

R<sub>14</sub> es H o alquilo C1-C3.

En un compuesto de fórmula (I), W es N o CH; X es N o CR<sub>1</sub>; Y es N o CR<sub>2</sub>; y Z es N o CR<sub>3</sub>; y al menos uno y a lo sumo dos de W, X, Y y Z son N.

10 En un compuesto de fórmula (I), R<sub>1</sub> es H, halógeno, por ejemplo, Cl o Br; S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, por ejemplo, CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>; ciano, o alquilo C1-C3, por ejemplo, metilo, opcionalmente sustituido con uno o más F, tal como CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> es H, halógeno, ciano, C(O)OH, C(O)Oalquilo C1-C3, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F, hidroxi-alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C3-C6 o S(O)<sub>2</sub>hidroxialquilo C1-C3; y R<sub>3</sub> es H, halógeno o ciano.

15 En algunas modalidades, R<sub>1</sub> es H o halógeno, por ejemplo, H o Cl; R<sub>2</sub> es H, halógeno, por ejemplo, Cl o Br; ciano; C(O)OH; C(O)Oalquilo C1-C3, por ejemplo, C(O)OCH<sub>3</sub>; alquilo C1-C3, por ejemplo, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; hidroxi-alquilo C1-C3, por ejemplo, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH; o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, por ejemplo, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub> es H o halógeno, por ejemplo, H, Cl o Br, por ejemplo, Cl o Br.

20 En algunas modalidades, la porción R<sub>1</sub> es H, halógeno, por ejemplo, Cl o Br, por ejemplo, Cl; S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, por ejemplo, CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>; ciano, o alquilo C1-C3, por ejemplo, metilo, opcionalmente sustituido con uno o más F, por ejemplo, CF<sub>3</sub>.

En algunas modalidades, R<sub>1</sub> es H o halógeno, por ejemplo, H, Cl, o Br, en particular H o Cl. En algunas modalidades, R<sub>1</sub> es halógeno, por ejemplo, R<sub>1</sub> es Cl o Br, en particular Cl. En algunas otras modalidades, R<sub>1</sub> es H.

En algunas modalidades, R<sub>1</sub> se selecciona a partir de H, Cl, Br, CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>, ciano y CF<sub>3</sub>.

25 La porción R<sub>2</sub> es H, halógeno, ciano, C(O)OH, C(O)Oalquilo C1-C3, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F, hidroxi-alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C3-C6 o S(O)<sub>2</sub>hidroxialquilo C1-C3.

Cuando R<sub>2</sub> es halógeno, por ejemplo, puede ser Cl, Br o I, en particular Cl o Br, más particularmente Cl.

Cuando R<sub>2</sub> es C(O)Oalquilo C1-C3, por ejemplo, puede ser C(O)Oalquilo C1-C2, por ejemplo, C(O)OCH<sub>3</sub>.

Cuando R<sub>2</sub> es alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F, por ejemplo, puede ser CF<sub>3</sub>.

Cuando R<sub>2</sub> es hidroxi-alquilo C1-C3, por ejemplo, puede ser CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH.

30 Cuando R<sub>2</sub> es S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, por ejemplo, puede ser CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHS(O)<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>.

Cuando R<sub>2</sub> es S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C3-C6, por ejemplo, puede ser S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C4-C6, o S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C4-C5, por ejemplo, ciclopentanosulfonilo.

Cuando R<sub>2</sub> es S(O)<sub>2</sub>hidroxialquilo C1-C3, por ejemplo, puede ser OHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub> (3-hidroxipropanosulfonilo).

35 En algunas modalidades, R<sub>2</sub> es H, halógeno, C(O)OH, C(O)Oalquilo C1-C3, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F, hidroxi-alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C3-C6 o S(O)<sub>2</sub>hidroxialquilo C1-C3.

En algunas modalidades, R<sub>2</sub> es H, halógeno, C(O)OH, C(O)Oalquilo C1-C3, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C3-C6 o S(O)<sub>2</sub>hidroxialquilo C1-C3.

40 En algunas modalidades, R<sub>2</sub> es H, halógeno, C(O)Oalquilo C1-C3, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C3-C6 o S(O)<sub>2</sub>hidroxialquilo C1-C3.

En algunas modalidades, R<sub>2</sub> es H, Cl, Br, I, ciano, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>OH)(CH<sub>3</sub>)CH-, CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHS(O)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>, ciclopentanosulfonilo, o CH<sub>2</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>.

45 En algunas modalidades, R<sub>2</sub> es H, halógeno, ciano, C(O)OH, C(O)Oalquilo C1-C3, alquilo C1-C3, hidroxi-alquilo C1-C3, o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3. Por ejemplo, R<sub>2</sub> puede ser seleccionado a partir de H, Cl, Br, ciano, COOH, COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, y SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En algunas modalidades,  $R_2$  es H, halógeno, ciano, C(O)OH, C(O)Oalquilo C1-C3, alquilo C1-C3, hidroxi-alquilo C1-C3, o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3. Por ejemplo,  $R_2$  puede ser seleccionado a partir de H, Cl, Br, ciano, COOH, COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, y SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

5 En algunas modalidades,  $R_2$  se selecciona a partir de H, halógeno, C(O)Oalquilo C1-C3, alquilo C1-C3, hidroxi-alquilo C1-C3, y S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3. Por ejemplo,  $R_2$  puede ser seleccionado a partir de H, Cl, Br, C(O)OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, y SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En algunas modalidades,  $R_2$  es H, halógeno, ciano, C(O)OH, C(O)Oalquilo C1-C3, hidroxi-alquilo C1-C3, o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, por ejemplo, H, halógeno, hidroxi-alquilo C1-C3, o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3. Por ejemplo,  $R_2$  puede ser seleccionado a partir de H, Cl, Br, ciano, C(O)OH, COOCH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, y SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

10 En algunas modalidades,  $R_2$  es H, halógeno, ciano, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C3-C6 o S(O)<sub>2</sub>hidroxialquilo C1-C3, por ejemplo,  $R_2$  es H, halógeno, ciano o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3; por ejemplo, H, halógeno, o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3; o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3.

En algunas modalidades,  $R_2$  es H, halógeno, o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C3-C6 o S(O)<sub>2</sub>hidroxialquilo C1-C3, por ejemplo,  $R_2$  es H, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C3-C6 o S(O)<sub>2</sub>hidroxialquilo C1-C3.

15 En algunas modalidades,  $R_2$  es H, ciano, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C3-C6 o S(O)<sub>2</sub>hidroxialquilo C1-C3, por ejemplo,  $R_2$  es H, ciano, o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3.

En algunas modalidades,  $R_2$  es H o halógeno o ciano, por ejemplo, H o ciano.

En algunas modalidades,  $R_2$  es H o halógeno, por ejemplo,  $R_2$  es H, Cl o Br; o  $R_2$  es H o Cl.

En algunas modalidades,  $R_2$  es como se define en la presente, pero  $R_2$  no es H.

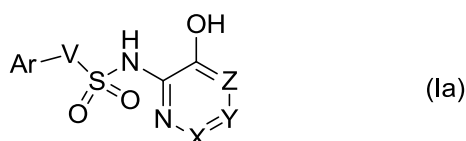
20 La porción  $R_3$  es H, halógeno o ciano. En algunas modalidades,  $R_3$  es H o halógeno, por ejemplo, H, Cl o Br, en particular H o Cl. En algunas modalidades,  $R_3$  es H. En algunas otras modalidades,  $R_3$  es halógeno, por ejemplo, Cl o Br, en particular Cl.

En algunas modalidades,  $R_1$  es H,  $R_2$  es como se define en la presente, y  $R_3$  es H.

25 En algunas modalidades,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se definen en la presente, pero al menos uno de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  no es H. En algunas otras modalidades,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se definen en la presente, pero al menos uno de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  es H. En algunas otras modalidades,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se definen en la presente, pero al menos dos de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son H. En algunas otras modalidades,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son todos H.

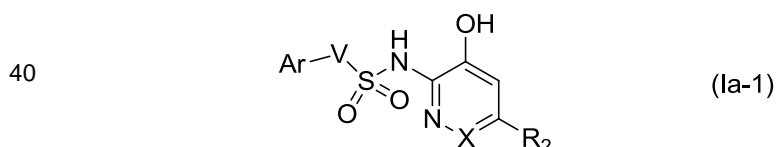
En algunas modalidades, W es N o CH; X es N o CH; Y es N o CR<sub>2</sub>; y Z es N o CH; al menos uno y a lo sumo dos de W, X, Y y Z son N; y  $R_2$  es como se define en la presente.

30 En la fórmula (I), al menos uno y a lo sumo dos de W, X, Y y Z son N. En algunas modalidades, W es N; X es N o CR<sub>1</sub>; Y es N o CR<sub>2</sub>; y Z es N o CR<sub>3</sub>, y a lo sumo uno de X, Y y Z es N, y el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (Ia)



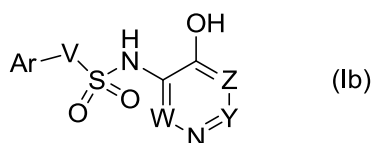
en donde Ar, V, X, Y y Z son como se definen en la presente.

En algunas modalidades particulares, W es N, Y es CR<sub>2</sub>, y Z es CH; y el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (Ia-1)



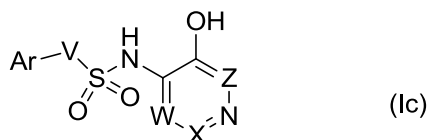
en donde Ar y V son como se definen en la presente, X es N o CR<sub>1</sub>, y  $R_2$  es como se define en la presente, por ejemplo,  $R_2$  es halógeno, ciano o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, en particular  $R_2$  es halógeno o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3.

45 En algunas otras modalidades, W es N o CH; X es N; Y es N o CR<sub>2</sub>; y Z es N o CR<sub>3</sub>, y a lo sumo uno de W, Y y Z es N, y el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (Ib)



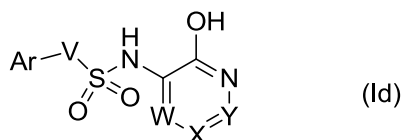
en donde Ar, V, W, Y y Z son como se definen en la presente.

- 5 En todavía otras modalidades, W es N o CH; X es N o CR<sub>1</sub>; Y es N; y Z es N o CR<sub>3</sub>, y a lo sumo uno de W, X y Z es N, y el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (Ic)



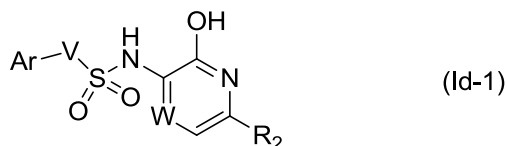
10 en donde Ar, V, W, X y Z son como se definen en la presente.

En otras modalidades, W es N o CH; X es N o CR<sub>1</sub>; Y es N o CR<sub>2</sub>; y Z es N, y a lo sumo uno de W, X e Y es N, y el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (Id)



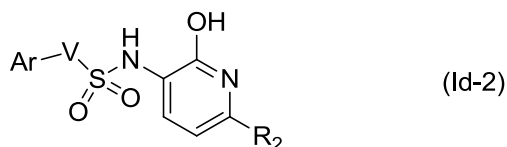
15 en donde Ar, V, W, X e Y son como se definen en la presente.

En algunas modalidades particulares, W es CH o N, X es CH, Y es CR<sub>2</sub>, y Z es N, y el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (Id-1)



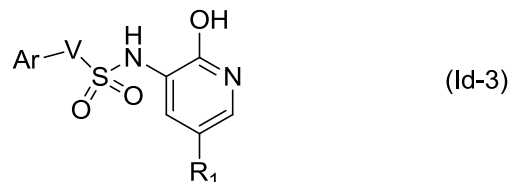
20 en donde Ar, V, y R<sub>2</sub> son como se definen en la presente, por ejemplo, R<sub>2</sub> es ciano, halógeno o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, por ejemplo, R<sub>2</sub> es halógeno o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3,

- 25 En algunas otras modalidades particulares, W es CH, X es CH, Y es CR<sub>2</sub>, y Z es N, y el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (Id-2)



30 en donde Ar, V, y R<sub>2</sub> son como se definen en la presente, por ejemplo, R<sub>2</sub> es ciano, halógeno o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, por ejemplo, R<sub>2</sub> es halógeno o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3,

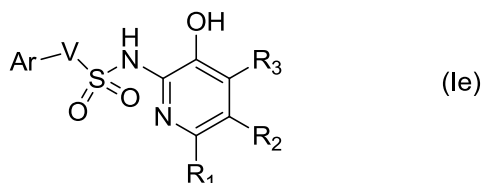
En algunas otras modalidades particulares, W es CH, X es CR<sub>1</sub>, Y es CH, y Z es N, y el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (Id-3)



35 en donde Ar, V, y R<sub>1</sub> son como se definen en la presente, por ejemplo, R<sub>1</sub> es halógeno.

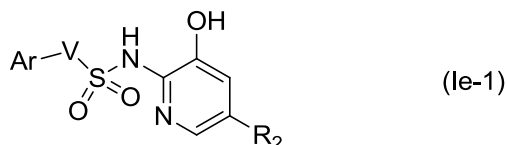
En algunas modalidades, solamente uno de W, X, Y y Z es N. Por ejemplo, W es N; X es CR<sub>1</sub>; Y es CR<sub>2</sub>; y Z es CR<sub>3</sub>, y el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (Ie)

40



5 en donde Ar, V, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se definen en la presente.

En algunas modalidades particulares, W es N; X es CH; Y es CR<sub>2</sub>; y Z es CH, y el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (Ie-1)

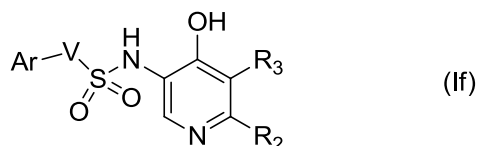


10

en donde Ar, V y R<sub>2</sub> son como se definen en la presente, por ejemplo, R<sub>2</sub> es S(O)<sub>2</sub> alquilo C1-C3,

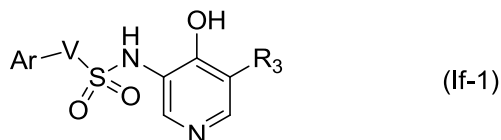
En algunas otras modalidades, cuando solamente uno de W, X, Y y Z es N, X es N, W es CH, Y es CR<sub>2</sub>, y Z es CR<sub>3</sub>, y el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (If)

15



en donde Ar, V, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se definen en la presente.

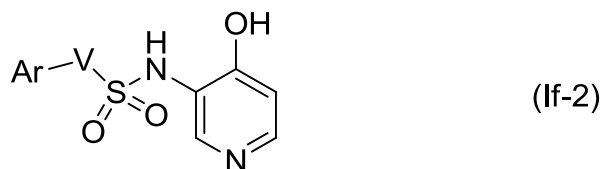
20 En algunas modalidades particulares, X es N, W e Y son ambos CH, y Z es CR<sub>3</sub>, y el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (If-1)



25 en donde Ar, V y R<sub>3</sub> son como se definen en la presente, por ejemplo, R<sub>3</sub> es halógeno.

En algunas otras modalidades particulares, X es N, y W, Y y Z son todos CH, y el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (If-2)

30

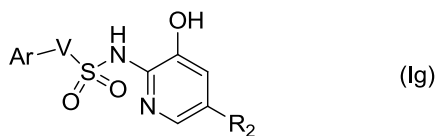


en donde Ar y V son como se definen en la presente.

En otras modalidades, cuando solamente uno de W, X, Y y Z es N, W es CH, X es CR<sub>1</sub>, Y es CR<sub>2</sub> y Z es N.

35 En algunas modalidades de conformidad con las fórmulas (Ia), (Ib), y (Id) Y es CR<sub>2</sub>, en donde R<sub>2</sub> es como se define en la presente.

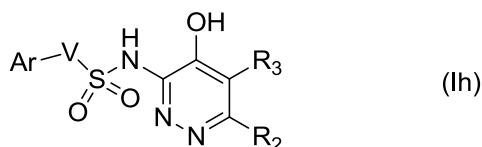
En algunas modalidades, en un compuesto de fórmula (Ia), X es CH, Y es CR<sub>2</sub>, y Z es CH; el compuesto puede entonces ser representado por la fórmula (Ig)



5 en donde Ar, V, y R<sub>2</sub> son como se definen en la presente.

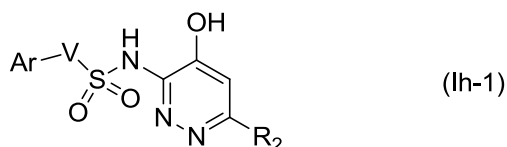
En algunas modalidades, dos de W, X, Y y Z son N, por ejemplo, W y X o W y Z son N. En algunas modalidades, los dos N son adyacentes, por ejemplo, W y X son N. En algunas otras modalidades, los dos N no son adyacentes por ejemplo, W y Z son N, o Z y X son N.

10 De este modo, en algunas modalidades, W y X son N, y el compuesto de la invención puede ser representado por la fórmula (Ih)



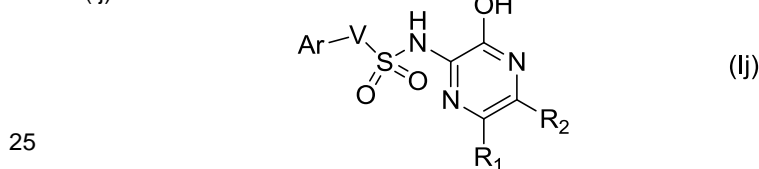
en donde Ar, V, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se definen en la presente.

15 En algunas modalidades particulares, W y X son N, Y es CR<sub>2</sub>, y Z es CH, y el compuesto de la invención puede ser representado por la fórmula (Ih-1)



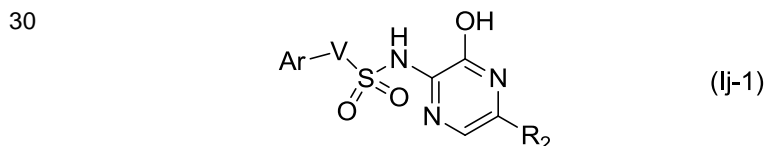
20 en donde Ar, V, y R<sub>2</sub> son como se definen en la presente, por ejemplo, R<sub>2</sub> es halógeno o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3.

En algunas otras modalidades, W y Z son N, y el compuesto de la invención puede ser representado por la fórmula (Ij)



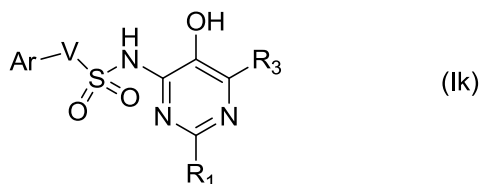
en donde Ar, V, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen en la presente.

En algunas modalidades particulares, W es N, X es CH, Y es CR<sub>2</sub> y Z es N, y el compuesto de la invención puede ser representado por la fórmula (Ij-1)



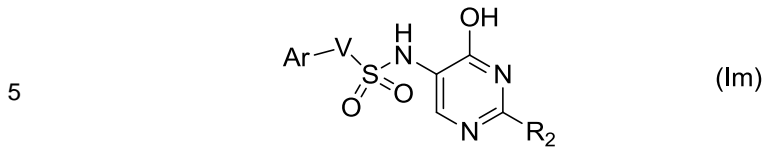
en donde Ar, V, R<sub>2</sub> son como se definen en la presente, por ejemplo, R<sub>2</sub> es halógeno, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3 o ciano.

35 En todavía otras modalidades, W e Y son N, y el compuesto de la invención puede ser representado por la fórmula (Ik)



40 en donde Ar, V, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se definen en la presente.

En todavía otras modalidades, X y Z son N, y el compuesto de la invención puede ser representado por la fórmula (Im)

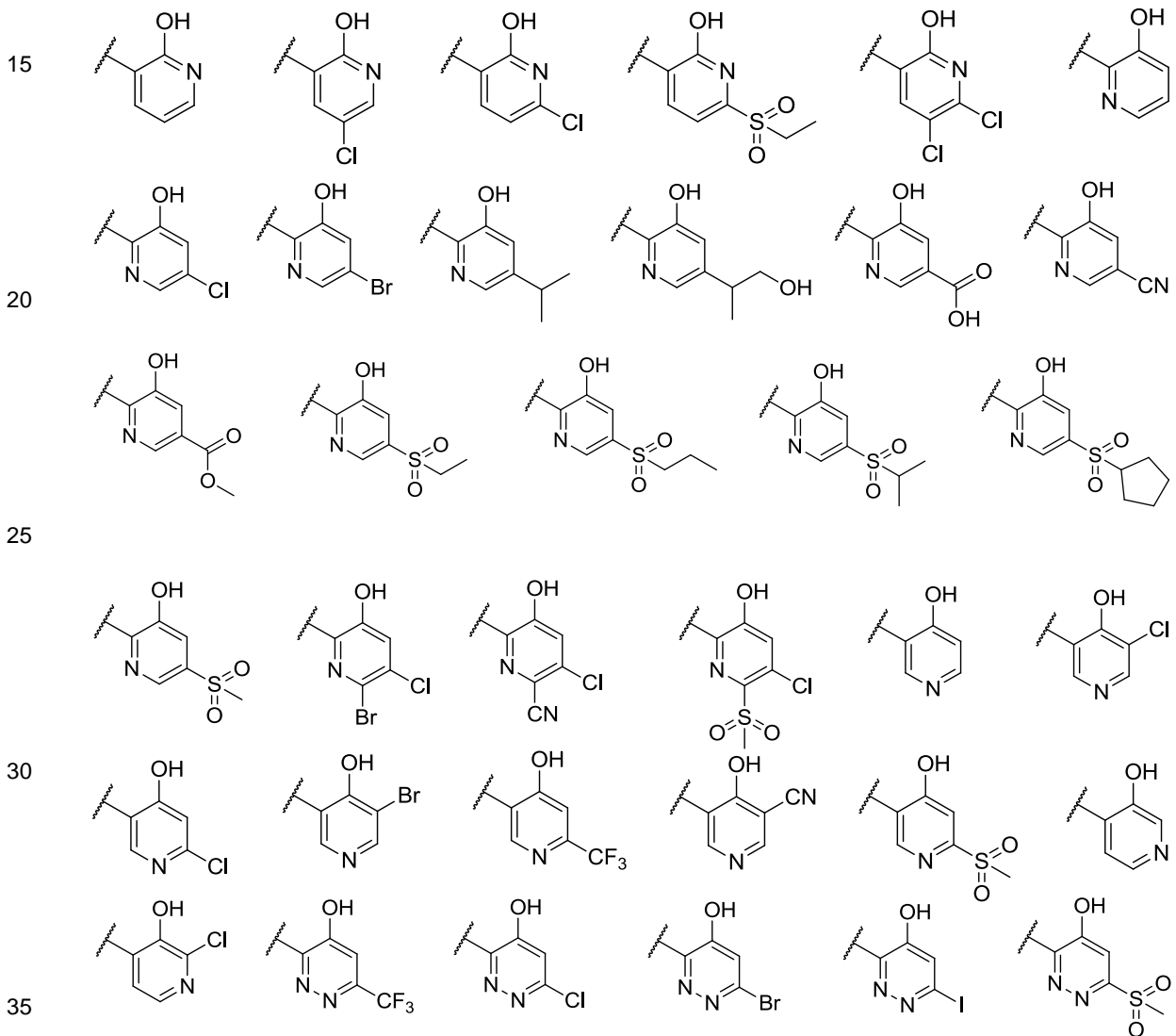


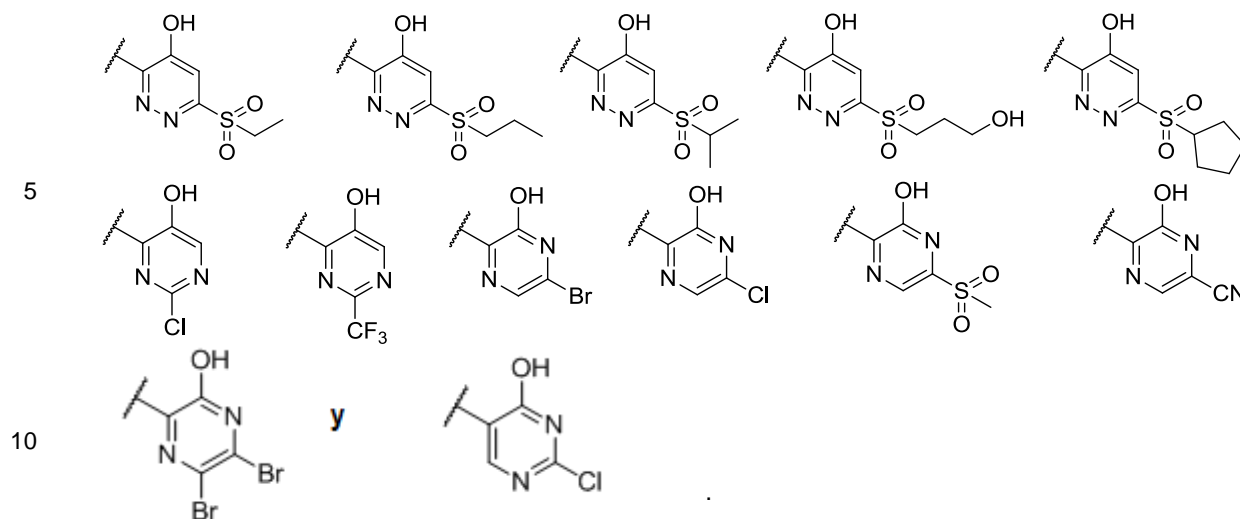
en donde Ar, V y R<sub>2</sub> son como se definen en la presente.

En algunas modalidades particulares, la porción



se selecciona a partir de:

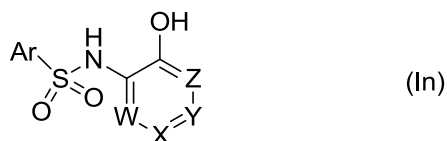




En un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente, V es  $(CHR_4)_m$ , en donde m es 0 ó 1, y  $R_4$  es H o alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F. En algunas modalidades,  $R_4$  es H o metilo, opcionalmente sustituido con uno o más F, por ejemplo,  $R_4$  es H o  $CF_3$ , o  $R_4$  es H.

15

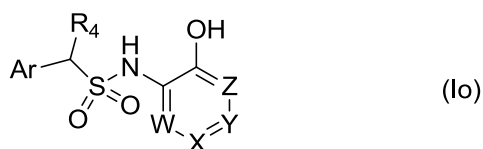
En algunas modalidades, m es 0, es decir, el compuesto puede ser representado por la fórmula (In)



20 en donde Ar, W, X, Y y Z son como se definen en la presente.

20

En algunas otras modalidades, m es 1, es decir, el compuesto puede ser representado por la fórmula (Io)

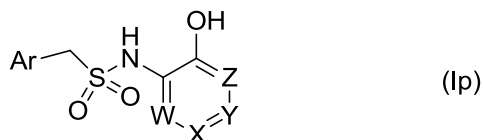


25

en donde Ar,  $R_4$ , W, X, Y y Z son como se definen en la presente.

La porción  $R_4$  es H o alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F. En algunas modalidades  $R_4$  es H o  $CH_3$ . En algunas modalidades,  $R_4$  es H, y un compuesto de fórmula (Io) puede entonces ser representado por la fórmula (Ip)

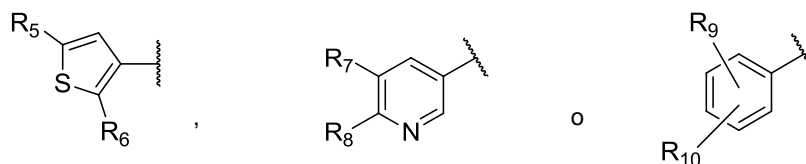
30



en donde Ar, W, X, Y y Z son como se definen en la presente.

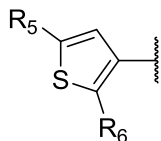
En la fórmula (I), la porción Ar es

35

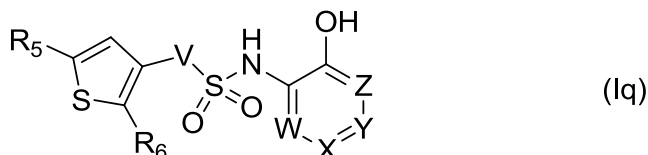




En algunas modalidades, Ar es



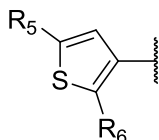
5 y el compuesto de fórmula (I) puede entonces ser representado por la fórmula (Iq)



10 en donde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, V, W, X, Y y Z son como se definen en la presente.

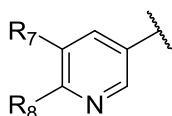
En un compuesto de fórmula (Iq), R<sub>5</sub> es H, halógeno o ciano, por ejemplo, R<sub>5</sub> es H o halógeno, y R<sub>6</sub> es H o halógeno. En algunas modalidades, R<sub>5</sub> es halógeno o ciano y R<sub>6</sub> es H o halógeno. En algunas modalidades, al menos uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> es halógeno. En algunas modalidades, ambos R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son halógeno, por ejemplo, ambos R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son Cl. En algunas modalidades, R<sub>5</sub> es ciano y R<sub>6</sub> es H o halógeno, en particular H.

15 En algunas modalidades, en un compuesto de fórmula (Iq), la porción

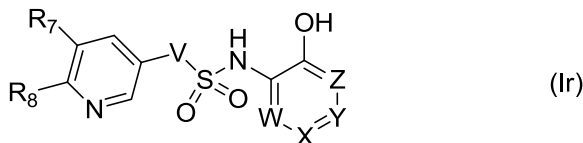


20 es 2,5-diclorotiofen-3-ilo ó 5-cianotiofen-3-ilo.

En algunas modalidades, Ar es



25 y el compuesto de fórmula (I) puede entonces ser representado por la fórmula (Ir)



en donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, V, W, X, Y y Z son como se definen en la presente.

30 En un compuesto de fórmula (Ir), R<sub>7</sub> es H, halógeno, alquilo C1-C3, ciano, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, o fenilo, por ejemplo, H, halógeno, alquilo C1-C3 o fenilo; y R<sub>8</sub> es H, halógeno, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F, alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F, fenoxi, NHR<sub>11</sub>, o NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>. Por ejemplo, en algunas modalidades, R<sub>7</sub> es H, Cl, Br o CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; y R<sub>8</sub> es H, Cl, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO, fenoxi, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH)NH, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo.

35 En algunas modalidades, R<sub>7</sub> es H, halógeno, alquilo C1-C3, ciano o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3; por ejemplo, H, halógeno, alquilo C1-C3, o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3; o H, halógeno, o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3.

Cuando R<sub>7</sub> es halógeno, por ejemplo, es Cl o Br, en particular Br.

Cuando R<sub>7</sub> es S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, por ejemplo, es CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>.

40 Por ejemplo, en algunas modalidades, R<sub>7</sub> es H, halógeno, metilo, fenilo o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3; por ejemplo, H, halógeno o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3; en particular H o halógeno; y R<sub>8</sub> es H, halógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, fenoxi, NHR<sub>11</sub>, o NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>.

En algunas modalidades,  $R_7$  es H o halógeno, por ejemplo, H, Cl o Br, en particular H o Br.

En algunas modalidades,  $R_7$  es como se define en la presente, pero  $R_7$  no es H. En algunas otras modalidades,  $R_7$  es H.

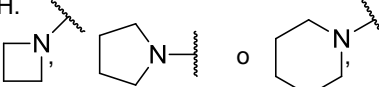
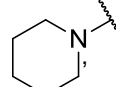
5 La porción  $R_8$  es H, halógeno, alquilo C1-C3, opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; fenoxi,  $NHR_{11}$ , o  $NR_{11}R_{12}$ .


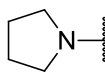
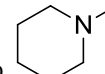
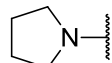
Cuando  $R_8$  es halógeno, por ejemplo, puede ser Cl.

Cuando  $R_8$  es alquilo C1-C3, opcionalmente sustituido con uno o más F; por ejemplo, puede ser  $CH_3$  o  $CF_3$ , en particular puede ser  $CF_3$ .

10 Cuando  $R_8$  es alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; por ejemplo, puede ser  $CH_3O$ ,  $CH_3CH_2O$  o  $(CH_3)_2CHO$ , en particular  $CH_3O$ .

Cuando  $R_8$  es  $NHR_{11}$ , por ejemplo, puede ser  $((CH_3)_2CH)NH$ .

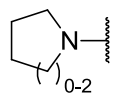
Cuando  $R_8$  es  $NR_{11}R_{12}$ , por ejemplo, puede ser  $(CH_3)_2N$  o  o 

en particular ,  o , por ejemplo, .

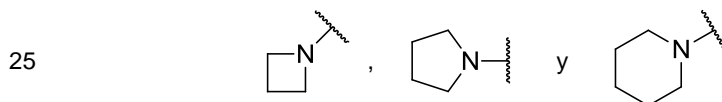
15 En algunas modalidades,  $R_8$  es H, halógeno, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F;  $NHR_{11}$  o  $NR_{11}R_{12}$ ; por ejemplo,  $R_8$  es H, Cl, metoxi, trifluorometilo,  $NHR_{11}$ , o  $NR_{11}R_{12}$ .

Por ejemplo,  $R_7$  es H o Br; y  $R_8$  es H, Cl, metoxi, trifluorometilo,  $NH(CH(CH_3)_2)$  o pirrolidin-1-ilo.

20 En  $NR_{11}R_{12}$ , las porciones  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son seleccionadas independientemente a partir de alquilo C1-C3, por ejemplo, ambos son metilo; o  $R_{11}$  y  $R_{12}$ , junto con el átomo de nitrógeno al cual están ambos unidos, forman un anillo de fórmula

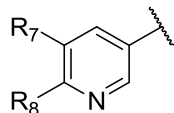


, es decir, un anillo seleccionado a partir de

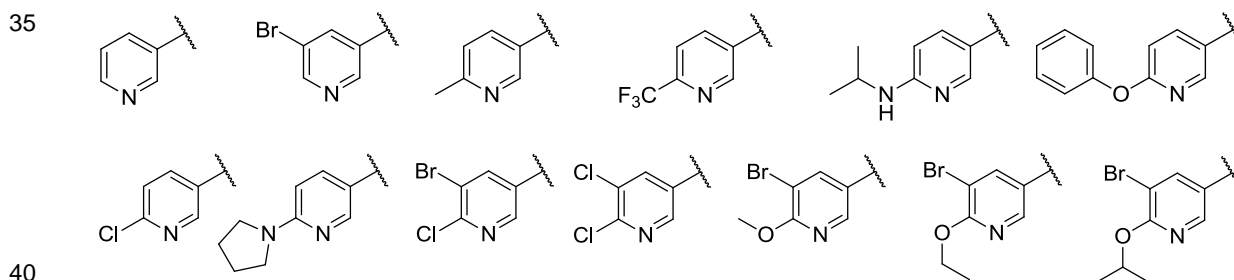


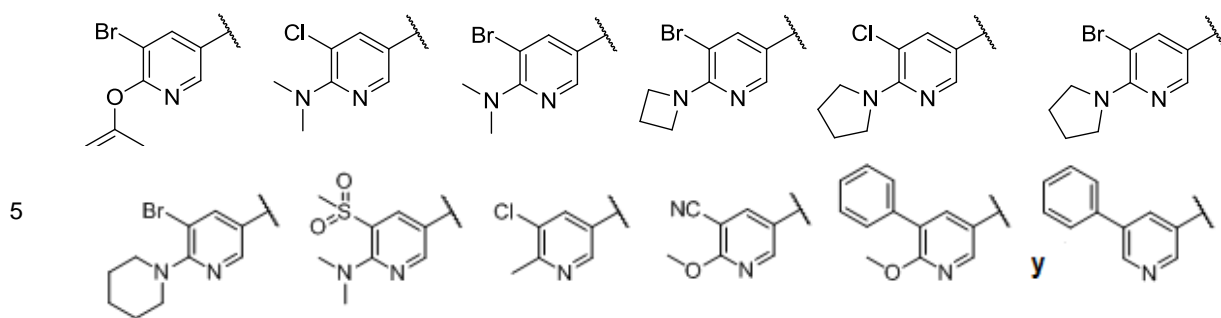
En algunas modalidades, cuando  $NR_{11}R_{12}$  forma un anillo, el anillo es de 4 ó 5 elementos, es decir, es azetidín-1-ilo o pirrolidín-1-ilo. En algunas otras modalidades, cuando el  $NR_{11}R_{12}$  forma un anillo, el anillo es de 5 ó 6 elementos, es decir, es pirrolidín-1-ilo o piperidín-1-ilo. En particular pirrolidín-1-ilo.

30 En algunas modalidades, la porción



se selecciona a partir de:

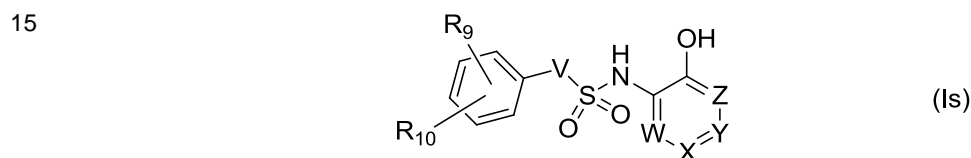




En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), Ar es



y el compuesto de fórmula (I) puede entonces ser representado por la fórmula (Is)



en donde  $R_9$ ,  $R_{10}$ , V, W, X, Y y Z son como se definen en la presente.

20 En un compuesto de fórmula (Is),  $R_9$  y  $R_{10}$  son seleccionados independientemente a partir de H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alquiltio C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; y  $C(O)NR_{13}R_{14}$ . Por ejemplo,  $R_9$  y  $R_{10}$  pueden ser seleccionados independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN,  $CH_3$ ,  $C_3H_7$  (por ejemplo,  $CH_3CH_2CH_2$ ),  $CF_3$ ,  $CH_3CH_2S$ ,  $CH_3O$ ,  $CF_3O$ ,  $C(O)NH_2$ , y  $C(O)N(CH_2CH_3)_2$ .

25 En algunas modalidades,  $R_9$  y  $R_{10}$  son seleccionados independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN,  $CF_3$ ,  $CF_3O$ , y  $C(O)NH_2$ .

En algunas modalidades,  $R_9$  y  $R_{10}$  son seleccionados independientemente a partir de H, halógeno, ciano, alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; y  $C(O)NR_{13}R_{14}$ .

30 En algunas modalidades, uno de  $R_9$  y  $R_{10}$ , se selecciona a partir de H y halógeno, por ejemplo, a partir de H, F, Cl y Br; o a partir de H, F y Cl, por ejemplo, H y Cl. En otras modalidades, ambos  $R_9$  y  $R_{10}$  se seleccionan a partir de H y halógeno, por ejemplo, a partir de H, F, Cl y Br; o a partir de H, F y Cl, por ejemplo, H y Cl. Por ejemplo, ambos  $R_9$  y  $R_{10}$  son halógeno, por ejemplo, F, Cl o Br, tal como F o Cl, en particular Cl.

35 En algunas modalidades, uno de  $R_9$  y  $R_{10}$  es halógeno y el otro se selecciona a partir de H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alquiltio C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; y  $C(O)NR_{13}R_{14}$ . Por ejemplo, uno de  $R_9$  y  $R_{10}$  es halógeno y el otro es una porción como se define en la presente, es decir, se selecciona a partir de H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alquiltio C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; y  $C(O)NR_{13}R_{14}$ ; tal como a partir de F, Cl, Br, CN,  $CH_3$ ,  $C_3H_7$  (por ejemplo,  $CH_3CH_2CH_2$ ),  $CF_3$ ,  $CH_3CH_2S$ ,  $CH_3O$ ,  $CF_3O$ ,  $C(O)NH_2$ , y  $C(O)N(CH_2CH_3)_2$ .

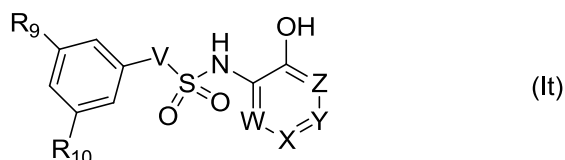
40 En algunas otras modalidades, uno de  $R_9$  y  $R_{10}$  es halógeno y el otro se selecciona a partir de H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; y  $C(O)NR_{13}R_{14}$ . Por ejemplo, uno de  $R_9$  y  $R_{10}$  es halógeno y el otro es una porción como se define en la presente, es decir, se selecciona a partir de H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; y  $C(O)NR_{13}R_{14}$ ; tal como a partir de F, Cl, Br, CN,  $CF_3$ ,  $CF_3O$ , y  $C(O)NH_2$ .

45

En algunas modalidades, R<sub>9</sub> es como se define en la presente, pero es diferente de H. Por ejemplo, R<sub>9</sub> es diferente de H y se localiza en la posición meta o para.

En algunas modalidades, por ejemplo, cuando al menos R<sub>9</sub> es diferente de H, o ambos R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son diferentes de H, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> están localizados en la posición meta y meta', es decir, el compuesto de fórmula (I) puede ser representado por la fórmula (It)

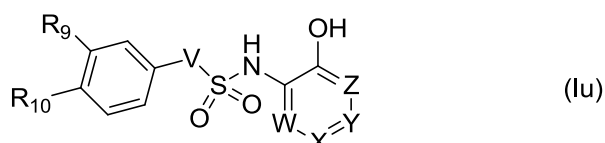
5



10 en donde R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, V, W, X, Y y Z son como se definen en la presente.

En algunas otras modalidades, por ejemplo, cuando al menos R<sub>10</sub> es diferente de H, o ambos R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son diferentes de H, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> están localizados en la posición meta y para, es decir, el compuesto de fórmula (I) puede ser representado por la fórmula (Iu)

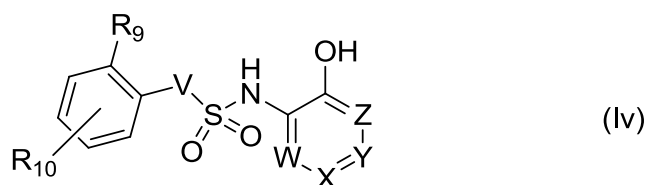
15



en donde R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, V, W, X, Y y Z son como se definen en la presente.

En todavía otras modalidades, por ejemplo, cuando al menos R<sub>9</sub> es diferente de H, o ambos R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son diferentes de H, R<sub>9</sub> está en la posición orto, es decir, el compuesto de fórmula (I) puede ser representado por la fórmula (Iv)

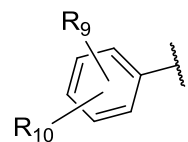
20



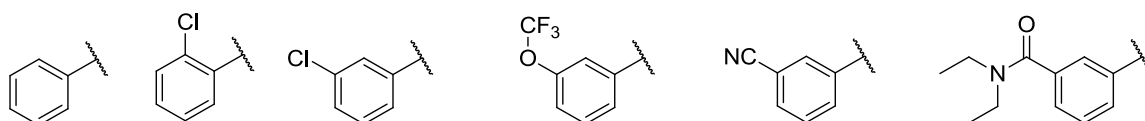
25 en donde R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, V, W, X, Y y Z son como se definen en la presente.

En la porción C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son seleccionadas independientemente a partir de H y alquilo C1-C3, por ejemplo, a partir de H, metilo y etilo, o a partir de H y metilo. En algunas modalidades, ambos R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son H. En algunas otras modalidades, ambos R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son alquilo C1-C3, por ejemplo, metilo o etilo. Por ejemplo, ambos R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> pueden ser etilo.

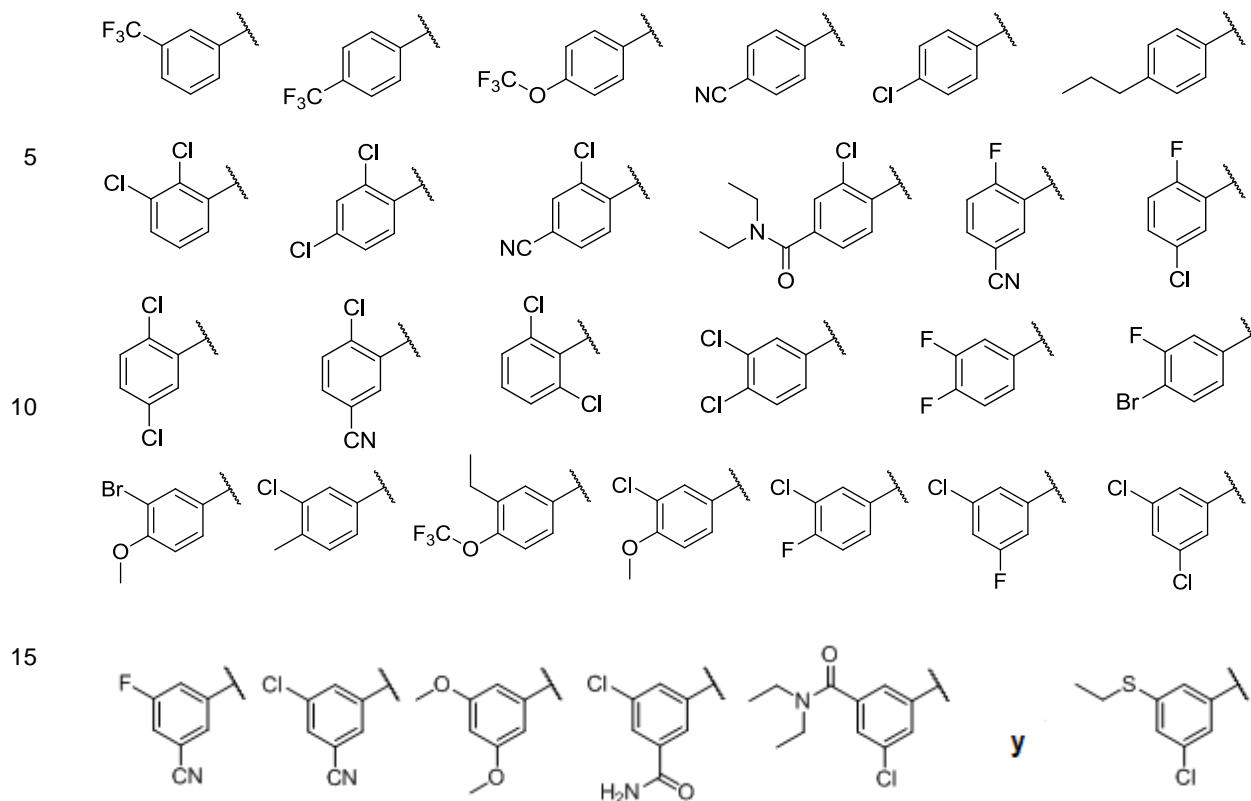
30 En algunas modalidades la porción



35 se selecciona a partir de



40



20 De lo anterior, parece que el compuesto de fórmula (I) puede variar con respecto a las características de esencialmente tres partes principales del compuesto de fórmula (I), es decir, el anillo que contiene W, X, Y y Z, como por ejemplo, representado por las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ij), (Ik) y (Im); la porción V, como por ejemplo, representado por las fórmulas (In), (Io) y (Ip), y la porción Ar, como por ejemplo, representada por las fórmulas (Iq), (Ir), (Is), (It), (Iu) y (Iv). Debe tenerse en cuenta que cualquier combinación de las varias modalidades que se refieren a estas tres partes principales es una modalidad dentro del alcance de la invención y está cubierta por la fórmula (I).

25 Por ejemplo, en algunas modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Ia), en particular la fórmula (Ie), o la fórmula (Ig), o la fórmula (Ih), (Ij) o (Ik), m es 0, y Ar es como se define en general en la fórmula (I).

En algunas otras modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Ia), en particular la fórmula (Ie), o la fórmula (Ig), o la fórmula (Ih), (Ij) o (Ik), m es 1, y Ar es como se define en general en la fórmula (I).

30 En todavía otras modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Ib), en particular la fórmula (If), (Ih) o (Im), m es 0, y Ar es como se define en general en la fórmula (I).

En todavía otras modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Ib), en particular la fórmula (If), (Ih) o (Im), m es 1, y Ar es como se define en general en la fórmula (I).

35 En todavía otras modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Ic), m es 0, y Ar es como se define en general en la fórmula (I).

En todavía otras modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Ic), m es 1, y Ar es como se define en general en la fórmula (I).

En otras modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Id), en particular la fórmula (Ij) o (Im), m es 0, y Ar es como se define en general en la fórmula (I).

40 En todavía otras modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Id), en particular la fórmula (Ij) o (Im), m es 1, y Ar es como se define en general en la fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Ia), en particular la fórmula (Ie), o la fórmula (Ig), o la fórmula (Ih), (Ij) o (Ik), V es como se define en general en la fórmula (I), y Ar es como se representa en la fórmula (Iq).



En todavía otras modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Ic), m es 0, y Ar es como se define en la fórmula (Iq).

En todavía otras modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Ic), m es 0, y Ar es como se define en la fórmula (Ir).

- 5 En todavía otras modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Ic), m es 0, y Ar es como se define en la fórmula (Is).

En todavía otras modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Id), en particular la fórmula (Ij) o (Im), m es 1, y Ar es como se define en la fórmula (Iq).

- 10 En todavía otras modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Id), en particular la fórmula (Ij) o (Im), m es 1, y Ar es como se define en la fórmula (Ir).

En todavía otras modalidades, el compuesto es como se representa por la fórmula (Id), en particular la fórmula (Ij) o (Im), m es 1, y Ar es como se define en la fórmula (Is).

- 15 Los estudios han mostrado la eficacia de los compuestos de la invención *in vitro* e *in vivo* en ratones y, aunque los compuestos han sido desarrollados hacia la inhibición de S100A9, también pueden mostrar actividad para otras proteínas S100. La presente invención por lo tanto, se refiere a compuestos como se define en la presente, como inhibidores de la proteína S100, principalmente como inhibidores de S100A9 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con la proteína S100, en particular enfermedades relacionadas con la actividad de la proteína S100A9.

- 20 En particular, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a tales composiciones para uso en el tratamiento terapéutico de condiciones seleccionadas de en particular cáncer, pero también a enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y enfermedades neurodegenerativas, y a tales compuestos para uso en el tratamiento de condiciones seleccionadas de en particular cáncer, pero también a enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y enfermedades neurodegenerativas.

- 25 La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de conformidad con la fórmula (I), o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un portador, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

- 30 Una composición farmacéutica de conformidad con la invención puede ser para administración tópica (local) o sistémica, por ejemplo, para administración entérica, tal como administración rectal u oral, o para administración parenteral a un mamífero (especialmente un ser humano), y comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un portador farmacéuticamente aceptable. La cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo es como se define en la presente  
35 anteriormente y depende por ejemplo, de la especie de mamífero, el peso corporal, la edad, la condición individual, los datos de farmacocinética individuales, la enfermedad a ser tratada y el modo de administración.

- Por administración entérica, por ejemplo, oral, los compuestos de la invención pueden ser formulados en una amplia variedad de formas de dosificación. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales de los mismos farmacéuticamente aceptable(s) como  
40 el componente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser bien sólidos, o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, sobres, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias las cuales también actúan como diluyentes, agentes saporíferos, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de disgregación de comprimidos, o un material encapsulante. En polvos, el portador en general es un sólido finamente  
45 dividido el cual es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo en general es mezclado con el portador que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseado. Los portadores adecuados incluyen pero no se limitan a carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de baja fusión, manteca de cacao, y similares. La formulación  
50 del compuesto activo puede comprender un material encapsulante como portador, proporcionando una cápsula en la cual el componente activo, con o sin los portadores, es rodeado por un portador, el cual está en asociación con éste.

- Otras formas adecuadas para administración oral incluyen preparaciones en forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, disoluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida, las cuales están  
55 propuestas para ser convertidas prontamente antes del uso a preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden ser preparadas en disoluciones, por ejemplo, en disoluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsificantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga. Las disoluciones acuosas pueden ser preparadas disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes adecuados,

saporíferos, estabilizadores, y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas pueden ser preparadas dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen disoluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del

5 componente activo, colorantes, saporíferos, estabilizadores, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Las composiciones ejemplares para administración rectal incluyen supositorios los cuales pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, los cuales son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal

10 para liberar el fármaco.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados parenteralmente, por ejemplo, por inhalación, inyección o infusión, por ejemplo, por inyección o infusión intravenosa, intraarterial, intraósea, intramuscular, intracerebral, intracerebroventricular, intrasnovial, intrasternal, intratecal, intralesional, intracraneal, intratumoral, intracutánea y subcutánea.

De este modo, para administración parenteral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de una preparación infusible o inyectable estéril, por ejemplo, como una disolución acuosa u oleaginosa estéril. Esta suspensión puede ser formulada de conformidad con técnicas conocidas en el arte usando agentes humectantes o dispersantes adecuados (por ejemplo, Tween 80), y agentes de suspensión. La preparación infusible o inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión infusible o inyectable estéril en un diluyente o

15 disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser una disolución en 1,3-butanodiol. Otros ejemplos de vehículos y disolventes adecuados que pueden ser empleados en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, manitol, agua, disolución de Ringer, y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijados estériles son convencionalmente empleados como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijado blando puede ser empleado, que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son

20 útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones aceitosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

Las disoluciones para uso parenteral también pueden contener agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario, sustancias tamponadoras. Los agentes estabilizantes adecuados incluyen agentes antioxidantes, tales como bisulfato de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, ya sea solo o combinado, ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Las disoluciones parenterales también pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno, y clorobutanol.

30

Para inhalación o administración nasal, las formulaciones farmacéuticas adecuadas son como partículas, aerosoles, polvos, vahos o gotitas, por ejemplo, con un tamaño medio de aproximadamente 10  $\mu$  de diámetro o menos. Por ejemplo, las composiciones para inhalación pueden ser preparadas como disoluciones en salino, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

35

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden ser administradas tópicamente, en la piel o en una membrana mucosa. Para aplicación tópica, la composición farmacéutica puede ser por ejemplo, una loción, un gel, una pasta, una tintura, un parche transdérmico, un gel para suministro transmucosal. La composición puede ser formulada con un ungüento adecuado que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsificante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede ser formulada como una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ceras de cetilésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden ser aplicadas tópicamente en el tracto intestinal inferior por formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada.

40

45

50

Los excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo, portadores, y métodos para preparar formas de dosificación farmacéuticas se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, como texto de referencia estándar en la técnica de la formulación de fármacos.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 95%, preferiblemente desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90% de un compuesto de fórmula (I), junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En general, los compuestos de la invención serán administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares. Las dosificaciones diarias adecuadas típicamente varían desde 1 hasta 1.000 mg, por ejemplo, 1-500 mg diariamente, ó 1-50 mg diariamente, dependiendo de numerosos factores tales

55



5 como la severidad de la enfermedad a ser tratada, la edad y la salud relativa del paciente, la potencia del compuesto usado, la ruta y forma de administración, y la indicación hacia la cual se dirige la administración, etc. Un experto en la técnica de tratar tales enfermedades será capaz, sin experimentación indebida y dependiendo del conocimiento personal y la descripción de esta solicitud, de evaluar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada. Los compuestos de la invención pueden ser administrados como formulaciones farmacéuticas que incluyen aquellas para administración entérica o parenteral adecuadas. La manera preferida de administración es en general oral usando un régimen de dosificación diario conveniente el cual puede ser ajustado de conformidad con el grado de aflicción.

10 También se describe en la presente un método de tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de un miembro de la familia de la proteína S100, por ejemplo, S100A9, por ejemplo, un cáncer, una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, o una enfermedad neurodegenerativa, en el cual el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, por ejemplo, un ser humano, en necesidad de tal tratamiento.

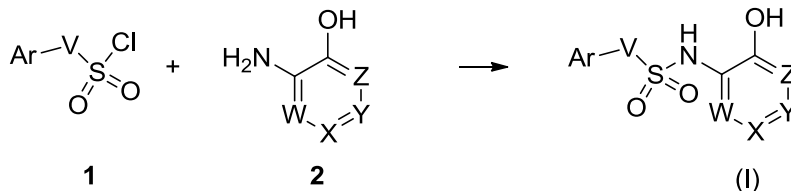
15 El trastorno tratado puede ser un cáncer, por ejemplo, un cáncer tal como se define en la presente anteriormente.

Además, el trastorno tratado puede ser un trastorno autoinmune, por ejemplo, un trastorno autoinmune tal como se define en la presente anteriormente.

Además, el trastorno tratado puede ser un trastorno inflamatorio, por ejemplo, un trastorno inflamatorio tal como se define en la presente anteriormente.

20 Además, el trastorno tratado puede ser un trastorno neurodegenerativa, por ejemplo, un trastorno neurodegenerativo tal como se define en la presente anteriormente.

25 La preparación de compuestos dentro del alcance de la fórmula (I) está también dentro de la capacidad del experto en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede ser preparado haciendo reaccionar un cloruro de sulfonilo **1** con una amina **2** en un medio de disolvente adecuado, como se ilustra en el siguiente esquema de reacción:



30 Si es necesario, el grupo hidroxilo de la amina **2** puede ser protegido durante la reacción de acoplamiento, por ejemplo, como un grupo metoxi.

35 Los siguientes ejemplos permitirán a un experto en la técnica entender más claramente y llevar a la práctica la presente invención. Estos ejemplos, sin embargo, no deben ser considerados como limitantes del alcance de la invención, sino meramente como ilustrativos y representativos de la misma.

### Ejemplos

Toda la piridina usada se almacenó sobre tamices de 4Å mol activados.

40 “Método de pH bajo” se refiere a una purificación por HPLC usando una fase móvil que consiste en 0,2% de ácido fórmico en un gradiente de 0-100% de MeCN en agua. La fase estacionaria consiste en una columna C18 de Waters Sunfire, tamaño de partícula de 10 µm, 30 x 100mm.

“Método de pH alto” se refiere a una purificación por HPLC usando una fase móvil que consiste en 0,2% de amoníaco en un gradiente de 0-100% de MeCN en agua. La fase estacionaria consiste en una columna C18 Waters X-bridge, tamaño de partícula de 10 µm, 30 x 100mm.

45 Se llevó a cabo SCF usando una columna Chiralpak AD-H con una fase móvil de CO<sub>2</sub> supercrítico y metanol que contiene 0,1% de ácido fórmico.

Procedimiento general para el acoplamiento de cloruros de sulfonilo a aminopiridinas metoxi- o hidroxilo sustituidas, procedimiento A:

50 A una disolución enfriada en hielo de la aminopiridina metoxi- o hidroxilo sustituida (1 mmol, en diclorometano (4 mL) y piridina (4 mmoles), se agregó gota a gota una disolución de cloruro de sulfonilo (1,2 mmoles) disuelto en diclorometano (2 mL). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que la TLC (heptano/acetato de

etilo/ácido acético 1:3:0,16) mostró desaparición completa de la aminopiridina (usualmente 1-18 horas). Las muestras para TLC se tomaron a partir de la mezcla y se agitaron con una mezcla de acetato de etilo y agua. La TLC se corrió en la fase orgánica. Cuando la TLC indicó la reacción completa, la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio, después se disolvió en una mezcla de etanol (5 mL) y NaOH (1 M, 2 mL) y se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se agregó ácido acético (0,5 mL) lo cual usualmente resulta en la precipitación del producto deseado. Si no hubo precipitación, la mezcla en lugar de esto fue dividida entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (sílice, mezclas de acetato de etilo/heptano).

Procedimiento general para la escisión del grupo metoxi para preparar sulfonamidas hidroxí sustituidas, procedimiento B:

A 1 mmol de compuesto metoxi-sustituido (logrado usando el procedimiento A) se agregaron 4 mL de diclorometano bajo nitrógeno, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó gota a gota BBr<sub>3</sub> (disolución 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 equiv., 2 mL). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó hasta que la TLC (heptano/acetato de etilo/ácido acético 1:3:0,16) mostró la desaparición completa del compuesto metoxi (usualmente 2-4 horas). Eventualmente un equiv. adicional de BBr<sub>3</sub> se agregó para completar la reacción. Cuando la reacción se completó la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó 1 mL de 1,2-propanodiol (jexotérmico!) seguido por la adición de 5 mL de n-propanol. La mezcla se concentró para eliminar el diclorometano, después se diluyó con n-propanol (5 mL) y 0,5 ml de HCl 5M y se calentó a 80°C hasta que la mezcla se volvió clara. Después la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua para precipitar el producto deseado. El precipitado se filtró, se secó y recristalizó. La recristalización se realizó disolviendo el material en una mezcla de 5 mL de etanol y aproximadamente 2 mL de NaOH 1M a pH >11, todas las insolubilidades se eliminaron por filtraron y la mezcla se acidificó por adición de HCl o ácido acético. Eventualmente, se agregó agua para iniciar la cristalización. Alternativamente, la recristalización se logró por disolución en ácido acético caliente y precipitación con agua. Si no existe precipitación de sólidos después de la etapa de calentamiento a 80°C y adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, mezclas de acetato de etilo/heptano).

Se prepararon cloruros de sulfonilo o aminopiridinas metoxi- o hidroxí sustituidas no comerciales, usando los métodos de la bibliografía o los métodos descritos en esta solicitud de patente.

### Intermediarios

#### 6-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida

A una disolución de 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina (1,50 g, 9,46 mmoles), preparada de conformidad con la bibliografía (Solicitud Internacional No. PCT/US2011/020414; Publ. No. WO 2011085126) en piridina (15 mL) se agregó hidrocloreuro de cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (2,35 g, 9,46 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 64 hrs. El disolvente se evaporó y la mezcla se dividió entre DCM (60 mL) y agua (20 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido morado el cual se sometió a cromatografía en sílice (columna SNAP 100g, eluyendo con 15-40% de EtOAc en heptano), proporcionando 6-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida como un aceite naranja (360 mg, 11%); m/z 333,8, 335,8 (MH)<sup>+</sup>.

#### 3-metoxi-2-nitro-5-(prop-1-en-2-il)piridina

A una disolución de 5-bromo-3-metoxi-2-nitropiridina (1,30g, 5,58 mmoles), preparada por un método de la bibliografía (Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/052589; Publ. No. WO 2010100127) en una mezcla de 1,4-dioxano (13 mL) y agua (5 mL) se agregaron trifluoroborato de isopropenil potasio (908 mg, 6,14 mmoles), carbonato de cesio (5,46g, 16,7 mmoles) y complejo dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio (II) diclorometano (70 mg, 0,086 mmoles) y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 hr bajo una atmósfera de nitrógeno. Después se agregaron salmuera (10 mL) y EtOAc (50 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite naranja el cual se sometió a cromatografía en sílice (heptano/EtOAc 4:1) para proporcionar 3-metoxi-2-nitro-5-(prop-1-en-2-il)piridina como un sólido amarillo (740 mg, 68%); m/z= 195,0 (MH)<sup>+</sup>.

#### 3-metoxi-5-(propan-2-il)piridin-2-amina

Una disolución de 3-metoxi-2-nitro-5-(prop-1-en-2-il)piridina (250 mg, 1,29 mmoles) en EtOH (10 mL) se trató con 10% de Pd/C (25 mg), se desgasificó tres veces bajo nitrógeno/vacío y se hidrogenó durante 3 hrs a presión atmosférica. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 3-metoxi-5-(propan-2-il)piridin-2-amina como un aceite morado (240 mg a 78% de pureza, 87% de rendimiento); m/z= 167,0 (MH)<sup>+</sup>.

#### (+/-)-2-(5-metoxi-6-nitropiridin-3-il)propan-1-ol

Una disolución de 3-metoxi-2-nitro-5-(prop-1-en-2-il)piridina (400 mg, 2,06 mmoles) en THF (10 mL) se agitó a 0°C. Se agregó complejo de borano dimetilsulfuro (2M en THF, 1,54 mL, 3,08 mmoles) y la mezcla se dejó calentar hasta

temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. Después se agregó gota a gota 30% de peróxido de hidrógeno (2,3 mL, 20 mmoles), seguido por disolución de hidróxido de sodio 5M (2,0 mL, 10 mmoles), también gota a gota. PRECAUCIÓN-ocurre efervescencia y exoterma rápidas. La mezcla se agitó durante 30 min y se dividió entre EtOAc y NaOH 5M adicional. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite naranja el cual se sometió a cromatografía en sílice (heptano: EtOAc 1:1) para proporcionar (+/-)-2-(5-metoxi-6-nitropiridin-3-il)propan-1-ol como un aceite incoloro (170 mg, 39%); m/z= 212,9 (MH)<sup>+</sup>.

#### **(+/-)-2-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)propan-1-ol**

Una disolución de (+/-)-2-(5-metoxi-6-nitropiridin-3-il)propan-1-ol (170 mg, 0,801 mmoles) en EtOH (10 mL) se trató con 10% de Pd/C (30 mg), se desgasificó tres veces bajo nitrógeno/vacío después se hidrogenó durante 16 hrs a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar (+/-)-2-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)propan-1-ol como un aceite amarillo (130 mg, 89%); m/z= 182,9 (MH)<sup>+</sup>.

#### **5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida**

A una disolución de 2-amino-5-cloro-3-metoxipiridina (1,00 g, 4,92 mmoles) en piridina (10 mL) se agregó cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (2,00g, 6,89 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. El disolvente se evaporó y la purificación del residuo se llevó a cabo por cromatografía en sílice para proporcionar 50% de 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida pura, contaminada con amina de partida (1,84g a 50% de pureza, 45%); m/z= 411,6, 413,6.

#### **1-[(2,5-diclorotiofen-3-il)metil]sulfanil}etan-1-ona**

A una disolución de 3-(bromometil)-2,5-diclorotiofeno (3,60g, 14,6 mmoles), preparada por un procedimiento de la bibliografía (Solicitud Internacional No. PCT/CA2010/000779; Publ. No. WO 2010132999) en acetona (150 mL) se agregó carbonato de potasio (6,07g, 43,9 mmoles) y ácido tioacético (1,34g, 17,6 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo 45 min. El disolvente después se evaporó, se agregaron DCM (100 mL) y agua (15 mL) al residuo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 1-[(2,5-dicloro-tiofen-3-il)metil]sulfanil}etan-1-ona como un aceite marrón (3,53g, 97%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,27 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,65 (s, 1H).

#### **Cloruro de (2,5-diclorotiofen-3-il)metanosulfonilo**

Una disolución de 1-[(2,5-diclorotiofen-3-il)metil]sulfanil}etan-1-ona (130 mg, 0,518 mmoles) en una mezcla de AcOH (2,2 mL) y agua (0,3 mL) a temperatura ambiente se saturó con gas cloro y se agitó hasta que se observó la desaparición del material de partida por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y salmuera (20 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (2x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar cloruro de (2,5-diclorotiofen-3-il)metanosulfonilo como un aceite amarillo (130 mg, 82%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,74 (s, 2H), 6,92 (s, 1H).

#### **1-[(3-cloro-5-fluorofenil)metil]sulfanil}etan-1-ona**

Se usó el procedimiento para la preparación de 1-[(2,5-diclorotiofen-3-il)metil]-sulfanil}etan-1-ona, excepto que 1-(bromometil)-3-cloro-5-fluorobenceno se sustituyó por 3-(bromometil)-2,5-diclorotiofeno (97% de rendimiento); <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,37 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,94 (m, 2H), 7,08 (s, 1H).

#### **Cloruro de (3-cloro-5-fluorofenil)metanosulfonilo**

Se usó el procedimiento para la preparación de cloruro de (2,5-diclorotiofen-3-il)metanosulfonilo cloruro, excepto que 1-[(3-cloro-5-fluorofenil)metil]sulfanil}etan-1-ona se sustituyó por 1-[(2,5-diclorotiofen-3-il)metil]sulfanil}etan-1-ona (80% de rendimiento); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,83 (s, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,31 (s, 1H).

#### **3-metoxi-5-(metilsulfanil)-2-nitropiridina**

A una disolución de 5-bromo-3-metoxi-2-nitropiridina (2,00g, 8,58 mmoles) en DMF (10 mL) se agregó metanotiolato de sodio (541 mg, 7,72 mmoles) en partes de manera que la temperatura no se elevó por encima de 30°C. Se agregó más metanotiolato de sodio (155 mg, 2,21 mmoles) en un intento para conducir la reacción a su finalización. Se agregó agua (100 mL) seguido por EtOAc (300 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2x20 mL) y salmuera (20mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite marrón el cual se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: heptano: EtOAc 3:1 cayendo a 2:1) para proporcionar 3-metoxi-5-(metilsulfanil)-2-nitropiridina como un sólido naranja (307 mg, 18%); m/z= 200,9.

#### **3-metoxi-5-(metilsulfanil)piridin-2-amina**

A una suspensión de 3-metoxi-5-(metilsulfanil)-2-nitropiridina (220 mg, 1,10 mmoles) en EtOH (15 mL) se agregó cloruro de estaño (II) anhidro (870 mg, 4,40 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 2 hrs. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió entre DCM (100 mL) y NaOH 2M (60 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica

se lavó con más NaOH 2M (20 mL), salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 3-metoxi-5-(metilsulfanil)piridin-2-amina como un aceite amarillo el cual cristalizó en reposo (96% de rendimiento); m/z= 170,9.

#### 1-[[5-cloro-2-fluorofenil]metil]sulfanil]etan-1-ona

- 5 Se usó el procedimiento para la preparación de 1-[[2,5-diclorotiofen-3-il]metil]sulfanil]etan-1-ona, excepto que 1-(bromometil)-5-cloro-2-fluorobenceno se sustituyó por 3-(bromometil)-2,5-diclorotiofeno (82%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,36 (s, 3H), 4,09 (d, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,18 (ddd, 1H), 7,35 (dd, 1H).

#### Cloruro de (5-cloro-2-fluorofenil)metanosulfonilo

- 10 A una disolución agitada de N-clorosuccinimida (855 mg, 6,44 mmoles) en acetonitrilo (5mL) se agregó HCl 2M (5 gotas) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. A esta mezcla se agregó una disolución de 1-[[5-cloro-2-fluorofenil]metil]sulfanil]etan-1-ona (350 mg, 1,60 mmoles) en acetonitrilo (1mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C. En la desaparición del material de partida (juzgado por TLC), el disolvente se evaporó y se usó cloruro de (5-cloro-2-fluorofenil)metanosulfonilo crudo en la siguiente etapa (98%).

#### (+/-)-1-(3,5-diclorofenil)etan-1-ol

- 15 A una disolución de 1-(3,5-diclorofenil)etan-1-ona (1,00g, 5,29 mmoles) en EtOH (10 mL) a temperatura ambiente se agregó NaBH<sub>4</sub> sólido (100 mg, 2,64 mmoles) en tres partes durante 5 min con agitación. El disolvente se evaporó y el sólido blanco resultante se trató con HCl 1M (20 mL) y DCM (70 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar (+/-)-1-(3,5-diclorofenil)etan-1-ol como un aceite turbio (1.025 mg, 100%); <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (d, 3H), 4,85 (q, 1H), 7,24 – 7,28 (m, 3H).

#### (+/-)-1-[[1-(3,5-diclorofenil)etil]sulfanil]etan-1-ona

- 25 A una disolución de (+/-)-1-(3,5-diclorofenil)etan-1-ol (650 mg, 3,40 mmoles) en DCM (5 mL) se agregó tribromuro de fósforo (967 mg, 3,57 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se agregó más DCM (30 mL) seguido por NaHCO<sub>3</sub> saturado (15 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el bromuro crudo el cual se disolvió inmediatamente en acetona (15 mL), se agregó ácido tioacético (285 mg, 3,74 mmoles) seguido por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (705 mg, 5,10 mmoles) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1h. El disolvente se evaporó y se agregó DCM (60 mL) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (15 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite marrón el cual se sometió a cromatografía (heptano: EtOAc 12:1) para proporcionar (+/-)-1-[[1-(3,5-diclorofenil)etil]sulfanil]etan-1-ona como un aceite naranja (310 mg, 37%); <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54 (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,58 (q, 1H), 7,13 – 7,18 (m, 3H).

#### Cloruro de (+/-)-1-(3,5-diclorofenil)etan-1-sulfonilo

- 35 Se usó el procedimiento para la preparación de cloruro de (2,5-diclorotiofen-3-il)metanosulfonilo, excepto que (+/-)-1-[[1-(3,5-diclorofenil)etil]sulfanil]etan-1-ona se sustituyó por 1-[[2,5-diclorotiofen-3-il]metil]sulfanil]etan-1-ona (245 mg, 75%); no se tomaron datos, ya que el material se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

#### 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida

- 40 Se combinaron 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina (200 mg, 1,26 mmoles) y cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo (350 mg, 1,39 mmoles) en un tubo sellado y se calentó a 110°C durante 16 hrs. La mezcla de reacción se disolvió en 10% de metanol en DCM (10 mL) y el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo marrón, el cual se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: acetona: DCM, 1:9) para proporcionar 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida (60 mg, 12%) como un sólido blanquecino; m/z= 378,3, 380,3 (MH)+.

#### N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida

- 45 Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida, excepto que cloruro de 3-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo se sustituyó por cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo. La cromatografía en sílice (eluyente: MeOH: DCM, 1:19 que contiene 1% de amoníaco acuoso) proporcionó N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida (100 mg, 28%) como un sólido blanco; m/z= 383,3, 385,3 (MH)+.

#### 5-bromo-3-metoxipiridin-2-amina

- 50 A una disolución de 3-metoxipiridin-2-amina (1,00 g, 8,06 mmoles) en ácido acético (10 mL) se agregó bromo (0,414 mL, 8,06 mmoles) durante 30 min. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. Se evaporó el ácido acético *in vacuo* y el pH del residuo se ajustó a 7-8 por adición lenta de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x 50 mL) y las fases orgánicas

combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y concentraron para proporcionar un residuo crudo el cual se trituró en acetato de etilo y n-pentano para proporcionar 5-bromo-3-metoxipiridin-2-amina (750 mg, 46%) como un sólido rojo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,85 (d, 3H), 4,69 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,71 (d, 1H).

#### **N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)benceno sulfonamida**

5 Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonamida excepto que cloruro de bencenosulfonilo se sustituyó por cloruro de dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonilo y 5-bromo-3-metoxipiridin-2-amina se sustituyó por 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina. El producto crudo se purificó por trituración en acetato de etilo y n-hexano para proporcionar N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-benceno sulfonamida (100 mg, 60%) como un sólido blanquecino;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,85 (s, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,50 (dd, 2H), 7,54 – 7,62 (m, 2H), 7,89 (d,  $J = 1\text{H}$ ), 8,11– 8,17 (m, 2H).

#### **N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2,5-diclorotiofen-3-sulfonamida**

Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)benceno sulfonamida excepto que cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo se sustituyó por cloruro de bencenosulfonilo.

#### **N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida**

15 Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida, excepto que cloruro de 3-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo se sustituyó por cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo y 5-bromo-3-metoxipiridin-2-amina se sustituyó por 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en sílice (eluyente: MeOH: DCM, 1:9 que contiene 1% de amoníaco acuoso) para proporcionar N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida (44%) como un sólido marrón;  $m/z = 427,3, 429,3$  (MH)+.

#### **N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida**

25 Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonamida excepto que cloruro de 6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo se sustituyó por cloruro de dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonilo y 5-bromo-3-metoxipiridin-2-amina se sustituyó por 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina. El compuesto crudo se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: EtOAc:Hexano, 3:7) para proporcionar N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida (58%) como un sólido blanquecino;  $m/z = 412,3, 414,3$  (MH)+.

#### **5-bromo-N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-cloropiridin-3-sulfonamida**

30 Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonamida excepto que cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo se sustituyó por cloruro de dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonilo y 5-bromo-3-metoxipiridin-2-amina se sustituyó por 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina. El compuesto crudo se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: EtOAc: Hexano, 3:7) para proporcionar 5-bromo-N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-cloropiridin-3-sulfonamida (41%) como un sólido blanquecino;  $m/z = 458,0, 460,0$  (MH)+.

#### **N-(3-metoxipiridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida**

35 Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida, excepto que cloruro de 6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo se sustituyó por cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo y 3-metoxipiridin-2-amina se sustituyó por 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina. La cromatografía en sílice (eluyente: Metanol: DCM, 3:97) proporcionó N-(3-metoxipiridin-2-il)-6-(trifluoro-metil)piridin-3-sulfonamida (13%) como un sólido blanquecino;  $m/z = 334,4$  (MH)+.

#### **6-amino-5-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo**

40 En un tubo sellable, se disolvió ácido 5-hidroxipiridin-3-carboxílico (1,00 g, 5,95 moles) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (1,34 mL). Después se agregó ácido nítrico fumante (1,35 mL) gota a gota a 0-5 °C y la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 16 hrs antes de ser vertida en agua enfriada con hielo. El pH se ajustó a 3 con 50% de disolución de NaOH y después se extrajo con alcohol isopropílico:cloroformo (1:19, 4x45 mL). Después de la separación de las capas y eliminación del disolvente bajo presión reducida, se obtuvo un sólido amarillo pálido (1,2 g), que consistía de una mezcla del material de partida y ácido 5-hidroxi-6-nitropiridin-3-carboxílico en una proporción 2:3.

Esta mezcla se disolvió en DMF (7 mL) y se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,50 g, 10,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se enfrió hasta 5-10°C y se agregó lentamente yoduro de metilo (0,680 mL, 10,9 mmoles) como una disolución en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas más, después se vertió en agua enfriada con hielo. Un sólido amarillo precipitó, el cual se filtró y lavó secuencialmente con agua, después hexanos y se secó bajo vacío para proporcionar 5-metoxi-6-nitropiridin-3-carboxilato de metilo (0,5 g, 43%) como un sólido amarillo.

A una disolución de 5-metoxi-6-nitropiridin-3-carboxilato de metilo (1 g, 4,71 mmoles) en metanol, se agregaron

5 polvo de hierro (390 mg, 7,07 mmoles) y ácido acético (3,8 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 hrs. La mezcla resultante se concentró a casi sequedad, se agregó 30% de disolución de hidróxido de amonio (18 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se concentraron y el compuesto crudo se trituró con *n*-pentano para proporcionar 6-amino-5-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo (0,5 g, 58%) como un sólido rojo,  $m/z$  183,3 (MH)<sup>+</sup>.

#### 6-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonamido)-5-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo

10 Se usó el procedimiento usado para preparar N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonamida, excepto que cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo se sustituyó por cloruro de dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonilo y 6-amino-5-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo se sustituyó por 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina. El producto crudo se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: EtOAc:Hexano, 2:8) para proporcionar 6-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonamido)-5-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo (40%) como un sólido gris;  $m/z$ = 397,3, 399,3 (MH)<sup>+</sup>.

#### 6-bencenosulfonamido-5-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo

15 Se usó el procedimiento usado para preparar N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida, excepto que cloruro de bencenosulfonilo se sustituyó por cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo y 6-amino-5-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo se sustituyó por 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina. El compuesto crudo se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: EtOAc:Hexano, 2:8) para proporcionar 6-benceno-sulfonamido-5-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo (68%) como un sólido gris; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,89 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,46 – 7,61 (m, 5H), 8,17 (d, 2H), 8,46 (s, 1H).

#### N-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonamida

20 Se usó el procedimiento para preparar N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida, excepto que 5-cloro-2-metoxipiridin-3-amina, preparada de conformidad con la bibliografía (Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/062300; Publ. No. WO 2011023677), se sustituyó por 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina y cloruro de 3-(trifluorometoxi)-bencenosulfonilo se sustituyó por cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo. El producto crudo se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: MeOH: DCM, 1:19 que contiene 1% de amoníaco acuoso) para proporcionar N-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida (28%) como un sólido blanco;  $m/z$ = 381,3, 383,3 (MH)<sup>+</sup>.

#### N-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

30 Se usó el procedimiento para preparar N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonamida, excepto que 5-cloro-2-metoxipiridin-3-amina se sustituyó por 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina y cloruro de 6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo se sustituyó por cloruro de dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonilo. El producto crudo se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: MeOH:DCM, 1:19) para proporcionar N-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida (42%) como un sólido gris;  $m/z$ = 368,3, 370,3 (MH)<sup>+</sup>.

#### 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida

35 Se usó el procedimiento usado para preparar N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonamida, excepto que cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo se sustituyó por cloruro de dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonilo y 5-cloro-2-metoxipiridin-3-amina se sustituyó por 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina. El producto crudo se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: 0-30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida como un sólido blanquecino;  $m/z$  412,2, 414,2 (MH)<sup>+</sup>.

#### 5-yodo-3-metoxipiridin-2-amina

40 A una disolución de 3-metoxipiridin-2-amina (20 g, 160 mmoles) en una mezcla de ácido acético (200 mL) y agua (20 mL) se agregó  $\text{I}_2$  sólido (41 g, 160 mmoles) y la mezcla se calentó a 50°C durante 1 hr. Se agregaron otros 20g de yodo y la mezcla se calentó durante unas 4 hrs adicionales. A la mezcla de reacción enfriada se agregó EtOAc (1L) y tiosulfato de sodio 1M (3x 400 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (3x 200 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite marrón que contenía el producto deseado, el cual se purificó por cromatografía en sílice instantánea (eluyente 3:7 EtOAc: hexano) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (5,5 g, 14%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  3,76 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,65 (d, 1H).

#### 1-(3,5-diclorofenil)-N-(5-yodo-3-metoxipiridin-2-il)metanosulfonamida

50 A una disolución agitada de 5-yodo-3-metoxipiridin-2-amina (4,8 g, 0,019 moles) en piridina (50 mL) se agregó cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (5,0 g, 0,019 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 hrs, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, la capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en sílice (eluyente: 20% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (5,5 g, 60%);  $m/z$ = 471,3, 473,3 (MH)<sup>+</sup>.

**1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)piridin-2-il]metanosulfonamida**

Una disolución agitada de 1-(3,5-diclorofenil)-N-(5-yodo-3-metoxipiridin-2-il)metanosulfonamida (1,00 g, 2,11 mmoles), propano-2-tiol (161 mg, 2,11 mmoles), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (123 mg, 0,211 mmoles) en 1,4-dioxano (30 mL) se desgasificó durante 15 min corriendo una corriente de nitrógeno a través de la disolución. Se agregó DIPEA (547 mg, 4,23 mmoles) seguido por (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio (3:2) (61 mg, 0,05 mmoles) y la mezcla se desgasificó durante unos 5 min adicionales antes de ser calentada a 90°C durante 16 hrs. La mezcla se enfrió y se filtró, después el filtrado se concentró para obtener producto crudo el cual se disolvió en EtOAc y lavó con agua, después con salmuera saturada. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (790 mg, 89%). m/z= 421,4, 423,4 (MH)<sup>+</sup>.

**1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-sulfonil)piridin-2-il]metanosulfonamida**

A una disolución agitada de 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)piridin-2-il]metanosulfonamida (750 mg, 1,78 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (5 mL) se agregó en porciones mCPBA sólido (523 mg, 3,03 mmoles). Y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla después se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (50 mL), se lavó con agua (25 mL) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x25mL) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo el cual se purificó por cromatografía en sílice instantánea, (eluyente 10-50% de EtOAc en hexano para remover los productos de ácido benzoico seguido por 1% de MeOH en DCM, para eluir el compuesto el cual se aisló como un sólido blanquecino (550 mg, 68%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 3,26 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H).

**4,6-dibromopiridazin-3-amina y 4-bromo-6-yodopiridazin-3-amina**

A una mezcla de 6-yodopiridazin-3-amina (500 mg, 2,26 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (230 mg, 2,71 mmoles) en MeOH (5 mL) se agregó bromo (117 µl, 2,26 mmoles) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La disolución se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en agua, y el producto se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentraron in vacuo para dar un sólido rojo oscuro el cual se purificó por cromatografía en sílice instantánea (eluyente: 20% de EtOAc:Hexano) para dar una mezcla 60:40 de los compuestos del título como un sólido blanquecino (250 mg); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,49 (s, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

**6-bromo-4-metoxipiridazin-3-amina y 6-yodo-4-metoxipiridazin-3-amina**

A una disolución agitada de una mezcla de 4,6-dibromopiridazin-3-amina y 4-bromo-6-yodopiridazin-3-amina (10 g, compuestos no separados en la etapa previa, estimado 34 mmoles) en metanol (90 mL) se agregó metóxido de sodio sólido (3,6 g, 67 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16hrs. Se agregó más metóxido de sodio regularmente hasta que todo el material de partida se ha consumido. La disolución enfriada se concentró *in vacuo* y el residuo se vertió en agua (200 mL). La disolución resultante se extrajo con EtOAc tres veces y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (eluyente: cloroformo:metanol (98:0,2 a 90:10) para proporcionar la mezcla del título de éteres de metoxi (3,0g, tomados en las siguientes etapas sin purificación adicional); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,90 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,05 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,91 (s, 1H).

**4-cloro-3-(hidroximetil)benzonitrilo**

A una disolución agitada de 4-cloro-3-formilbenzonitrilo (5,00 g, 30,2 mmoles) en etanol (50 mL), se agregó por lotes NaBH<sub>4</sub> (571 mg, 15,1 mmoles) durante 1 minuto bajo agitación a temperatura ambiente. Después de 1 hr, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido blanquecino, se trató con HCl 2M (200 mL) y DCM (260 mL), hasta que ocurrió efervescencia y disolución. Las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la mezcla se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (4,86 g, 96%) como un sólido blanquecino; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 4,58 (d, 2H), 5,63 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,85 – 7,94 (m, 1H).

**3-(bromometil)-4-clorobenzonitrilo**

A una disolución agitada de 4-cloro-3-(hidroximetil)benzonitrilo (4,86 g, 29,0 mmoles) en DCM (100 mL) a temperatura ambiente, se agregó en partes PBr<sub>3</sub> (3,35 mL, 35,3 mmoles) y la agitación continuó durante 1 hr. La mezcla de reacción se paró con adiciones lentas de NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta que la fase acuosa fue neutra. La fase orgánica obtenida por separación de fase se lavó con agua (100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,36 g, 50%) de un sólido blanquecino; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,56 (s, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

**3-[(acetilsulfanil)metil]-4-clorobenzonitrilo**

A una disolución agitada de 3-(bromometil)-4-clorobenzonitrilo (3,36 g, 14,6 mmoles) en acetona (30 mL) se agregó

tioacetato de potasio (2,0 g, 17,5 mmoles) y la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción naranja se concentró *in vacuo* antes de ser diluida en DCM (130 mL) y se lavó con agua (100 mL). La fase orgánica obtenida se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (2,79 g, 85%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 2,36 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,94 (d, 1H).

#### Cloruro de (2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonilo

Una suspensión agitada de 3-[(acetilsulfanil)metil]-4-clorobenzonitrilo (500 mg, 2,22 mmoles) en AcOH:agua (30: 3 mL) a temperatura ambiente se saturó con cloro gas tres veces y se dejó agitar durante 30 mins. La mezcla de reacción se desgasificó con N<sub>2</sub> (para remover exceso de cloro), se diluyó con EtOAc (60 mL), se lavó con agua (2x40 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (358 mg, 65%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 3,94 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H).

#### N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida

A una disolución agitada de 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina (319 mg, 2,00 mmoles) en piridina (5 mL) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> se agregó cloruro de (2-cloro-5-cianofenil)-metanosulfonilo (500 mg, 2,00 mmoles) y la mezcla se agitó 30 mins. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar aceite naranja viscoso el cual se diluyó en EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (2x 80 mL). Las capas acuosas se combinaron y se extrajo más producto con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (649 mg, 42%); m/z= 372,8, 374,8 (MH)<sup>+</sup>.

#### 6-cloro-4-metoxipiridin-3-amina

A una suspensión de 2-cloro-4-metoxi-5-nitropiridina (300 mg, 1,59 mmoles), preparada de conformidad con un procedimiento de la bibliografía (Solicitud Internacional PCT (2003), WO 2003080610 A1 20031002) en EtOH (3 mL) se agregó SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (1,44g, 6,36 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 1hr. Los disolventes se evaporaron y el residuo se dividió entre NaOH 3M (50 mL) y DCM (100mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (174 mg, 69%); m/z= 158,9, 160,8 (MH)<sup>+</sup>.

#### N-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida

A una disolución de 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina (500 mg, 2,45 mmoles) en piridina (5 mL) a temperatura ambiente se agregó cloruro de 3-clorofenil)metanosulfonilo (552 mg, 2,45 moles) durante 5 min. La mezcla se agitó 10 mins, la piridina se evaporó, después se agregaron DCM (60 mL) y agua (10 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite naranja el cual se sometió a cromatografía en sílice (Heptano: EtOAc 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (483 mg, 48%); m/z= 393,7, 395,7 (MH)<sup>+</sup>.

#### 1-(3-clorofenil)-N-[5-(etilsulfanil)-3-metoxipirazin-2-il]metanosulfonamida

Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)-piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que N-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida se substituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-(5-yodo-3-metoxipiridin-2-il)metanosulfonamida y tioetóxido de sodio se substituyó por propan-2-tiol (77%); m/z= 373,8, 376,9 (MH)<sup>+</sup>.

#### 1-(3-clorofenil)-N-[5-(etanosulfonil)-3-metoxipirazin-2-il]metanosulfonamida

A una disolución de 1-(3-clorofenil)-N-[5-(etilsulfanil)-3-metoxipirazin-2-il]-metanosulfonamida (285 mg, 0,732 mmoles) en acetona (12 mL) y agua (2 mL) se agregó OXONE® (1,34 g, 2,20 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La acetona se evaporó, se agregó agua (10 mL) seguido por DCM (80 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido amarillo (333 mg a 81% de pureza, 91% de rendimiento) el cual puede ser usado sin purificación adicional; m/z= 406,1, 408,1 (MH)<sup>+</sup>.

#### 6-bromo-3-metoxipiridin-2-amina

A una suspensión agitada de 6-bromo-3-metoxi-2-nitropiridina, la cual puede ser preparada por métodos de la bibliografía (por ejemplo, M. Lawson et al, Organic & Biomolecular Chemistry, 11(22), 3664-3673; 2013), (3,90 g, 16,7 mmoles) en EtOH:Agua 1:1 (100 mL) se agregó polvo de hierro (4,67 g, 83,7 mmoles) y cloruro de amonio sólido (4,48 g, 83,7 mmoles). La mezcla después se calentó a 75°C durante 30 mins y la mezcla se filtró mientras estaba caliente. La torta de filtro negra se lavó con más etanol caliente (2 x 50 mL) y los filtrados combinados se evaporaron a casi sequedad después se sometió a suspensión con agua. La filtración dio un sólido tostado que contiene principalmente el compuesto del título (1,67 g, 44%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 3,76 (bs, 3H), 6,16 (bs,



2H), 6,62 (bs, 1H), 6,94 (bs, 1H).

#### 6-bromo-5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina

5 A una disolución de 6-bromo-3-metoxipiridin-2-amina (1,54 g, 6,83 mmoles) en AcOH (10 mL) se agregó N-clorosuccinimida (1,00g, 7,51 mmoles) y la mezcla marrón se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y se agregaron DCM (20 mL) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido marrón el cual se sometió a cromatografía en sílice (eluyente heptano:EtOAc 5:1 después 5:3) para proporcionar principalmente el compuesto del título como un sólido amarillo (570 mg, 35%) m/z= 238,8 (MH)<sup>+</sup>.

#### N-(6-bromo-5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida

10 Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-(5-yodo-3-metoxipiridin-2-il)-metanosulfonamida, excepto que 6-bromo-5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina se sustituyó por 5-yodo-3-metoxipiridin-2-amina (34%); m/z= 460,7(MH)<sup>+</sup>.

#### 5-cloro-3-(hidroximetil)benzonitrilo

15 Se usó el procedimiento para preparar 4-cloro-3-(hidroximetil)benzonitrilo excepto que 5-cloro-3-formilbenzonitrilo se sustituyó por 4-cloro-3-formilbenzonitrilo (62%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,77 (s, 2H), 7,55 – 7,61 (m, 2H), 7,63 (d, 1H).

#### 3-[(acetilsulfanil)metil]-5-clorobenzonitrilo

20 A una disolución de 5-cloro-3-(hidroximetil)benzonitrilo (1,25 g, 7,48 mmoles) en DCM (100 mL) se agregó PBr<sub>3</sub> puro (2,43g, 7,48 mmoles) y la mezcla se agitó 1 hr. La mezcla se paró por la adición de NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta que la fase acuosa fue neutra o ligeramente básica. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el bromo intermediario como un aceite incoloro. Este se disolvió en acetona (100 mL), se agregó ácido tioacético (569 mg, 7,48 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,55 g, 11,2 mmoles) y la mezcla se agitó 1 hr. Después se agregaron DCM (100 mL) y salmuera saturada (30 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con más salmuera (10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite marrón, que contiene el compuesto del título deseado (880 mg, 44%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,41 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 7,47 – 7,59 (m, 3H).

#### Cloruro de (3-cloro-5-cianofenil)metanosulfonilo

30 Se usó el procedimiento para preparar cloruro de (2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonilo excepto que 3-[(acetilsulfanil)metil]-5-clorobenzonitrilo se sustituyó por 3-[(acetil-sulfanil)metil]-4-clorobenzonitrilo (54%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,87 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).

#### 1-(2-clorofenil)-N-(6-yodo-4-metoxipiridazin-3-il)metanosulfonamida

35 A una disolución de 6-yodo-4-metoxipiridazin-3-amina (614 mg, 2,34 mmoles) en piridina (3 mL) a 80°C se agregó cloruro de (2-clorofenil)metanosulfonilo (500 mg, 2,21 mmoles) durante 5 min. La mezcla se agitó 10 min, la piridina se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: EtOAc: Heptano 2:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (180 mg, 15%); m/x 439,7 (MH)<sup>+</sup>.

Nota: el material de partida y el producto también contenían el bromo piridazina (véase anteriormente).

#### 1-(2-clorofenil)-N-[4-metoxi-6-(metilsulfanil)piridazin-3-il]metanosulfonamida

40 Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)-piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que 1-(2-clorofenil)-N-(6-yodo-4-metoxipiridazin-3-il)metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-(5-yodo-3-metoxipiridin-2-il)metanosulfonamida y tiometóxido de sodio se sustituyó por propan-2-tiol (25%); m/z= 359,8, 361,9 (MH)<sup>+</sup>.

#### 1-(2-clorofenil)-N-(6-metanosulfonil-4-metoxipiridazin-3-il)metanosulfonamida

45 Se usó el procedimiento para preparar 1-(3-clorofenil)-N-[5-(etanosulfonil)-3-metoxipirazin-2-il]metanosulfonamida excepto que 1-(2-clorofenil)-N-[4-metoxi-6-metilsulfanil]piridazin-3-il]metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3-clorofenil)-N-[5-(etanosulfonil)-3-metoxipirazin-2-il]metanosulfonamida (57%); m/z= 391,9, 393,8 (MH)<sup>+</sup>.

#### 3-[(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)sulfamoil]benzoato de metilo

50 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloropiridin-4-ol (500 mg, 3,46 mmoles) en piridina (3 mL) se agregó DMAP (10 mg, 0,08 mmoles) y 3-(clorosulfonil)benzoato de metilo (812 mg, 3,46 mmoles). La reacción se agitó a 40°C bajo nitrógeno durante 4 hrs. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se diluyó en EtOAc (140 mL), la capa

orgánica se lavó con agua (2x100 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (185 mg, 14%);  $m/z = 342,8, 344,9$  (MH)<sup>+</sup>.

#### Ácido 3-[(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)sulfamoil]benzoico

5 A una disolución agitada de 3-[(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)sulfamoil]benzoato de metilo, 203 mg, 0,59 mmoles) en etanol (10 mL) a temperatura ambiente se agregó hidróxido de sodio acuoso (2 M, 1,5 mL) y la reacción se agitó a 40°C bajo nitrógeno durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* antes de ser acidificada con HCl 2 M hasta que se logró un pH de 1. El sólido precipitado se recogió por filtración en vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (108 mg, 57%);  $m/z = 328,8$  (MH)<sup>+</sup>.

#### 10 1-(3,4-difluorofenil)-N-(6-yodo-4-metoxipiridazin-3-il)metanosulfonamida

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (3,4-difluorofenil)metano-sulfonilo se substituyó por cloruro de (2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonilo y 6-yodo-4-metoxipiridazin-3-amina se substituyó por 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina; (57%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  3,92 (d, 3H), 4,88 (br.s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,44 (qd, 2H), 7,50 – 7,68 (m, 1H), 10,55 (br.s, 1H).

15

#### 1-(3,4-difluorofenil)-N-[4-metoxi-6-(metilsulfanil)piridazin-3-il]metanosulfonamida

Se cargaron 1-(3,4-difluorofenil)-N-(6-yodo-4-metoxipiridazin-3-il)metanosulfonamida (680 mg, 1,43 mmoles), metanotiolato de sodio (121 mg, 1,72 mmoles) (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio (3:2) (65 mg, 0,07 mmoles), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (85 mg, 0,14 mmoles) y dioxano anhidro (12 mL) en un matraz de fondo redondo, se agregó DIPEA (498  $\mu\text{L}$ , 2,87 mmoles) y la mezcla se desgasificó burbujando nitrógeno durante aproximadamente 5 min. La mezcla se selló bajo nitrógeno y se agitó a 75°C durante 1 h. Se agregaron EtOAc (70 mL) y agua (20 mL) y las fases se separaron. Lo acuoso se extrajo nuevamente con EtOAc (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre sílice (cartucho SNAP 25 g Biotage) eluido con heptano:EtOAc 1:0 hasta 6:4 hasta 2:8 para proporcionar el compuesto del título (518 mg, 99%) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,50 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,10 (dt, 1H), 7,14 – 7,20 (m, 1H), 7,29 (ddd, 1H).

20

25

#### 1-(3,4-difluorofenil)-N-(6-metanosulfonil-4-metoxipiridazin-3-il)metanosulfonamida

Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-sulfonil)-piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que 1-(3,4-difluorofenil)-N-[4-metoxi-6-(metilsulfanil)piridazin-3-il]metanosulfonamida se substituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)piridin-2-il]metanosulfonamida y el pH de la disolución se llevó a 1 con HCl 1M antes de la extracción; (44%) <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,36 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,81 (d, 2H), 7,10 – 7,19 (m, 2H), 7,27 – 7,31 (m, 1H), 7,37 (s, 1H).

30

#### N-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida

35 A una disolución agitada de 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina (1,50 g, 7,35 mmoles) en piridina (15 mL), se agregó DMAP (15 mg, 0,12 mmoles) y cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (1,91 g, 7,34 mmoles). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 hrs.

Una adición más de cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (0,20 g, 0,77 mmoles) se agregó a la mezcla de reacción la cual después se dejó agitar durante 1 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* resultando en una mezcla naranja viscosa la cual después se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (2 x 80 mL), la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido naranja. Este se disolvió en EtOAc (30 mL) se acidificó con HCl (2M, 20 mL), lo cual resultó en la precipitación del compuesto del título como un sólido blanco. La capa orgánica y acuosa subsecuentemente se separaron, la capa orgánica se lavó con agua (3 x 30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró *in vacuo* para proporcionar una segunda cosecha del compuesto del título como un sólido naranja (rendimiento combinado 1,73g, 54%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  3,93 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,63 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

40

45

#### N-(5-ciano-3-metoxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida

A una disolución de N-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida (250 mg, 0,585 moles) en NMP (10 mL) se agregó cianuro de cobre(I) sólido (262 mg, 2,93 mmoles) y la mezcla se calentó a 170°C durante 1 hr. La mezcla de reacción enfriada después se trató con EtOAc (50mL) y amoníaco diluido (15 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite marrón que contiene NMP y el producto deseado. Se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional;  $m/z = 372,8, 374,9$  (MH)<sup>+</sup>.

50

**1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propilsulfanil)piridazin-3-il]metanosulfonamida**

Una disolución agitada de N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)-metanosulfonamida (800 mg, 2,09 mmoles), propano-1-tiol (159 mg, 2,09 mmoles), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (121 mg, 0,21 mmoles) en 1,4-Dioxano (18 mL) se desgasificó durante 15 min, después seguido por adición gota a gota de DIPEA (540 mg, 4,18 mmoles) después (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio (3:2) (72 mg, 0,08 mmoles). La mezcla se desgasificó durante 5 min adicionales después se agitó a 90°C durante 3,5 hrs. La mezcla enfriada se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, y la capa resultante se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró y los residuos se purificaron por cromatografía en sílice instantánea (eluyente 25% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (450 mg, 51%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,98 (t, 3H), 1,68 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,57 (s, 1H).

**1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propan-1-sulfonil)piridazin-3-il]-metanosulfonamida**

Se usó el método usado para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-sulfonil)piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propilsulfanil)piridazin-3-il]metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)piridin-2-il]metanosulfonamida (51%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,97 (t, 3H), 1,68 (m, 2H), 3,49 – 3,62 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,62 (s, 2H), 11,21 (s, 1H).

**5-cloro-2-nitropiridin-3-ol**

Se disolvió 5-cloropiridin-3-ol (2,00 g, 15,4 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (15 mL) a 5°C. Después se agregó ácido cítrico concentrado (1,0 mL). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 hrs. La disolución de reacción se vertió en agua helada (25 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó durante la noche a 40°C *in vacuo* para proporcionar un polvo amarillo, (1,80g, 67%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 10,29 (s, 1H).

**5-cloro-2-nitro-3-(prop-2-en-1-iloxi)piridina**

A una disolución de 5-cloro-2-nitropiridin-3-ol (1,5 g, 8,59 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,38 g, 17,2 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 mins seguido por adición gota a gota de 3-bromoprop-1-eno (1,25 g, 10,31 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 hrs, se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en sílice instantánea (eluyente 1:9 EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,40 g, 76%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,72 (dt, 2H), 5,45 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,04 (d, 1H).

**5-cloro-3-(prop-2-en-1-iloxi)piridin-2-amina**

A una disolución agitada de 5-cloro-2-nitro-3-(prop-2-en-1-iloxi)piridina (1,40 g, 6,52 mmoles) en etanol (150 mL) se agregó polvo de hierro (3,64 g, 65,2 mmoles) y 1 mL de HCl concentrado a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a sequedad. Se agregó NaOH 1M para hacer la mezcla básica y esta después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (0,800 g, 66%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,55 (d, 2H), 4,72 (s, 2H), 5,49 – 5,26 (m, 2H), 6,03 (ddd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

**N-[5-cloro-3-(prop-2-en-1-iloxi)piridin-2-il]-1-(3,5-dimetoxifenil)metanosulfonamida**

A 1-(bromometil)-3,5-dimetoxibenceno (1,00 g, 4,33 mmoles) en acetona (18 mL) se agregó sulfito de sodio (0,55 g, 4,33 mmoles) en agua (5 mL) y la mezcla se sometió a reflujo. Después del término de la reacción, como se juzgó por la desaparición del material de partida en TLC, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El precipitado blanco resultante se retiró por filtración y el sólido se lavó con DCM (30 mL) después se secó bajo alto vacío para dar el (3,5-dimetoxifenil)metanosulfonato de sodio (780 mg, 71%)

Una disolución agitada de (3,5-dimetoxifenil)metanosulfonato de sodio (800 mg, 3,15 mmoles) en DCM (25 mL) y una pocas gotas de DMF se enfrió a -20°C después se agregó cloruro de oxalilo (2.690µl, 31,4 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 min a esta temperatura después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2hrs. Se agregó DCM y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera (2x 40mL). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para obtener cloruro (3,5-dimetoxifenil)metanosulfonilo como un líquido amarillo el cual se usó inmediatamente (678 mg).

A una disolución agitada de 5-cloro-3-(prop-2-en-1-iloxi)piridin-2-amina (500 mg, 2,71 mmoles) en DCM (15mL), se agregó DIPEA (1.050 mg, 8,12 mmoles). Después de 10-15 mins., se agregó cloruro de (3,5-dimetoxifenil)metanosulfonilo (678 mg, 2,71 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Después se concentró y el residuo se suspendió en agua y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el título (35 mg, 3%) como un sólido blanquecino; m/z= 399

(MH)<sup>+</sup>.

#### 5,6-dicloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida

Se disolvió 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina (250 mg, 1,58 mmoles) en piridina (2 mL). La disolución se enfrió a 0-5 °C. A esta disolución enfriada, se agregó cloruro de 5,6-dicloropiridin-3-sulfonilo (389 mg, 1,58 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla de reacción, se agregó agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en sílice instantánea (20% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (70 mg, 11%); m/z= 368,3, 370,3 (MH)<sup>+</sup>.

#### 5-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida

Una disolución de 5,6-dicloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida (150 mg, 0,41 mmoles) y 40% de dimetilamina acuosa (50 mg, 0,45 mmoles) en THF (5 mL) se mezcló en un tubo sellable. El tubo se selló y se calentó 12 hrs a 90°C. A esta mezcla de reacción se agregó agua (3 mL) y se extrajo con DCM (3x5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (145 mg, 95%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,18 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,73 (d, 1H).

#### 2-cloro-4-metoxipirimidin-5-amina

Se agregó gota a gota metóxido de sodio 5,4M (100 µL, 0,54 mmoles) a una disolución agitada de 2,4-dicloropirimidin-5-amina (89 mg, 0,54 mmoles) en metanol (2 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. La reacción se trató con más metóxido de sodio 5,4M (10 µL) y se agitó durante 1 hr adicional, después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 64 hrs. La reacción se paró con ácido acético (1 mL) y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 6 mL), salmuera (6 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre sílice (cartucho SNAP 10 g Biotage) eluyendo con heptano:EtOAc, gradiente suave 1:0 hasta 7:3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 83%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 3,93 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 7,72 (s, 1H).

#### N-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida

Se agregó cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (128 mg, 0,49 mmoles) a una disolución de 2-cloro-4-metoxipirimidin-5-amina (75 mg, 0,47 mmoles) y DIPEA (123 µL, 0,71 mmoles) en DCM (2 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 hrs. La reacción se trató con más cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (20 mg, 0,08 mmoles) y se agitó durante 4 hrs adicionales. La reacción se diluyó con DCM (15 mL), se lavó con ácido cítrico acuoso saturado (2 x 6 mL), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 6 mL), salmuera (6 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre sílice (cartucho SNAP 10 g Biotage) eluyendo con Heptano:EtOAc gradiente constante 1:0 hasta 7:3 para proporcionar el compuesto del título (108 mg, 60 %) como un sólido blanco; m/z= 381,8, 383,9 (MH)<sup>+</sup>.

#### 1-(3,5-diclorofenil)-N-[5-(etanosulfanil)-3-metoxipiridin-2-il]metanosulfonamida

Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-il-sulfanil)piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que etanotiol se sustituyó por propano-2-tiol (59%); m/z= 407,3, 405,3 (MH)<sup>+</sup>.

#### 1-(3,5-diclorofenil)-N-[5-(etanosulfonil)-3-metoxipiridin-2-il]metanosulfonamida

Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propano-2-sulfonil)-piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que 1-(3,5-diclorofenil)-N-[5-(etanosulfanil)-3-metoxipiridin-2-il]metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)piridin-2-il]metanosulfonamida (70%); m/z= 439,4, 441,4 (MH)<sup>+</sup>.

#### 1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etilsulfanil)-4-metoxipiridazin-3-il]metanosulfonamida

Se usó el procedimiento para la preparación de 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propil-sulfanil)piridazin-3-il]metanosulfonamida excepto que etanotiol se sustituyó por propano-1-tiol. La purificación se llevó a cabo después del desarrollo usando recristalización en éter/pentano (65%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,34 (t, 3H), 3,01-3,04 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,34 (d, 2H).2

#### 1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonil)-4-metoxipiridazin-3-il]metanosulfonamida

Se usó el procedimiento para la preparación de 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-sulfonil)piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que 1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etilsulfanil)-4-metoxipiridazin-3-il]metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)piridin-2-il]metanosulfonamida (51%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1,21 (t, 3H), 3,57-3,62 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,63 (s, 2H).

**1-(3,5-diclorofenil)-N-(5-metanosulfanil-3-metoxipirazin-2-il)metanosulfonamida**

Se usó el procedimiento para la preparación de 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propil-sulfanil)piridazin-3-il]metanosulfonamida excepto que N-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida y metanotiolato de sodio se sustituyó por propano-1-tiol; (94%); m/z= 393,8, 395,9 (MH)<sup>+</sup>.

**1-(3,5-diclorofenil)-N-(5-metanosulfonil-3-metoxipirazin-2-il)metanosulfonamida**

A una disolución de 1-(3,5-diclorofenil)-N-(5-metanosulfanil-3-metoxipirazin-2-il)metanosulfonamida (418 mg, 1,06 mmoles) en DCM (15 mL) se agregó mCPBA (522 mg, 70%, 2,12 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. Se agregó más mCPBA cada hora (200 mg cada vez) hasta que todo el intermediario sulfóxido se ha convertido en sulfona, como se juzgó por LCMS. El disolvente se evaporó y el sólido se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: heptano: EtOAc 3:1 después 1:1 después EtOAc puro) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (213 mg, 47%); m/z= 425,8, 427,9 (MH)<sup>+</sup>.

**2,5-dicloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)tiofen-3-sulfonamida**

Una mezcla de 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina (200 mg, 1,25 mmoles) y cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo (347 mg, 1,38 mmoles) se disolvió en DCM (5 mL). A esta solución, se agregó piridina (991 mg, 13 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título crudo como un sólido blanquecino el cual se usó sin purificación adicional (180 mg a 51%, 19%); m/z= 374,1, 376,1 (MH)<sup>+</sup>.

**5-bromo-6-cloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)piridin-3-sulfonamida**

A una suspensión de 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina (3,00g, 18,8 mmoles) en dimetoxietano seco (60 mL), se agregó hidruro de sodio (752 mg, 60%, 18,8 mmoles) y la mezcla se agitó 5 mins. Después se agregó cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (4,92 g, 16,9 mmoles) y la mezcla se agitó 1 hr. Se agregó EtOAc (100 mL) seguido por agua (15 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa después se acidificó (HCl 1M) resultando en una emulsión blanca. Se agregó más EtOAc (50 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido blanquecino que contiene el compuesto del título (1,03g, 13%); m/z= 412,7, 414,7 (MH)<sup>+</sup>.

**N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida**

Se agregó exceso de NaH (301mg, pureza baja) a una disolución agitada de 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina (200 mg, 1,26 mmoles) en DME (6 mL) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 1 hr, se agregó cloruro de 3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonilo (359 mg, 1,38 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 2 hrs a temperatura ambiente. Se agregó ácido cítrico acuoso y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 30mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido marrón (210 mg a 81% de pureza, 35%); m/z= 384,2, 386,2 (MH)<sup>+</sup>.

**1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propan-2-ilsulfanil)piridazin-3-il]-metanosulfonamida**

Se usó el método para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propilsulfanil)-piridazin-3-il]metanosulfonamida excepto que propan-2-tiol se sustituyó por propan-1-tiol (51%); m/z= 422,4, 424,4 (MH)<sup>+</sup>.

**1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propan-2-sulfonil)piridazin-3-il]-metanosulfonamida**

Se usó el método para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propano-2-sulfonil)-piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propan-2-ilsulfanil)piridazin-3-il]metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-sulfanil)piridin-2-il]metan-sulfonamida (52%); m/z= 454,4, 456,4 (MH)<sup>+</sup>.

**5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar 5-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-6-(dimetil-amino)piridin-3-sulfonamida excepto que 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida se sustituyó por 5,6-dicloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida (81%); m/z= 421,3, 423,3 (MH)<sup>+</sup>.

**N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-3-cianobenceno-1-sulfonamida**

A una suspensión de 2-metilpropan-2-olato de potasio (70 mg, 0,63 mmoles) en THF (4 mL) a 0°C se agregó 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina (100 mg, 0,63 mmoles) y se agitó durante 30 mins. Se agregó cloruro de 3-cianobenceno-1-sulfonilo (126 mg, 0,63 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 18 hrs a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15mL) y se lavó con HCl acuoso 1M (10 mL). La fase orgánica se secó usando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó usando cromatografía en

columna de sílice (DCM: MeOH 90:10) para proporcionar el compuesto del título (63 mg, 30%); m/z= 323,0, 325,0 (MH)<sup>+</sup>.

**1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propilsulfanil)piridin-2-il]metanosulfonamida**

5 Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)-piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que propano-1-tiol se sustituyó por propan-2-tiol (65%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,97 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 9,97 (s, 1H).

**1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-1-sulfonil)piridin-2-il]metanosulfonamida**

10 Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-sulfonil)-piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propilsulfanil)piridin-2-il]metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)piridin-2-il]metanosulfonamida (61%); m/z= 453,0, 455,0 (MH)<sup>+</sup>.

**1-(3,5-diclorofenil)-N-(6-metanosulfanil-4-metoxipiridazin-3-il)metanosulfonamida**

15 Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propilsulfanil)-piridazin-3-il]metanosulfonamida excepto que metanotiolato de sodio se sustituyó por propano-1-tiol (56%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,45 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,31 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,26 – 7,39 (m, 3H).

**1-(3,5-diclorofenil)-N-(6-metanosulfonil-4-metoxipiridazin-3-il)metanosulfonamida**

20 A una disolución de 1-(3,5-diclorofenil)-N-(6-metanosulfanil-4-metoxipiridazin-3-il)metanosulfonamida (800 mg, 2,03 mmoles) en cloroformo (25 mL) se agregó mCPBA (1,05 g, 6,09 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 hrs a temperatura ambiente. El cloroformo se evaporó y el residuo crudo se purificó directamente por cromatografía en sílice (eluyente DCM : MeOH (95:5) para proporcionar el compuesto del título (500 mg a 64% de pureza, 37%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 3,39 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,91 (s, 2H).

**4-(bromometil)tiofen-2-carbonitrilo**

25 Se disolvió 4-metiltiofen-2-carbonitrilo (900 mg, 7,31 mmoles) en tetracloruro de carbono (20 mL) después se agregaron N-bromosuccinimida (1,43 g, 8,03 mmoles) y AIBN (120 mg, 0,73 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 8 hrs. A la mezcla de reacción enfriada se agregó agua y el producto se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (eluyente: 2% de EtOAc en n-hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (810 mg, 49%); (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,44 (s, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,61 – 7,67 (m, 1H).

**4-[(acetilsulfanil)metil]tiofen-2-carbonitrilo**

35 Se disolvió 4-(bromometil)tiofen-2-carbonitrilo (800 mg, 3,96 mmoles) en acetona, después se agregó tioacetato de potasio (1,13 g, 9,91 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se agregó agua a la mezcla de reacción y el compuesto se extrajo con EtOAc (3x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, los disolventes se evaporaron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en sílice (eluyente 2% de EtOAc en n-hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (710 mg, 86%); (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,37 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,52 (s, 1H).

**N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-1-(5-cianotiofen-3-il)metanosulfonamida**

40 Una disolución de 4-[(acetilsulfanil)metil]tiofen-2-carbonitrilo (400 mg, 2,03 mmoles) en una mezcla de ácido acético (16 mL) y agua (4 mL) se trató con cloro gaseoso y se agitó hasta que el color cambió de marrón a amarillo pálido. El exceso de cloro se eliminó haciendo pasar una corriente de gas N<sub>2</sub> a través de la disolución. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para proporcionar el cloruro de sulfonilo intermediario el cual se disolvió en DCM, después se agregó al mismo 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina (354 mg, 2,22 mmoles) seguido por piridina (3 mL). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 12 hrs. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente 2% de MeOH en DCM) dos veces para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 26%) como un sólido blanquecino; m/z= 343,0, 345,0 (MH)<sup>+</sup>.

**5-amino-2-(trifluorometil)piridin-4-ol**

50 A una disolución agitada de 5-nitro-2-(trifluorometil)piridin-4-ol, hecha por un método de la bibliografía (U.S. 7767687, 2010) (720 mg, 3,46 mmoles) en MeOH (5 mL) a temperatura ambiente, se agregó cloruro de amonio (925 mg, 17,3 mmoles) en agua (25 mL). Después se agregó polvo de hierro (966 mg, 17,3 mmoles) a la suspensión agitada y la reacción se calentó a 80°C durante la noche. El disolvente se eliminó y el sólido crudo residual se sonicó

secuencialmente con diclorometano (20 mL) después 1:1 CHCl<sub>3</sub>/propan-2-ol (30 mL). Las disoluciones combinadas se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido marrón (528 mg, 85%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,31 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

**N-(5-cloro-6-ciano-3-metoxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

- 5 Una disolución de N-(6-bromo-5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-metanosulfonamida (220 mg a 70% de pureza, 0,334 mmoles) en NMP (1 mL) se trató con CuCN sólido (150 mg, 1,67 mmoles) y la mezcla se agitó a 165°C durante 2 hrs. La mezcla de reacción enfriada después se dividió entre EtOAc (50 mL) y NH<sub>3</sub> 0,5M (50 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2x 5 mL), salmuera (5 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite marrón que contiene algo del compuesto del título el cual se llevó a la etapa final sin purificación adicional 135 mg a 36% de pureza, 66% de rendimiento); m/z= 405,8, 407,8 (MH)<sup>+</sup>.

**N-[5-(ciclopentanosulfanil)-3-metoxipiridin-2-il]-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)-piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que ciclopentanotiol se sustituyó por propano-2-tiol (60%); m/z= 447,4, 449,4 (MH)<sup>+</sup>.

- 15 **N-[5-(ciclopentanosulfonil)-3-metoxipiridin-2-il]-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-sulfonil)piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que N-[5-(ciclopentanosulfanil)-3-metoxipiridin-2-il]-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)piridin-2-il]metanosulfonamida (76%); m/z= 479,4, 481,4 (MH)<sup>+</sup>.

- 20 **N-(5-cloro-6-metanosulfanil-3-metoxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-metanosulfonamida**

- A una disolución agitada de N-(6-bromo-5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida (1,48 g, 3,20 mmoles) en 1,4-dioxano (40 mL), se agregaron NaSMe (898 mg, 12,8 mmoles), (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio (3:2) (293 mg, 0,32 mmoles), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (371 mg, 0,64 mmoles) y DIPEA (1,66 g, 12,8 mmoles) todos a la mezcla de reacción bajo agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 2 mins antes de dejarla con agitación durante 2 hrs a 80°C. La mezcla de reacción se trató nuevamente con todos los reactivos a las mismas cantidades y se dejó agitar durante 2 hrs adicionales a 80°C. Finalmente, la mezcla de reacción se trató nuevamente con todos los reactivos a la mitad de las cantidades originalmente usadas y se dejaron bajo agitación durante 2 hrs adicionales a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (120 mL) y lavó con salmuera (2 x 80 mL). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con EtOAc (5 x 120 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo sólido marrón se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente 15 - 30% de EtOAc en heptano), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (586 mg, 39%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 2,56 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,62 (dd, 2H), 10,25 (s, 1H).

**N-(5-cloro-6-metanosulfonil-3-metoxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-metanosulfonamida**

- 35 Se usó el método para preparar 1-(3-clorofenil)-N-[5-(etanosulfonil)-3-metoxipirazin-2-il]metanosulfonamida excepto que N-(5-cloro-6-metanosulfanil-3-metoxi-piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3-cloro-fenil)-N-[5-(etilsulfanil)-3-metoxipirazin-2-il]metanosulfonamida (80%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 3,42 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

**5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida**

- 40 Una disolución de 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida (1,40 g, 3,39 mmoles) y 40% dimetilamina acuosa (0,573 g, 5,08 mmoles) en THF (10 mL) se calentó durante 12 hrs a 90°C en un tubo sellado. La mezcla enfriada se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con DCM (3x 15 mL). La fracción orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,3 g, 86%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,17 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,77 (d, 1H).

**N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)-5-(metilsulfanil)piridin-3-sulfonamida**

- 50 Una mezcla de 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida (150 mg, 0,356 mmoles), metanotiolato de sodio (38 mg, 0,534 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (73 mg, 0,534 mmoles) en una mezcla de dioxano (3 mL) y agua (1 mL) se desgasificó durante 15 mins usando argón. Se agregó 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno-dicloropaladio (1:1) (25 mg, 0,034 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con más agua y EtOAc agregados. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó usando cromatografía en sílice instantánea (eluyente 35% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (40 mg, 26%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,47 (s, 3H), 3,09 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 7,02

(m, 1H), 7,58 (s,1H), 7,82 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,65 (d, 1H).

**N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)-5-metanosulfonilpiridin-3-sulfonamida**

5 Se disolvió N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)-5-(metilsulfanil)piridin-3-sulfonamida (60 mg, 0,15 mmoles) en DCM (3 mL) y se agregó mCPBA (143 mg, 77% de pureza, 0,46 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se hizo básica usando NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de sílice (eluyente 45 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (60 mg a 29% de pureza, 13%); m/z= 421,3, 421,5 (MH)<sup>+</sup>.

10 **1-(3,5-diclorofenil)-N-{4-metoxi-6-[(3-metoxipropil)sulfanil]piridazin-3-il}metanosulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propilsulfanil)-piridazin-3-il]metanosulfonamida excepto que 3-metoxipropano-1-tiol se sustituyó por propano-1-tiol (39%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 1,88- 1,94 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,35 (s,3H), 3,47 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,34 (s , 2H).

15 **1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(3-metoxipropanosulfonil)piridazin-3-il]metanosulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-sulfonil)-piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que 1-(3,5-diclorofenil)-N-{4-metoxi-6-[(3-metoxipropil)sulfanil]piridazin-3-il}metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)piridin-2-il]metanosulfonamida (52%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO), δ 1,86-1,93 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,63 (s, 2H).

**N-[6-(ciclopentilsulfanil)-4-metoxipiridazin-3-il]-1-(3,5-diclorofenil)-metanosulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propilsulfanil)piridazin-3-il]metanosulfonamida excepto que ciclopentanotiol se sustituyó por propan-1-tiol (59%); m/z= 448,4, 450,4 (MH)<sup>+</sup>.

**N-[6-(ciclopentanosulfonil)-4-metoxipiridazin-3-il]-1-(3,5-diclorofenil)-metanosulfonamida**

25 Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-sulfonil)-piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que N-[6-(ciclopentil-sulfanil)-4-metoxipiridazin-3-il]-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-ilsulfanil)piridin-2-il]metanosulfonamida (65%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ 1,63 (m, 4H), 1,93 (dt, 4H), 4,03 (s, 3H), 4,13 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,62 (d, 2H).

30 **(+/-)-1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol**

Se agregó lentamente (metilsulfanil)metano-borano 2M (1:1) (3,12 mL, 6,24 mmoles) a una disolución agitada de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (1,52 g, 6,24 mmoles) en THF anhidro (18 mL) bajo nitrógeno. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se paró por la adición cuidadosa de MeOH (5 mL) a 0°C, después se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre sílice (cartucho SNAP 25 g Biotage, eluyente: un gradiente de heptano:EtOAc 1:0 a 8,5:1,5) para proporcionar el compuesto del título (1,44 g, 88 %) como un líquido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,99 (dt, 1H), 7,34 – 7,46 (m, 3H).

**(+/-)-1-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3,5-diclorobenceno**

40 Se agregó en partes N-bromo succinimida (1,99 g, 0,01 moles) a 0°C a una disolución agitada de (+/-)-1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (1,44 g, 0,01 moles) y trifenil fosfito (2,93 mL, 0,01 moles) en DCM (15 mL). La reacción se selló bajo nitrógeno, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 hrs. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se sometió a suspensión en Et<sub>2</sub>O (50 mL), se filtró sobre papel filtro de fibra de vidrio y la almohadilla del filtro se lavó con Et<sub>2</sub>O (4 x 30 mL). Los filtrados combinados se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre sílice (cartucho SNAP 25 g Biotage, eluyente: gradiente de heptano:EtOAc 1:0 a 8,5:1,5) para proporcionar el compuesto del título como un líquido marrón pálido (1,35 g, 79%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,03 (q, 1H), 7,37 – 7,45 (m, 3H).

**(+/-)-1-[[1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]sulfanil]etan-1-ona**

50 Se usó el procedimiento para preparar 4-(acetilsulfanil)metil]tiofen-2-carbonitrilo excepto que (+/-)-1-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3,5-diclorobenceno se sustituyó por 4-(bromometil)tiofen-2-carbonitrilo; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,43 (s, 3H), 5,15 (q, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,37 (t, 1H).



**Cloruro de (+/-)-1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-sulfonilo**

Se usó el procedimiento para preparar cloruro de (2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonilo excepto que (+/-)-1-[[1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]sulfanil]-etan-1-ona se sustituyó por 3-[(acetilsulfanil)metil]-4-clorobenzonitrilo; <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,20 (q, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,59 (t, 1H).

5 **(+/-)-N-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoro-etan-1-sulfonamida**

Se agregó cloruro de (+/-)-1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-sulfonilo (165 mg, 0,48 mmoles) a una disolución de 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina (107 mg, 0,53 mmoles) en piridina anhidra (5 mL). La reacción se selló bajo nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 60 min, después a 60°C durante 45 min. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó sobre sílice (cartucho SNAP 10 g Biotage) eluido con Heptano:EtOAc 1:0 a 8:2 a 6:4 a 4:6 para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 7%) como un sólido marrón claro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,06 (s, 3H), 5,71 (q, 1H), 7,36 (br.s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 8,03 (s, 1H).

**3-[(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)sulfamoil]benzoato de metilo**

Se usó el procedimiento para preparar N-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-1-(3-clorofenil)-metanosulfonamida excepto que 3-(clorosulfonil)benzoato de metilo se sustituyó por cloruro de 3-clorofenil)metanosulfonilo. Además, la reacción se llevó a cabo a 60°C en lugar de a temperatura ambiente (15%); m/z= 401,9, 403,9 (MH)<sup>+</sup>.

**Ácido 3-[(5-bromo-3-hidroxipirazin-2-il)sulfamoil]benzoico**

A una disolución agitada de 3-[(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)sulfamoil]benzoato de metilo (300 mg, 0,75 mmoles) en DCM (30 mL) se agregó BBr<sub>3</sub> (1M en DCM, 3,0 mL, 2,99 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se realizaron adiciones complementarias de BBr<sub>3</sub> cada 2 hrs hasta que ambos grupos metoxi se han eliminado, como se juzgó por LCMS. La mezcla de reacción se paró con agua (60 mL) y se diluyó con DCM (120 mL). Las capas orgánica y acuosa se separaron y las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (2 x 100 mL). Lo último acuoso se concentró *in vacuo* a la mitad de su volumen antes de ser extraído con EtOAc (2 x 120 mL). Las capas orgánicas de EtOAc se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (150 mg, 49%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,72 (m, 1H), 8,02 - 8,32 (m, 3H), 8,51 (s, 1H).

**N-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

A una disolución agitada de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (295 mg, 1,65 mmoles) en MeCN (10 mL), se agregaron (3,5-diclorofenil)metanosulfonamida (un compuesto de la bibliografía, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2005), 15(4), 1235-1238, 396 mg, 1,65 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (273 mg, 1,98 mmoles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 18 hrs. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se recuperó en DCM (50 mL). Se agregó agua (15 mL) se acidificó hasta aproximadamente pH 2 (HCl 2M). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo usando más DCM (4X 50mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron usando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (450 mg a 40% de pureza, 29%; m/z= 381,9, 383,9 (MH)<sup>+</sup>).

**3,4-dicloro-N-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)benceno-1-sulfonamida**

Un tubo para microondas que contiene 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (350 mg, 1,96 mmoles) y 3,4-diclorobenceno-1-sulfonamida (442 mg, 1,96 mmoles) en MeCN (2 mL) se calentó a 80°C en un microondas Discover CEM durante 1 min. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se disolvió en DCM después se lavó con disolución de HCl 0,5M, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se evaporó. La cromatografía de sílice (EtOAc en heptano como eluyente, 20-100%) dio el compuesto del título (400mg, 55%) m/z= 367,8, 369,7 (MH)<sup>+</sup>.

**3,5-dicloro-N-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)benceno-1-sulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar 3,4-dicloro-N-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)benceno-1-sulfonamida excepto que 3,5-diclorobenceno-1-sulfonamida se sustituyó por 3,4-diclorobenceno-1-sulfonamida. El calentamiento con microondas fue a 130°C durante 2x 1hr (37%); m/z= 367,8, 369,7 (MH)<sup>+</sup>.

**3-[(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)sulfamoil]benzoato de metilo**

A una suspensión de 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina (1,00 g, 6,27 mmoles) en DME seco (30 mL), se agregó hidruro de sodio (60%, 238 mg, 5,85 mmoles) y la mezcla se agitó 5 mins. Después se agregó 3-(clorosulfonil)benzoato de metilo (1,47 g, 6,27 mmoles) y la mezcla se agitó 1 hr. Se agregó EtOAc (100 mL) seguido por HCl 1M (30 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido blanquecino que contiene el compuesto del título (1,84g a 47% de pureza, 38% de rendimiento); m/z= 357,8, 359,9 (MH)<sup>+</sup>.

**3-[(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)sulfamoil]benzoato de metilo**

A una disolución agitada de 3-[(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)sulfamoil]benzoato de metilo (1,3g, 1,82 mmoles) en DCM (30 mL) se agregó  $\text{BBr}_3$  1M en DCM (3,0 mL, 3,0 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con agua (2x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido amarillo el cual era una mezcla del compuesto del título y ácido 3-[(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)sulfamoil]benzoico (480 mg, aproximadamente 1:2 de mezcla)  $m/z = 343,8, 345,8$  (MH)<sup>+</sup>.

**Ácido 3-[(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)sulfamoil]benzoico**

A una disolución agitada de 3-[(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)sulfamoil]-benzoato de metilo (481 mg, 0,70 mmoles) en EtOH (50 mL) se agregó disolución de NaOH (5 M, 0,42 mL, 2,10 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 mins. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se acidificó con HCl 1M y se extrajo con EtOAc (120 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 80 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (311 mg, 97%) como un sólido amarillo  $m/z = 329,8, 331,8$  (MH)<sup>+</sup>.

**N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(4-cianofenil)metanosulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (4-cianofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonilo (40%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  3,93 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,84 (d, 2H).

**3-(bromometil)-4-fluorobenzonitrilo**

A una disolución de 4-fluoro-3-(hidroximetil)benzonitrilo (1,10 g, 7,0 mmoles) en DCM (10 mL) se agregó  $\text{PBr}_3$  (0,76 mL, 7,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 hrs y después se paró por la adición lenta de  $\text{NaHCO}_3$  saturado hasta que la fase acuosa fue neutra. La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 3-(bromometil)-4-fluorobenzonitrilo como un sólido amarillo (800 mg, 50%); <sup>1</sup>H RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,48 (s, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,60 – 7,67 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H).

**3-[(acetilsulfanil)metil]-4-fluorobenzonitrilo**

Se usó el procedimiento para preparar 3-[(acetilsulfanil)metil]-4-clorobenzonitrilo excepto que 3-(bromometil)-4-fluorobenzonitrilo se sustituyó por 3-(bromometil)-4-clorobenzonitrilo (94%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  2,36 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,86 (ddd, 1H), 7,92 (dd, 1H).

**Cloruro de (5-ciano-2-fluorofenil)metanosulfonilo**

A una disolución agitada de N-clorosuccinimida (2,04 g, 15,3 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) a 0°C se agregó HCl 2M (2 mL) seguido por una disolución de 3-[(acetilsulfanil)metil]-4-fluorobenzonitrilo (800 mg, 3,82 mmoles) en acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 mins., después se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco. Se agregó éter dietílico (20 mL) y la mezcla se sonicó, después se filtró. El filtrado después se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (84%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  3,79 (s, 2H), 7,27 - 7,46 (m, 1H), 7,78 (ddd, 1H), 7,87 (dd, 1H).

**N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(5-ciano-2-fluorofenil)metanosulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (5-ciano-2-fluorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonilo (15%);  $m/z$  356,6, 358,6 (MH)<sup>+</sup>.

**3-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo**

A una disolución de ácido 3-ciano-5-fluorobenzoico (2 g, 0,01 moles) agitada en THF anhidro (40 mL) se agregó carbonil diimidazol (2,16 g, 0,01 moles) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 hrs bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó en partes  $\text{NaBH}_4$  (1,37 g, 0,04 moles) durante 30 mins y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hr adicional a 0°C antes de dejarla calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra 1 hr. Después se enfrió hasta 0°C y se paró con cloruro de amonio saturado. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y la suspensión acuosa resultante se extrajo en EtOAc (3 x 25 mL). Los orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera (3 x 15 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo, el cual se purificó por cromatografía en sílice (heptano:EtOAc, eluyente: 35% de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,22 g, 65%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  4,56 (d, 2H), 5,53 (t, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,68 - 7,73 (m, 1H).

**3-(bromometil)-5-fluorobenzonitrilo**

Se usó el procedimiento para preparar 3-(bromometil)-4-clorobenzonitrilo excepto que 3-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo se sustituyó por 4-cloro-3-(hidroximetil)benzonitrilo (50%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 4,73 (s, 2H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 7,80 - 7,84 (m, 2H).

5 **3-[(acetilsulfanil)metil]-5-fluorobenzonitrilo**

Se usó el procedimiento para preparar 3-[(acetilsulfanil)metil]-4-clorobenzonitrilo excepto que 3-(bromometil)-5-fluorobenzonitrilo se sustituyó por 3-(bromometil)-4-clorobenzonitrilo (89%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 2,37 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,69 - 7,82 (m, 1H).

**Cloruro de (3-ciano-5-fluorofenil)metanosulfonilo**

10 Se usó el procedimiento para preparar cloruro de (5-ciano-2-fluorofenil)metanosulfonilo excepto que 3-[(acetilsulfanil)metil]-5-fluorobenzonitrilo se sustituyó por 3-[(acetilsulfanil)metil]-4-fluorobenzonitrilo (73%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 3,81 (s, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (ddd, 1H).

**N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(3-ciano-5-fluorofenil)metanosulfonamida**

15 Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (3-ciano-5-fluorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonilo (15%); m/z 356,6, 358,6 (MH)<sup>+</sup>.

**(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida**

20 A una disolución agitada de cloruro de (2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonilo (500 mg, 2,0 mmoles) en DCM (15 mL) se agregó hidróxido de amonio (0,76 mL, 20 mmoles) la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Se agregó agua (20 mL) y la disolución se acidificó hasta aproximadamente pH 2 usando HCl 1M. La mezcla se extrajo usando DCM (3x30 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (400 mg, 70%); <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, DMSO) δ 4,51 (s, 2H), 7,11 (s, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H).

**1-(2-cloro-5-cianofenil)-N-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)metanosulfonamida**

25 Se usó el procedimiento para preparar 3,4-dicloro-N-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)benzeno-1-sulfonamida excepto que (2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida se sustituyó por 3,4-diclorobenceno-1-sulfonamida y el calentamiento con microondas fue a 135°C durante 2,5 hrs (30%); m/z= 372,8, 374,8 (MH)<sup>+</sup>.

**2-cloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-4-cianobenceno-1-sulfonamida**

30 Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de 2-cloro-4-cianobencenosulfonilo se sustituyó por cloruro de (2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonilo (38 %); m/z= 358,9, 360,9 (MH)<sup>+</sup>.

**3-cloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-4-fluorobenceno-1-sulfonamida**

35 A una suspensión de NaH (60%, 25 mg, 0,63 mmoles) en THF (5 mL) a 0°C se agregó 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina (100 mg, 0,63 mmoles), se agregó y se agitó durante 30 minutos, se agregó cloruro de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonilo (144 mg, 0,63 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 hrs a temperatura ambiente. El THF se eliminó bajo presión reducida y el residuo se recuperó en EtOAc y lavó con HCl 1M (2x10mL). La capa orgánica se secó usando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar un residuo marrón el cual se purificó usando cromatografía en columna de sílice (Gradiente: EtOAc en heptano, 0 a 100% de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (19%); m/z= 351,8, 353,8 (MH)<sup>+</sup>.

40 **3-cloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-5-fluorobenceno-1-sulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar 3-cloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-4-fluorobenceno-1-sulfonamida excepto que cloruro de 3-cloro-5-fluorobencenosulfonilo se sustituyó por cloruro de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonilo (21%); m/z= 351,8, 353,8 (MH)<sup>+</sup>.

**4-metoxi-2-(metilsulfanil)-5-nitropiridina**

45 A una disolución de 2-cloro-4-metoxi-5-nitropiridina (500 mg, 2,65 mmoles) en DMF anhidro (10 mL) a 0°C, se agregó metanotiolato de sodio (220 mg, 3,18 mmoles) por partes durante 5 mins. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 2 hrs adicionales. Se agregó una parte adicional de metanotiolato de sodio (110 mg, 1,59 mmoles) y la mezcla se dejó agitar durante 1 hr adicional. Se agregó agua (50 mL) seguido por DCM (100 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2x 20 mL) salmuera (20 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título como

50

un sólido blanquecino (512 mg, 96%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,60 (s, 3H), 4,01(s, 3H), 7,24 (s, 1H), 8,90 (s, 1H).

### 2-metanosulfonil-4-metoxi-5-nitropiridina

5 A una disolución de 4-metoxi-2-(metilsulfanil)-5-nitropiridina (510 mg, 2,55 mmoles) en metanol (12 mL) se agregó OXONE (5:1:1:2) (1,56 g, 2,55 mmoles) como una disolución en agua (15 mL) gota a gota. La mezcla de reacción resultante (la cual formó un precipitado blanco en adición) se agitó a 50°C durante 1 hr. Se agregó una parte adicional de Oxone (1,56 g, 2,55 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hr adicional a 50°C. El disolvente se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se extrajo con DCM (50 mL). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (650 mg, 109%); m/z= 232,9 (MH)<sup>+</sup>.

### 6-metanosulfonil-4-metoxipiridin-3-amina

15 A una disolución de 2-metanosulfonil-4-metoxi-5-nitropiridina (650 mg, 2,80 mmoles) en una mezcla de MeOH (4 mL), agua (4 mL) y HCl concentrado (0,3 mL) se agregó polvo de hierro (630 mg, 11,2 mmoles). La suspensión resultante se agitó a 80°C durante 2 hrs después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El sólido se lavó adicionalmente con MeOH y el filtrado recogido se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido amarillo claro que contiene el compuesto del título (599 mg, >100% debido a la presencia de residuos de hierro); m/z= 202,9 (MH)<sup>+</sup>.

### 3,5-dicloro-N-(6-metanosulfonil-4-metoxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida

20 A una disolución de 6-metanosulfonil-4-metoxipiridin-3-amina (400 mg, 1,98 mmoles) en piridina (10 mL) se agregó cloruro de 3,5-diclorobenceno-1-sulfonilo (243 mg, 0,99 mmoles) por partes. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 hrs, después se evaporó a sequedad, el residuo se redisolvió en EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (25 mL) seguido por NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 mL) (para eliminar residuos de ácido sulfónico). Las capas acuosas combinadas se extrajeron nuevamente y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad. El residuo crudo resultante se purificó por cromatografía en sílice (eluyente: heptano: EtOAc 20-50%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (185 mg, 22%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,26 (s, 3H), 3,81 (s,3H), 7,58 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,00 (t, 1H), 8,45 (s, 1H).

### 3,5-dicloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida

30 Se usó el procedimiento para preparar 3,5-dicloro-N-(6-metanosulfonil-4-metoxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida excepto que 6-cloro-4-metoxipiridin-3-amina se sustituyó por 6-metanosulfonil-4-metoxipiridin-3-amina; m/z= 366,7, 368,7 (MH)<sup>+</sup>.

### 1-(3,5-diclorofenil)-N-[5-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanosulfonamida

35 Se usó el procedimiento para preparar 3,4-dicloro-N-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)benceno-1-sulfonamida excepto que (3,5-diclorofenil)metanosulfonamida se sustituyó por 3,4-diclorobenceno-1-sulfonamida, 4-cloro-5-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidina se sustituyó por 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina y el calentamiento en microondas fue a 120°C durante 2 hrs (66%); m/z= 415,8, 417,8 (MH)<sup>+</sup>.

### 3-cloro-5-fluorobenceno-1-sulfonamida

40 Se suspendió cloruro de 3-cloro-5-fluorobenceno-1-sulfonilo (100 mg, 0,437 mmoles) en DCM (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Se agregó hidróxido de amonio (0,165 mL) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se agregó cloruro de amonio saturado (5 mL). Las capas se separaron y lo acuoso se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron hasta un sólido que contiene el compuesto del título; m/z= 208,0, 210,0 (MH)<sup>+</sup>.

### 3-cloro-5-fluoro-N-[5-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]benceno-1-sulfonamida

45 Se usó el procedimiento para preparar 3,4-dicloro-N-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)benceno-1-sulfonamida excepto que 3-cloro-5-fluorobenceno-1-sulfonamida se sustituyó por 3,4-diclorobenceno-1-sulfonamida, 4-cloro-5-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidina se sustituyó por 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina y el calentamiento en microondas fue a 120°C durante 2 hrs (66%); m/z= 385,8, 387,8 (MH)<sup>+</sup>.

### N-(5-bromo-3-hidroxipirazin-2-il)-3,5-diclorobenceno-1-sulfonamida

50 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (60%, 196 mg, 4,9 mmoles) y THF (10 mL) a 0°C, bajo N<sub>2</sub>, se agregó 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina (1,00 g, 4,9 mmoles) en una parte. Esto se agitó a 0°C durante 30 min antes de la adición de cloruro de 3,5-diclorobenceno-1-sulfonilo (120 mg, 0,49 mmoles) en una parte. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 hrs. La reacción se acidificó a pH 2 con HCl 2 M, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo como un

aceite marrón, el cual se purificó usando cromatografía de sílice (eluyente 12% a 50% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (866 mg, 39%);  $m/z = 411,7, 413,6$  (MH)<sup>+</sup>

### 3,5-dicloro-N-[3-metoxi-5-(metilsulfanil)pirazin-2-il]benceno-1-sulfonamida

5 Se usó el procedimiento para la preparación de 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propilsulfanil)piridazin-3-il]metanosulfonamida excepto que N-(5-bromo-3-hidroxipirazin-2-il)-3,5-diclorobenceno-1-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida y metanotiolato de sodio se sustituyó por propano-1-tiol; (94% <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,93 (s, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,89 – 7,92 (m, 2H), 7,95 – 7,99 (m, 1H).

### 3,5-dicloro-N-(5-metanosulfonil-3-metoxipirazin-2-il)benceno-1-sulfonamida

10 Se usó el procedimiento para preparar 2-metanosulfonil-4-metoxi-5-nitropiridina excepto que 3,5-dicloro-N-[3-metoxi-5-(metilsulfanil)pirazin-2-il]benceno-1-sulfonamida se sustituyó por 4-metoxi-2-(metilsulfanil)-5-nitropiridina. La extracción fue con EtOAc en lugar de DCM (65%); <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,18 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,90 – 7,99 (m, 3H), 8,14 (s, 1H).

### Cloruro de 2-cloro-4-cianobenceno-1-sulfonilo

15 Se hizo gotear cloruro de tionilo (15 mL) en agua (60 mL) con agitación y enfriamiento de manera que la temperatura no se eleve por encima de -5°C. Después se agregó cloruro de cobre(I) (19 mg).

20 En paralelo, se disolvió 4-amino-3-clorobenzonitrilo (1,50g, 9,83 mmoles) en HCl concentrado (30 mL), enfriado a -5°C después de lo cual se agregó una disolución de nitrito de sodio (746 mg, 10,8 mmoles) en agua (15 mL). Después de que la adición se completó, la disolución de sal de diazonio se agregó durante 2 mins a la primera disolución, tanto a -5 como a 0°C (se observó evolución de gas) y se formó una espuma en la parte superior de la disolución. Se dejó que la temperatura llegara hasta temperatura ambiente y la fase acuosa después se extrajo con DCM (3 x 70 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido amarillo que contiene el compuesto del título (1,88 g, 88%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,31 (d, 1H).

### 2-cloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-4-cianobenceno-1-sulfonamida

25 Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-6-cloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)piridin-3-sulfonamida excepto que cloruro de 2-cloro-4-cianobenceno-1-sulfonilo se sustituyó por cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (46%);  $m/z = 359,0, 361,0$  (MH)<sup>+</sup>.

### Ácido 3-cloro-4-[(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)sulfamoil]benzoico

30 Una suspensión de 2-cloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-4-cianobenceno-1-sulfonamida (480 mg, 1,34 mmoles) se sometió a reflujo durante 2 hrs en HCl concentrado. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (25 mL) y se filtró. El sólido se lavó en más agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado (62%);  $m/z = 363,8, 365,8$  (MH)<sup>+</sup>.

### 3-cloro-5-(dietilcarbamoil)benzoato de metilo

35 A una disolución de 5-clorobenceno-1,3-dicarboxilato de 1,3-dimetilo (4,00 g, 17,5 mmoles) en dioxano (50 mL) y agua (50 mL) se agregó NaOH (700 mg, 17,5 mmoles). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 40°C durante 2 hrs y después durante 16 hrs adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se re-disolvió en agua (~200 mL) se acidificó a pH 3 usando HCl 1M. El precipitado blanco resultante se soncó durante 2 mins y se filtró. El sólido blanco se lavó adicionalmente con agua y después se secó en un horno a vacío durante la noche. Esto proporcionó un sólido blanco (3,6 g), el cual fue una mezcla de 3 productos que incluye ácido 3-cloro-5-(metoxicarbonil)benzoico.

45 Este sólido se disolvió en DMF (150 mL) a 0°C y se agregaron dietilamina (2,56 g, 0,03 moles), DIPEA (6,09 ml, 0,03 moles) y HATU (6,64 g, 0,02 moles). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 6 hrs., después se evaporó a sequedad, se re-disolvió en EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (3 x 200 mL) y salmuera (2 X200 mL). Los orgánicos combinados después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto crudo. Esto se purificó por cromatografía en sílice (Biotage: cartucho SNAP 100g) eluyendo con 0-80% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (880 mg (28%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 (br. s, 3H), 1,26 (t, 3H), 3,24 (br.s, 2H), 3,54 (br. s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,04 (m, 1H).

### 3-cloro-N,N-dietil-5-(hidroximetil)benzamida

50 A una disolución de 3-cloro-5-(dietilcarbamoil)benzoato de metilo (880 mg, 3,26 mmoles) en DCM (50 mL) y MeOH (50 mL) a 0°C bajo nitrógeno, se agregó NaBH<sub>4</sub> (247 mg, 6,53 mmoles). La disolución resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 4 hrs. Se agregó más NaBH<sub>4</sub> (247 mg, 6,53 mmoles) y la

mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 48 hrs., después se paró a 0°C con NH<sub>4</sub>Cl saturado (10 mL) y después se extrajo en EtOAc (3 x 50 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad.

5 El residuo (una mezcla del material de partida y el producto deseado) se re-disolvió en THF (50 mL) y MeOH (10 mL). Se agregó más NaBH<sub>4</sub> (247 mg, 6,53 mmoles) a 0°C y después la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 hrs. Se agregó una parte final de NaBH<sub>4</sub> (247 mg, 6,53 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 hrs adicionales a 50°C.

10 La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se paró con NH<sub>4</sub>Cl saturado (20 mL) y se evaporó hasta aproximadamente 20 mL. La disolución resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo en EtOAc (3 x 50 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (741 mg, 94%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (br. s, 3H), 1,25 (br. s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,37 (s, 1H).

### 3-(bromometil)-5-cloro-N,N-dietilbenzamida

15 Se usó el procedimiento para preparar 3-(bromometil)-4-clorobenzonitrilo excepto que 3-cloro-N,N-dietil-5-(hidroximetil)benzamida se sustituyó por 4-cloro-3-(hidroximetil)benzonitrilo (79%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 (br.s, 3H), 1,25 (br.s, 4H), 3,24 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,27 – 7,29 (m, 2H), 7,41 (d, 1H).

### 3-[(acetilsulfanil)metil]-5-cloro-N,N-dietilbenzamida

20 El procedimiento para preparar 3-[(acetilsulfanil)metil]-4-clorobenzonitrilo se usó excepto que 3-(bromometil)-5-cloro-N,N-dietilbenzamida se sustituyó por 3-(bromometil)-4-clorobenzonitrilo (98%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (br. s, 3H), 1,17 – 1,30 (br. m, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,22 (br. s, 2H), 3,52 (br. s, 2H), 4,07 (s, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,31 (m, 1H).

### 3-cloro-5-[[6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il]sulfamoil]metil]-N,N-dietilbenzamida

25 Una disolución de 3-[(acetilsulfanil)metil]-5-cloro-N,N-dietilbenzamida (695 mg, 2,32 mmoles) en ácido acético (10 mL) y agua (2 mL) a temperatura ambiente, se saturó con cloro gas con agitación hasta que se observó la desaparición del material de partida por TLC (1:1 EtOAc/ heptano). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y salmuera (50 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (2x 25 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el cloruro de sulfonilo intermediario como un aceite amarillo, el cual se usó inmediatamente en la siguiente reacción (700 mg, 93%).

30 A una disolución de 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina (344 mg, 2,16 mmoles) en THF anhidro (30 mL) a 0°C bajo nitrógeno se agregó NaH (60%, 104 mg, 2,59 mmoles). La disolución resultante, se agitó a 0°C durante 30 mins y después se agregó el cloruro de sulfonilo intermediario (700 mg, 2,16 mmoles) en THF anhidro (2 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs., después se paró con NH<sub>4</sub>Cl saturado (aproximadamente 10 mL), se diluyó con agua (50 mL), se acidificó a pH 5 usando HCl 1M y se extrajo en EtOAc (3 X 50 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo oscuro (360 mg, 37%); m/z= 446,9, 448,9 (MH)+.

### N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-3-ciano-5-fluorobenceno-1-sulfonamida

Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-6-cloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)piridin-3-sulfonamida excepto que cloruro de 3-ciano-5-fluorobenceno-1-sulfonilo se sustituyó por cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (rendimiento no determinado).

### 4-bromo-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina

45 A una disolución de 6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (480 mg, 0,003 moles) e hidrógenocarbonato de sodio (297 mg, 0,004 moles) en MeOH (10 mL) se agregó bromo (0,159 mL, 0,003 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs antes de evaporar el disolvente, se agregó agua (30 mL) y el sólido producido se aisló por filtración. El sólido obtenido se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (671 mg, 89%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5,69 (s, 2H), 7,73 (s, 1H).

### 4-metoxi-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina

50 A una disolución de 4-bromo-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (671 mg, 2,63 mmoles) en MeOH (10 mL) se agregó metóxido de sodio (5,4M en MeOH, 3,16 mmoles) y la disolución se agitó a 90°C durante 1,5 hrs. El MeOH se evaporó, se agregó agua (100 mL) y la mezcla se filtró. El sólido marrón crudo se purificó usando cromatografía de sílice (0-100% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 45%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,03 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 6,91 (s, 1H).

**(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar 3-cloro-5-fluorobenceno-1-sulfonamida excepto que cloruro de (3,4-diclorofenil)metanosulfonilo se substituyó por cloruro de 3-cloro-5-fluorobenceno-1-sulfonilo (94%); <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, DMSO) δ 4,32 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 2H).

5 **1-(3,4-diclorofenil)-N-[5-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanosulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar 3,4-dicloro-N-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)benceno-1-sulfonamida excepto que (3,4-diclorofenil)metanosulfonamida se substituyó por 3,4-diclorobenceno-1-sulfonamida, 4-cloro-5-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidina se substituyó por 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina y el calentamiento en microondas fue a 140°C durante 2 hrs (83%); m/z= 415,8, 417,8 (MH)<sup>+</sup>.

10 **N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)metanosulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (2,5-diclorotiofen-3-il)metanosulfonilo se substituyó por cloruro de (2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonilo (27%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 3,94 (s, 3H), 4,84 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H).

**3,5-dicloro-N-(6-yodo-4-metoxipiridazin-3-il)benceno-1-sulfonamida**

15 A una disolución de 6-yodo-4-metoxipiridazin-3-amina (1,35 g, 5,38 mmoles, pero que contiene grandes cantidades del subproducto bromo) agitando en THF anhidro (10 mL) a 0°C se agregó NaH (60%, 215 mg, 5,38 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 mins. Después de este tiempo, se agregó en partes cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo (1,32 g, 5,38 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 hrs. Después se enfrió hasta 0°C y se paró con cloruro de amonio saturado. Una vez que la efervescencia ha cesado, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min adicionales, después se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> después se concentraron bajo presión reducida. La purificación se logró con éxito por cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (que también contiene el análogo bromo) como un sólido gris (300 mg, 12%); m/z= 413,6, 459,7 (MH)<sup>+</sup>.

20

25 **3,5-dicloro-N-[4-metoxi-6-(metilsulfanil)piridazin-3-il]benceno-1-sulfonamida**

Se usó el procedimiento para la preparación de 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propilsulfanil)piridazin-3-il]metanosulfonamida excepto que 3,5-dicloro-N-(6-yodo-4-metoxipiridazin-3-il)benceno-1-sulfonamida se substituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida y metanotiolato de sodio se substituyó por propano-1-tiol (35%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 2,53 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,80 - 7,95 (m, 3H).

30 **3,5-dicloro-N-(6-metanosulfonil-4-metoxipiridazin-3-il)benceno-1-sulfonamida**

Se usó el procedimiento para preparar 2-metanosulfonil-4-metoxi-5-nitropiridina excepto que 3,5-dicloro-N-[4-metoxi-6-(metilsulfanil)piridazin-3-il]benceno-1-sulfonamida se substituyó por 4-metoxi-2-(metilsulfanil)-5-nitropiridina. El calentamiento fue a 60°C durante 2 hrs (54%); m/z= 411,8, 413,8 (MH)<sup>+</sup>.

**4-amino-2-cloro-3-metoxipiridina**

35 Se usó el procedimiento para la preparación de 3-amino-5-cloro-4-hidroxi-piridina excepto que 2-cloro-3-metoxi-4-nitropiridina se substituyó por 3-cloro-4-hidroxi-5-nitropiridina. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 3,68 (s, 3H), 6,3 (bs, 2H), 6,59 (d, 1H), 7,60 (d, 1H).

**3-amino-5-cloropiridin-4-ol**

40 Una disolución de 3-cloro-4-hidroxi-5-nitropiridina (7,31 g, 42 mmoles) en MeOH (400 mL) se trató con Ni de Raney (1 cucharadita) y se hidrogenó durante 8 hrs a presión atmosférica. La mezcla se filtró a través de Celite cuidadosamente sin secar el celite/residuo y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 3-amino-5-cloro-4-hidroxi-piridina como un sólido morado oscuro (5,8 g a 95% de pureza, 96% de rendimiento); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 4,79 (bs, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 11,50 (bs, 1H).

**3-amino-6-cloro-2-metoxipiridina**

45 El compuesto del título se preparó a partir de 2,6-dicloropiridina comercial por la siguiente secuencia; nitración a 120°C en una mezcla de ácido nítrico fumante y ácido sulfúrico concentrado (1/2) seguido por reacción con 1,0 equiv. de metanol e hidruro de sodio en THF. La reducción del grupo nitro se logró usando gas hidrógeno y níquel de Raney en THF. <sup>1</sup>H RMN para 3-amino-6-cloro-2-metoxipiridina; (500 MHz, DMSO) δ 3,88 (s, 3H), 5,09 (bs, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,93 (d, 1H).

50

**3-amino-6-etanosulfonil-2-metoxipiridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 2,6-dicloropiridina comercial usando la siguiente secuencia; nitración a 120°C en una mezcla de ácido nítrico fumante y ácido sulfúrico concentrado (1/2) seguido por reacción con etanotiolato de sodio en THF y oxidación con Oxone en etanol/agua. La reducción del grupo nitro se logró usando hidrógeno y níquel de Raney en THF. <sup>1</sup>H RMN para 3-amino-6-etanosulfonil-2-metoxipiridina; (500 MHz, DMSO) δ 1,12 (t, 3H), 3,26 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,07 (bs, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

**Cloruro de 1-(5,6-dicloropiridin-3-il)metanosulfonilo**

Se preparó el compuesto del título como un sólido cristalino de ácido 5,6-dicloronicotínico comercial usando la secuencia; la formación del cloruro de ácido carboxílico usando cloruro de oxalilo y DMF catalítico en diclorometano seguido por reducción con borohidruro de sodio en agua, después reacción con oxicluro fosforoso/DMF en cloroformo para dar la clorometilpiridina seguido por sustitución con ácido tioacético/carbonato de potasio en acetona y finalmente clorosulfonilación usando NCS en acetonitrilo/agua/ácido clorhídrico. <sup>1</sup>H RMN para cloruro de 1-(5,6-dicloropiridin-3-il)metanosulfonilo; (500 MHz, DMSO) δ 3,83 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,30 (s, 1H).

**3-amino-5,6-dicloro-2-metoxipiridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-amino-5-cloro-2-metoxipiridina (comercial) por cloración con 1 equiv. de NCS en DMF. Después de la agitación durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre diclorometano y agua, la fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/heptano; 1:10) lo cual dio el compuesto del título con 15% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN para 3-amino-5,6-dicloro-2-metoxipiridina; (500 MHz, DMSO) δ 3,84 (s, 3H), 5,44 (bs, 2H), 7,04 (s, 1H).

**4-fluoro-3-(hidroximetil)benzonitrilo**

Una disolución de ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico (1,90 g, 11,5 mmoles) en cloruro de tionilo (7 mL, 96,5 mmoles) se sometió a reflujo durante 3 hrs. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó. El residuo se disolvió en EtOH (20 ml) y THF (15 ml). Se agregó lentamente borohidruro de sodio (1,31 g, 34,5 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hr a 0°C y después durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción se paró por la adición de agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó usando cromatografía de sílice (eluyente 0% a 10% de MeOH en DCM) para dar 4-fluoro-3-(hidroximetil)benzonitrilo como un sólido amarillo (1,10 g, 60%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,81 (s, 2H), 7,13 – 7,17 (m, 1H), 7,58 – 7,62 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H).

**N-(5-ciano-3-metoxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

Una suspensión de 1-(3,5-diclorofenil)-N-(5-yodo-3-metoxipiridin-2-il)metanosulfonamida (200 mg, 0,42 mmoles) y cianuro de cobre(I) (189 mg, 2,11 mmoles) en NMP (4 mL) se calentó a 145°C durante 3hrs. La mezcla de reacción enfriada se dividió entre EtOAc (100 mL) y agua (30 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 15 mL) y salmuera (5 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar N-(5-ciano-3-metoxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida como un aceite marrón el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (183 mg, 91%); m/z= 371,8, 373,8 (MH)<sup>+</sup>.

**Cloruro de 5-cloro-6-metilpiridin-3-sulfonilo**

Se agregó gota a gota cloruro de tionilo (3 mL) en agua con mezclado y enfriamiento de manera que la temperatura no se elevó por encima de -5°C, después se agregó cloruro de cobre(I) (3 mg, 0,04 mmoles). En paralelo, se disolvió 5-cloro-6-metilpiridin-3-amina (250 mg, 1,75 mmoles), preparada por un método de la bibliografía (Solicitud Internacional PCT, 2006067445, 29 junio 2006) en HCl concentrado (6 mL), enfriada a -5°C, después de lo cual se agregó una disolución de nitrito de sodio (133 mg, 1,93 mmoles) en agua (4 mL) para formar la sal de diazonio. Con ambas soluciones enfriadas a -5 hasta 0°C, la disolución de sal de diazonio se agregó a la primera disolución durante 2 min. Después de agitación durante 30 min, la mezcla de reacción se llevó hasta pH 7 por la adición de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 70 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar cloruro de 5-cloro-6-metilpiridin-3-sulfonilo como un aceite verde (256 mg, 58%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,71 (s, 3H), 8,16 (d, 1H), 8,92 (d, 1H).

**N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-5-fenilpiridin-3-sulfonamida**

Un matraz cargado con 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida (300 mg, 0,79 mmoles), ácido fenilborónico (97 mg, 0,79 mmoles) 1,4-dioxano (5 mL) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (0,6 mL) y tetraquis(trifenilfosfano)paladio(0) (10 mg, 0,01 mmoles) se desgasificó con argón y después se calentó a 80°C durante 3 hrs. La mezcla después se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó usando cromatografía de sílice (eluyente 10% de MeOH en DCM) para dar N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-5-fenilpiridin-3-sulfonamida (150 mg, 50%); m/z= 376,4

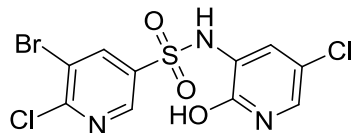


(MH)+.

**Ejemplo 1****5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida**

ABR-238823

5



10

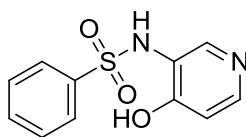
Se disolvió 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida (250 mg, 0,605 mmoles) en DCM (15 mL) y la mezcla de reacción se enfrió hasta -10°C seguido por adición de BBr<sub>3</sub> puro (454 mg, 1,82 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs, se diluyó con DCM (5 mL) y se neutralizó con bicarbonato de sodio hasta pH 7-8. Se agregó más DCM (5 mL), las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto crudo el cual se sometió a cromatografía en sílice (5% de metanol en DCM) para proporcionar 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida (90 mg, 37%) como un sólido blanco.

15

**Ejemplo 2****N-(4-hidroxipiridin-3-il)bencenosulfonamida**

ABR-238066

20



25

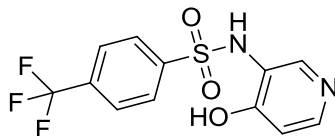
A una disolución agitada de 3-amino-piridin-4-ol (94 mg, 0,850 mmoles) en DCM (4 mL) y DIPEA (220 mg, 1,70 mmoles) a 0°C, se agregó gota a gota una disolución de cloruro de benceno-sulfonilo (150 mg, 0,85 mmoles) en DCM (4 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 hrs, antes de ser lavada con disolución de HCl 3M (2x10 mL) y agua (2x10 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron nuevamente con DCM (10 mL), después las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo vacío. El residuo se recristalizó (EtOH/agua) y la purificación adicional se llevó a cabo por cromatografía en sílice (eluyente: 10% MeOH en DCM) para proporcionar N-(4-hidroxipiridin-3-il)bencenosulfonamida (7 mg, 3%).

30

**Ejemplo 3****N-(4-hidroxipiridin-3-il)-4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonamida**

ABR-238845

35



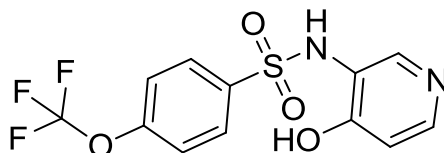
40

Una mezcla de 3-amino-piridin-4-ol (100 mg, 0,908 mmoles) y cloruro de 4-trifluorometil)-benceno-1-sulfonilo (222 mg, 0,908 mmoles) se calentó a 120°C durante 2 hrs bajo nitrógeno. El residuo enfriado se dividió entre agua y EtOAc, y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) seguido por salmuera (5 mL). Después se secó (MgSO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. La purificación se llevó a cabo por HPLC preparativa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar N-(4-hidroxipiridin-3-il)-4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonamida como un sólido rosa (22 mg, 8%).

**Ejemplo 4****N-(4-hidroxi-piridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonamida**

ABR-238846

5



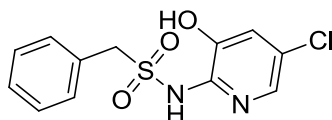
10

Se usó el procedimiento para preparar N-(4-hidroxi-piridin-3-il)-4-(trifluorometil)benzeno-1-sulfonamida excepto que cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonilo se usó en lugar de cloruro de 4-trifluorometil)benzeno-1-sulfonilo (14%).

**Ejemplo 5****N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-fenilmetanosulfonamida**

ABR-239202

15



20

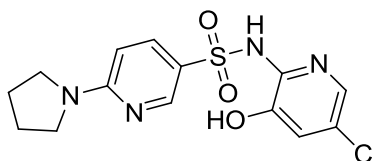
A una disolución de 2-amino-5-cloro-3-metoxipiridina (100 mg, 0,631 mmoles), preparada de conformidad con la bibliografía (Solicitud Internacional WO 2011085126) en piridina (0,5 mL), se agregó cloruro de bencil sulfonilo (120mg, 0,631 mmoles) y la disolución se agitó a 50°C durante 1h. La piridina se evaporó, se agregó DCM (10 mL) seguido por una disolución de BBr<sub>3</sub> 1M en DCM gota a gota (0,95 mL, 0,95 mmoles). Después de 1 hr la mezcla se paró con NaHCO<sub>3</sub> 5M (10 mL), y se agregó más DCM (30 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite naranja el cual se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: heptano: EtOAc 1:1) para proporcionar el producto como un sólido blanquecino. La purificación adicional se logró suspendiendo el sólido en DCM/heptano 1:5 (5 mL) seguido por filtración (66 mg, 35%).

25

**Ejemplo 6****N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239224

30



35

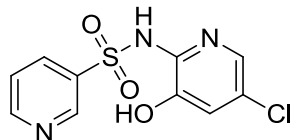
Una disolución de 6-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida (100 mg, 0,299 mmoles) en pirrolidina (1 mL) se calentó a 80°C durante 2 hrs. La pirrolidina se evaporó y se agregó DCM (3 mL). Después se agregó BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (3 mL, 3 mmoles) y la mezcla se agitó durante 3 hrs antes de hacerse alcalina con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite azul oscuro, el cual se sometió a HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-sulfonamida como la sal de formato (29 mg, 27%).

40

**Ejemplo 7****N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239225

5

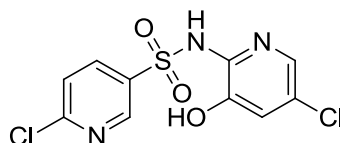


A una disolución de 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina (100 mg, 0,631 mmoles) en piridina (1 mL), se agregó hidrocloreto de cloruro de piridin-3-sulfonilo (135 mg, 0,631 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La piridina se evaporó, se agregó DCM (5 mL) seguido por BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (0,95 mL, 0,95 mmoles) y la disolución se agitó durante la noche. Se agregaron NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL) y más DCM (30 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite naranja el cual se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: heptano: EtOAc 2:1 después EtOAc:MeOH 9:1) para proporcionar el producto como un aceite verde. La purificación adicional se logró usando HPLC de fase inversa automatizada (método de pH alto) para proporcionar N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)piridin-3-sulfonamida como un sólido marrón (29 mg, 16%).

**Ejemplo 8****6-cloro-N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239226

20

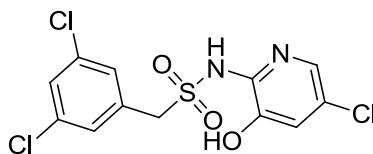


Se desprotegió 6-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida con BBr<sub>3</sub> 1M en DCM y la 6-cloro-N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)piridin-3-sulfonamida resultante se purificó como se describe en el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)piridin-3-sulfonamida, excepto que se usó HPLC usando el método de pH bajo, lo que proporcionó la sal de formato (5%).

**Ejemplo 9****N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239247

30

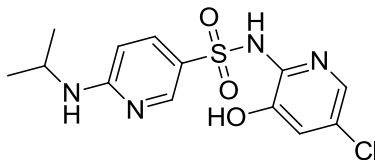


A una disolución de 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina (167 mg, 0,821 mmoles) en piridina (3 mL), se agregó cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (213 mg, 0,821 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 hrs. El disolvente se evaporó y una purificación desigual se llevó a cabo por cromatografía en sílice (eluyente: heptano: EtOAc 2:1). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, evaporaron, se disolvieron en DCM (5 mL), después se trató con BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (0,82 mL, 0,82 mmoles) y la disolución se agitó durante 3 hrs. La reacción se paró con exceso de NaHCO<sub>3</sub> saturado y se agregó más DCM (15 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido gris morado, el cual se purificó por suspensión en heptano:EtOAc para proporcionar N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida como un sólido blanco (55 mg, 18%).

**Ejemplo 10****N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-[(propan-2-il)amino]piridin-3-sulfonamida**

ABR-239248

5



10

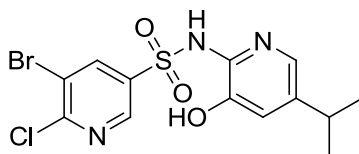
15

Una disolución de 6-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida (60 mg, 0,180 mmoles) en isopropilamina (1 mL) se calentó a 145°C en un microondas Discover CEM durante 4 hrs (aproximadamente 50% de conversión). El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (5 mL), después se trató con BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (0,18 mL, 0,18 mmoles) y la disolución se agitó durante la noche. La reacción se paró con exceso de NaHCO<sub>3</sub> saturado y se agregó más DCM (15 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite naranja el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH alto) para proporcionar N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-[(propan-2-il)amino]piridin-3-sulfonamida como un aceite marrón (5 mg, 8%).

**Ejemplo 11****5-bromo-6-cloro-N-[3-hidroxi-5-(propan-2-il)piridin-2-il]piridin-3-sulfonamida**

ABR-239249

20



25

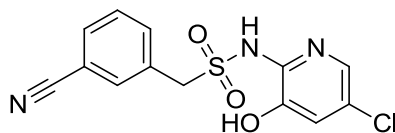
30

A una disolución de 3-metoxi-5-(propan-2-il)piridin-2-amina (117 mg, 0,549 mmoles) en piridina (1 mL) se agregó cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (160 mg, 0,549 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se llevó a cabo purificación rudimentaria por cromatografía en sílice (eluyente: heptano: EtOAc 2:1). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, evaporaron, se disolvieron en DCM (5 mL), después se trataron con BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (2,2 mL, 2,2 mmoles) y la disolución se agitó durante 3 hrs. La reacción se paró con exceso de NaHCO<sub>3</sub> saturado y se agregó más DCM (15 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite naranja el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH alto) para proporcionar 5-bromo-6-cloro-N-[3-hidroxi-5-(propan-2-il)piridin-2-il]piridin-3-sulfonamida como un sólido verde (28 mg, 12%).

**Ejemplo 12****N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3-cianofenil)metanosulfonamida**

35

ABR-239254



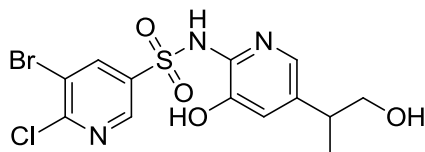
40

Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (3-cianofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (18%).

**Ejemplo 13****(+/-)-5-bromo-6-cloro-N-[3-hidroxi-5-(1-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il]piridin-3-sulfonamida**

ABR-239269

5



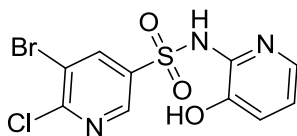
10

Se usó el procedimiento para la preparación de 5-bromo-6-cloro-N-[3-hidroxi-5-(propan-2-il)piridin-2-il]piridin-3-sulfonamida, excepto que (+/-)-2-(6-amino-5-metoxi-piridin-3-il)propan-1-ol se sustituyó por 3-metoxi-5-(propan-2-il)piridin-2-amina (3%).

**Ejemplo 14****5-bromo-6-cloro-N-(3-hidroxi-5-(propan-2-il)piridin-2-il)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239270

15



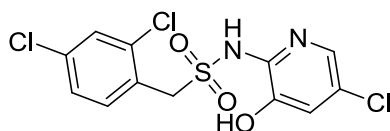
20

Se usó el procedimiento para la preparación de 5-bromo-6-cloro-N-[3-hidroxi-5-(propan-2-il)piridin-2-il]piridin-3-sulfonamida, excepto que 2-amino-3-metoxi-piridina se sustituyó por 3-metoxi-5-(propan-2-il)piridin-2-amina. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter (7%).

**Ejemplo 15****N-(5-cloro-3-hidroxi-2-il)piridin-1-(2,4-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239271

25



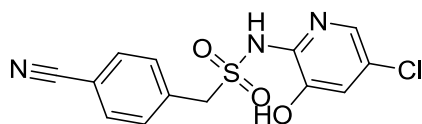
30

Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi-2-il)piridin-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (2,4-diclorofenil)-metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) (18%).

**Ejemplo 16****N-(5-cloro-3-hidroxi-2-il)piridin-1-(4-cianofenil)metanosulfonamida**

ABR-239272

35



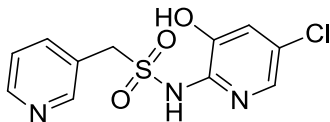
40

Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi-2-il)piridin-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (4-cianofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH alto) (27%).

**Ejemplo 17****N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-piridin-3-ilmetanosulfonamida**

ABR-239290

5



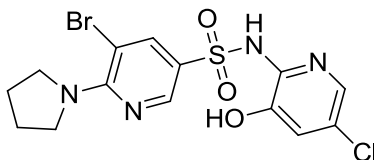
Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-dicloro-fenil)metanosulfonamida excepto que la sal trifluoroacetato de cloruro de piridin-3-ilmetanosulfonilo se substituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) (7%).

10

**Ejemplo 18****5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239291

15



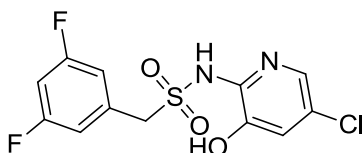
Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-sulfonamida excepto que 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida se substituyó por 6-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida. Además, se realizaron varios intentos ineficaces para purificar el compuesto metoxi intermediario por cromatografía (7%).

20

**Ejemplo 19****N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-difluorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239314

25



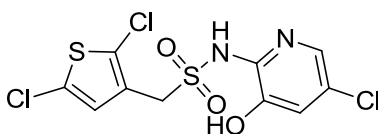
Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-dicloro-fenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (3,5-difluorofenil)metanosulfonilo se substituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH alto) (14%).

30

**Ejemplo 20****N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)metanosulfonamida**

ABR-239315

40



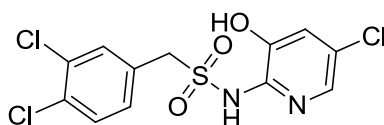
Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-dicloro-

fenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (2,5-diclorotiofen-3-il)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) (35%).

### Ejemplo 21

#### 5 N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida

ABR-239316

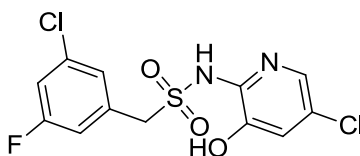


10 Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-dicloro-  
fenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (3,4-diclorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-  
diclorofenil)metanosulfonilo. Se agregó una carga extra de cloruro de sulfonilo (0,3 equivalentes molares) 16 hrs  
después de la adición inicial y la agitación continuó durante 30 minutos adicionales. No se llevó a cabo purificación  
15 cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa  
automatizada (método de pH bajo) (17%).

### Ejemplo 22

#### N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)metanosulfonamida

ABR-239317

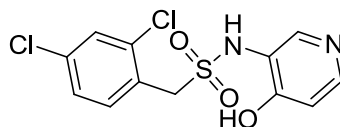


20 Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-dicloro-  
fenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (3-cloro-5-fluorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de  
25 (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. Se agregó una carga extra de cloruro de sulfonilo (0,3 equivalentes molares) 16 hrs  
después de la adición inicial y la agitación continuó durante 30 minutos adicionales. No se llevó a cabo purificación  
cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa  
automatizada (método de pH bajo) (23%).

### Ejemplo 23

#### 30 1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-hidroxi piridin-3-il)metanosulfonamida

ABR-239318



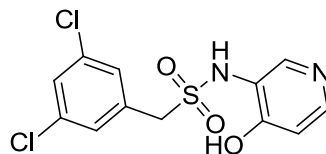
35 A una disolución de 3-amino-4-metoxipiridina (120 mg, 0,754 mmoles) en piridina (3 mL) a 50°C, se agregó cloruro  
de (2,4-diclorofenil)metanosulfonilo y la mezcla se agitó durante 2 hrs a esta temperatura. La piridina se evaporó, se  
agregó DCM (60 mL) seguido por HCl 1M (20 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera  
(20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite marrón  
40 el cual se disolvió en DCM (10 mL) y se agregó BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (2,26 mL, 2,26 mmoles). La mezcla se agitó  
durante 1 hr antes de ser parada con exceso de NaHCO<sub>3</sub> saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se  
lavó con salmuera (20mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para  
proporcionar un aceite marrón el cual se purificó por HPLC preparativa de fase inversa automatizada (método de pH  
bajo) (6 mg, 2%).

45

**Ejemplo 24****1-(3,5-diclorofenil)-N-(4-hidroxipiridin-3-il)metanosulfonamida**

ABR-239321

5



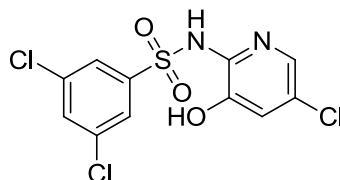
10

Se usó el procedimiento para la preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-hidroxipiridin-3-il)metanosulfonamida, excepto que cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (2,4-diclorofenil)metanosulfonilo. La purificación por HPLC se llevó a cabo usando el método de pH alto (1%).

**Ejemplo 25****3,5-dicloro-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)benzeno-1-sulfonamida**

ABR-239331

15



20

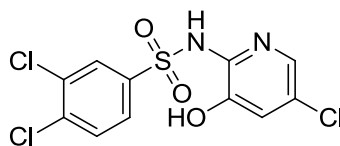
25

A una disolución de 2-amino-5-cloro-3-metoxipiridina (150 mg, 0,738 mmoles) en piridina (3 mL) a temperatura ambiente, se agregó cloruro de 3,5-diclorobenceno-1-sulfonilo (181 mg, 0,738 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 hrs. La piridina se evaporó, se agregó DCM (60 mL) seguido por HCl 1M (20 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite marrón el cual se disolvió en DCM (10 mL) y se agregó BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (2,21 mL, 2,21 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hr antes de ser parada con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite marrón el cual se purificó por HPLC preparativa de fase inversa automatizada (método de pH bajo) (120 mg, 46%).

**Ejemplo 26****3,4-dicloro-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)benzeno-1-sulfonamida**

ABR-239332

30



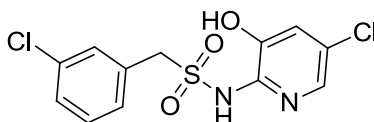
35

Se usó el procedimiento para la preparación de 3,5-dicloro-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-benzeno-1-sulfonamida, excepto que cloruro de 3,4-diclorobenceno-1-sulfonilo se sustituyó por cloruro de 3,5-diclorobenceno-1-sulfonilo (51%).

**Ejemplo 27****N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239333

40



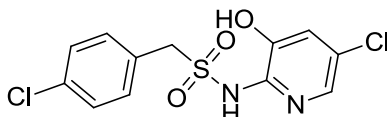


Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi-2-piridinil)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (3-clorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. Se agregó una carga extra de cloruro de sulfonilo (0,2 equivalentes molares) 2 hrs después de la adición inicial y la agitación continuó durante 30 minutos adicionales. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) (19%).

#### Ejemplo 28

##### N-(5-cloro-3-hidroxi-2-piridinil)-1-(4-clorofenil)metanosulfonamida

ABR-239334

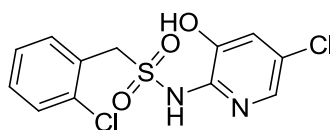


Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi-2-piridinil)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (4-clorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. Se agregó una carga extra de cloruro de sulfonilo (0,2 equivalentes molares) 2 hrs después de la adición inicial y la agitación continuó durante 30 minutos adicionales. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) (22%).

#### Ejemplo 29

##### N-(5-cloro-3-hidroxi-2-piridinil)-1-(2-clorofenil)metanosulfonamida

ABR-239335

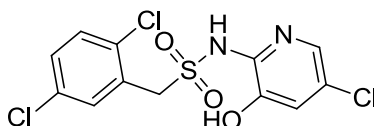


Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi-2-piridinil)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (2-clorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. Se agregó una carga extra de cloruro de sulfonilo (0,2 equivalentes molares) 2 hrs después de la adición inicial y la agitación continuó durante 30 minutos adicionales. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) (33%).

#### Ejemplo 30

##### N-(5-cloro-3-hidroxi-2-piridinil)-1-(2,5-diclorofenil)metanosulfonamida

ABR-239336

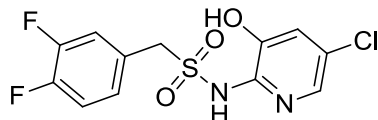


Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi-2-piridinil)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (2,5-diclorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. Se agregó una carga extra de cloruro de sulfonilo (0,2 equivalentes molares) 2 hrs después de la adición inicial y la agitación continuó durante 30 minutos adicionales. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) (36%).

**Ejemplo 31****N-(5-cloro-3-hidroxi-2-piridinil)-1-(3,4-difluorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239337

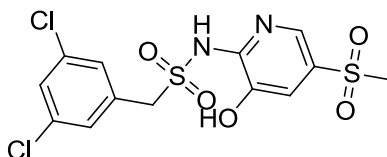
5



Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi-2-piridinil)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (3,4-difluorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. Se agregó una carga extra de cloruro de sulfonilo (0,2 equivalentes molares) 2 hrs después de la adición inicial y la agitación continuó durante 30 minutos adicionales. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) (47%).

**Ejemplo 32****1-(3,5-diclorofenil)-N-(3-hidroxi-5-metanosulfonilpiridin-2-il)metanosulfonamida**

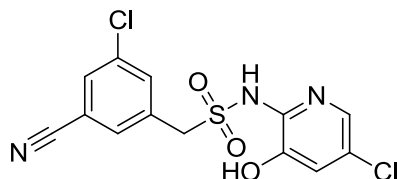
15 ABR-239338



20 A una disolución de 3-metoxi-5-(metilsulfanil)piridin-2-amina (191 mg, 0,875 mmoles) en piridina (3 mL) se agregó cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (227 mg, 0,875 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hr. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (25 mL), después se trató con ácido *m*-cloroperbenzoico (70% de pureza, 367 mg, 1,49 mmoles) en tres partes. Después de 15 min, se agregó BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (2,62 mL, 2,62 mmoles) y la disolución se agitó durante 3 hrs. La reacción se paró con exceso de NaHCO<sub>3</sub> saturado y se agregó más DCM (15 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite marrón el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) (17 mg, 5%).

**Ejemplo 33****N-(5-cloro-3-hidroxi-2-piridinil)-1-(3-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida**

30 ABR-239514

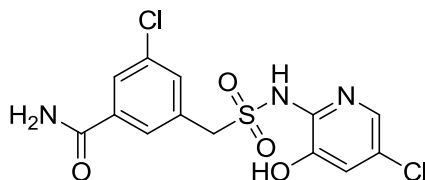


35 Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-metanosulfonamida excepto que cloruro de (3-cloro-5-cianofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,4-difluorofenil)metanosulfonilo y 5-cloro-3-metoxipiridin-2-amina se sustituyó por 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina (21%).

**Ejemplo 34****3-cloro-5-[[[(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)sulfamoil]metil]benzamida**

239520

5



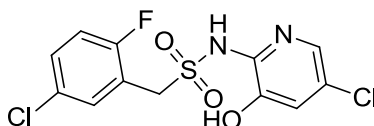
10

A una disolución de N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3-clorocianofenil)-metanosulfonamida (35 mg, 0,098 mmoles) en DMSO (1,5 mL) se agregó  $K_2CO_3$  (14 mg, 0,098 mmoles) y 27% de  $H_2O_2$  (acuoso, 36 $\mu$ L, 0,293 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 hrs a 45°C, después se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3 mg, 7%).

**Ejemplo 35****1-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)metanosulfonamida**

ABR-239359

15



20

Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (5-cloro-2-fluorofenil)metanosulfonilo de se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. El intermediario metoxi éter se aisló por procesamiento con EtOAc/agua y se purificó por cromatografía en sílice (eluyente: DCM: MeOH 9:1). Después de la desprotección usual (5 equivalentes de  $BBr_3$  a 0°C) y procesamiento, el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) (26%).

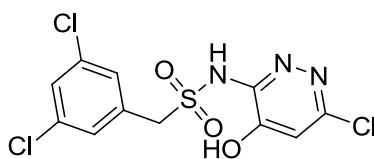
**Ejemplo 36**

25

**N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239372

30



35

A una disolución de 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina, preparada usando un procedimiento de la bibliografía (WO2004108690A1) (403 mg, 1,97 mmoles), en piridina (3 mL) se agregó cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (511 mg, 1,97 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hr. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (100 mL), después se trató con  $BBr_3$  1M en DCM (3,9 mL, 3,9 mmoles) y la disolución se agitó 3 hrs. Se agregaron 2 mL adicionales de la disolución de  $BBr_3$  con agitación adicional durante 3 hrs. La reacción se paró con exceso de  $NaHCO_3$  saturado y se agregó más DCM (15 mL). Una cantidad significativa de sólido precipitó, así que la mezcla se filtró y el filtrado se reservó. El sólido se trató con HCl 3M hasta que la efervescencia se detuvo y nuevamente se agregó cuidadosamente a la mezcla DCM/ $NaHCO_3$ , asegurando que el pH no cayera por debajo de 7.

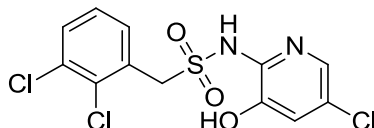
40

Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (3x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $Na_2SO_4$ ), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar aceite marrón, el cual se purificó por HPLC de fase inversa (método de pH bajo). Después de la eliminación del disolvente, el residuo se sometió a suspensión con EtOAc/Heptano caliente (1:1, 5 mL) y se filtró para proporcionar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida como un sólido tostado (90 mg, 12%).

**Ejemplo 37****N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(2,3-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239373

5



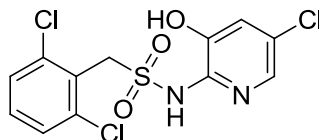
Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (2,3-diclorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. La reacción inicial se completó en 1 hr. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo).

10

**Ejemplo 38****N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(2,6-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239374

15



Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (2,6-diclorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. La reacción inicial se completó en 1hr. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter y el compuesto objetivo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) (34%).

20

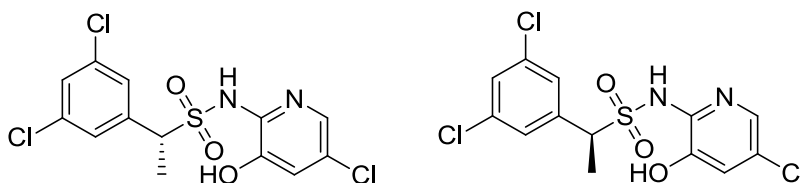
**Ejemplo 39**

**(a) (1R)-N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)etano-1-sulfonamida, y (b) (1S)-N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)etano-1-sulfonamida**

25

ABR-239405 y ABR-239406

30



Se usó el procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida excepto que cloruro de (+/-)-1-(3,5-diclorofenil)etano-1-sulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo. La reacción inicial se completó en 1hr. No se llevó a cabo purificación cromatográfica del intermediario metoxi éter y la mezcla racémica se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) (29%).

35

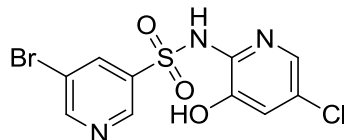
El racemato se resolvió por SFC para proporcionar enantiómeros separados (1R)-N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)etano-1-sulfonamida y (1S)-N-(5-cloro-3-hidroxi piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)etano-1-sulfonamida, no se asignó estereoquímica.

40

**Ejemplo 40****5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxi-2-il)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239183

5



10

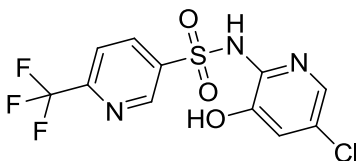
Se disolvió 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida (50 mg, 0,13 mmoles) en DCM (2 mL) y la mezcla de reacción se enfrió hasta -10°C seguido por adición gota a gota de BBr<sub>3</sub> (1,50 mL, 1,50 mmoles) como una disolución DCM 1M y agitación a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mL) y se paró con bicarbonato de sodio saturado. Se agregó más DCM (10 mL), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente: 10% de acetona en DCM) para proporcionar 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxi-2-il)piridin-3-sulfonamida (5 mg, 10%) como un sólido marrón.

15

**Ejemplo 41****N-(5-cloro-3-hidroxi-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239239

20



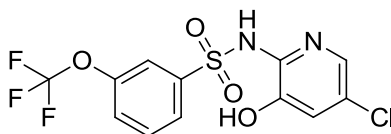
25

Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxi-2-il)piridin-3-sulfonamida, excepto que cloruro de 6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo se sustituyó por 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida. El compuesto crudo se purificó por TLC preparativa (eluyente: 30% de MeOH en DCM) para proporcionar N-(5-cloro-3-hidroxi-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida (30%) como un sólido blanquecino.

**Ejemplo 42****N-(5-cloro-3-hidroxi-2-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida**

ABR-239262

30



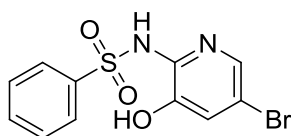
Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxi-2-il)piridin-3-sulfonamida, excepto que N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida se sustituyó por 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida (rendimiento 44%, aceite marrón).

35

**Ejemplo 43****N-(5-bromo-3-hidroxi-2-il)benceno sulfonamida**

ABR-239049

40



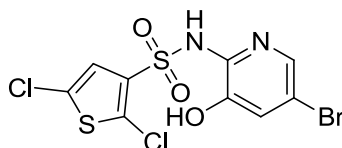
Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida, excepto que N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)benzenosulfonamida se substituyó por 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (eluyente: 2% de MeOH en DCM) para proporcionar N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)benzenosulfonamida (21%) como un sólido blanquecino.

#### 5 Ejemplo 44

##### **N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-2,5-diclorotiofen-3-sulfonamida**

ABR-239050

10



15

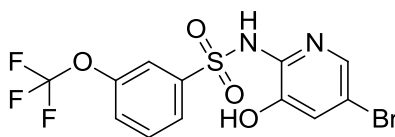
Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida, excepto que N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida se substituyó por 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (eluyente: 2% de MeOH en DCM) para proporcionar N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida (24%) como un sólido blanquecino.

#### Ejemplo 45

##### **N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonamida**

ABR-239275

20



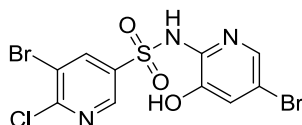
25

Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida, excepto que N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)-benzeno-1-sulfonamida se substituyó por 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida. El producto crudo se purificó por TLC preparativa eluyendo con 10% de MeOH en DCM para proporcionar N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonamida (25%) como un aceite marrón.

#### Ejemplo 46

##### **5-bromo-N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-6-cloropiridin-3-sulfonamida**

30 ABR-239304



35

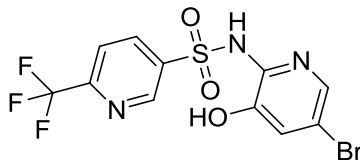
Una disolución de 5-bromo-N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-cloropiridin-3-sulfonamida (230 mg, 0,500 mmoles) en DCM (2 mL) se enfrió hasta 0°C seguido por adición de BBr<sub>3</sub> puro (3.850 µL, 24,5 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con 5 mL de DCM y la mezcla de reacción se llevó a pH 7-8 con bicarbonato de sodio. Se agregó más DCM (5 mL), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se sometió a cromatografía en sílice (10% de MeOH en DCM) para proporcionar 5-bromo-N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-6-cloropiridin-3-sulfonamida (50 mg, 22%) como un sólido blanquecino.

40

**Ejemplo 47****N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239327

5

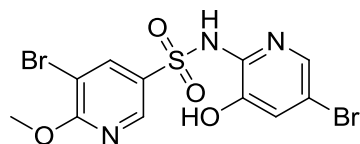


10

Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida, excepto que N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida se sustituyó por 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida. El producto crudo se purificó por TLC preparativa eluyendo con 10% de MeOH en DCM para proporcionar N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida (16%) como un sólido blanquecino.

**Ejemplo 48****5-bromo-N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida**

15 ABR-239345



20

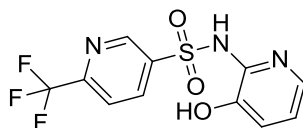
A una disolución de 5-bromo-N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-6-cloropiridin-3-sulfonamida (30 mg, 0,068 mmoles) en MeOH (2 mL), se agregó lentamente metóxido de sodio (183 mg, 3,38 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Después se concentró bajo vacío y el residuo se disolvió en agua (5 mL), el pH se ajustó a aproximadamente 4 por la adición de HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (2x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el producto crudo el cual se purificó por TLC preparativa en 8% de metanol en DCM para proporcionar 5-bromo-N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida (5 mg, 17%) como un sólido rojo.

25

**Ejemplo 49****N-(3-hidroxipiridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239238

30



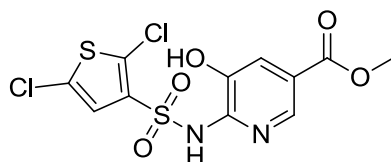
35

Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida, excepto que N-(3-metoxipiridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida se sustituyó por 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida. El producto crudo se purificó por TLC preparativa eluyendo con 20% de MeOH en DCM para proporcionar N-(3-hidroxipiridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida (2%) como un aceite marrón.

**Ejemplo 50****6-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonamido)-5-hidroxipiridin-3-carboxilato de metilo**

ABR-239215

40



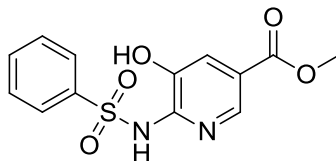
Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida, excepto que 6-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonamido)-5-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo se sustituyó por 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida. Únicamente 3 equivalentes de  $\text{BBr}_3$  se agregaron y el tiempo de reacción fue 45 min. El producto crudo se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: 30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 6-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonamido)-5-hidroxipiridin-3-carboxilato de metilo (34%) como un sólido blanquecino.

#### Ejemplo 51

##### 6-bencenosulfonamido-5-hidroxipiridin-3-carboxilato de metilo

ABR-239216

10



15

Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida, excepto que 6-bencenosulfonamido-5-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo se sustituyó por 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida. Únicamente 3 equivalentes de  $\text{BBr}_3$  se agregaron y el tiempo de reacción fue 45 min. El producto crudo se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: 30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 6-bencenosulfonamido-5-hidroxipiridin-3-carboxilato de metilo (61%) como un sólido blanquecino.

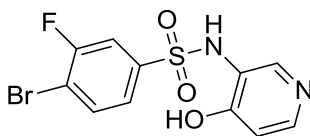
#### Ejemplo 52

20

##### 4-bromo-3-fluoro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida

ABR-238979

25



30

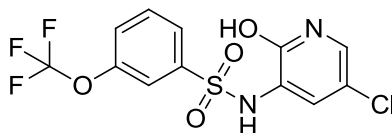
El procedimiento para la preparación de 5-cloro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)tiofen-2-sulfonamida se usó, excepto que cloruro de 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonilo se sustituyó por cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo. Una purificación final se llevó a cabo después de la TLC preparativa usando HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) lo cual proporcionó 4-bromo-3-fluoro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida (68%) como un sólido blanco.

#### Ejemplo 53

##### N-(5-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida

ABR-239323

35



40

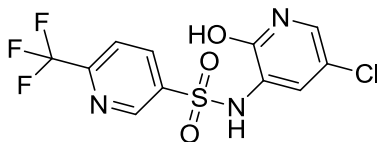
Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida, excepto que N-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida se sustituyó por 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida. El producto crudo se purificó por TLC preparativa eluyendo con 20% de MeOH en DCM para proporcionar N-(5-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida (25%) como un aceite marrón.



**Ejemplo 54****N-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239324

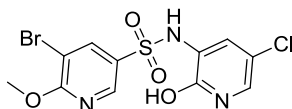
5



Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)piridin-3-sulfonamida, excepto que N-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluoro-metil)piridin-3-sulfonamida se sustituyó por 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice eluyendo con 5% de MeOH en DCM para proporcionar N-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida (36%) como un sólido blanquecino.

**Ejemplo 55****5-bromo-N-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida**

ABR-239326

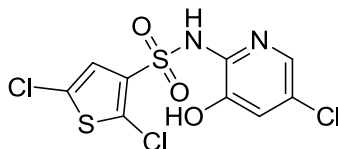


A una disolución de 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)piridin-3-sulfonamida (50 mg, 0,13 mmoles) en MeOH (2 mL), se agregó metóxido de sodio (338 mg, 6,26 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua (5 mL), el pH se ajustó a aproximadamente 4 con HCl 1N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con 8% de metanol en DCM para proporcionar 5-bromo-N-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida (16 mg, 32%) como un sólido blanco.

**Ejemplo 56****2,5-dicloro-N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)tiófen-3-sulfonamida**

ABR-238857

30

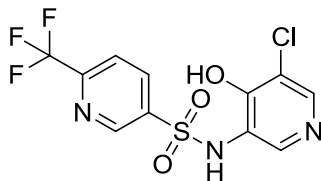


A una disolución de 2-amino-5-cloro-3-metoxipiridina (1,6g, 10 mmoles) en DCM (20mL), se agregaron piridina (1,8 mL, 20,6 mmoles) y cloruro de 2,5-diclorotiófen-3-sulfonilo (3,6 g, 12,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOH caliente. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El producto intermedio se recogió por filtración, se secó a vacío, se suspendió en DCM (60 mL), después se trató con BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (33 mL, 33,0 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18h. La reacción se paró con agua y hielo, y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 2,5-dicloro-N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)tiófen-3-sulfonamida como un sólido blanquecino (1,4 g, 39%).

**Ejemplo 57****N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida**

ABR-238733

5



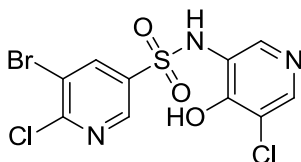
10

Una mezcla de 3-amino-5-cloropiridin-4-ol (80 mg, 0,55 mmoles) y cloruro de 6-trifluorometil-piridin-3-sulfonilo (136 mg, 0,55 mmoles) se calentó a 140°C durante 0,5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta 60°C y se agregaron MeOH (2 gotas) y acetona (2 mL). La disolución decantada se dejó pasar a través de una columna NH<sub>2</sub>, eluida con acetona y después evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc/(MeOH/HOAc/H<sub>2</sub>O 3:3:2) 40:1, 20:1, 10:1), se evaporó, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 6-trifluorometil-N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)piridin-3-sulfonamida (2,1 mg, 1,1%).

**Ejemplo 58****5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)piridin-3-sulfonamida**

ABR-238734

20



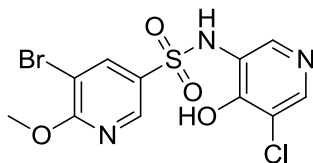
25

Una mezcla de 3-amino-5-cloropiridin-4-ol (65 mg, 0,45 mmoles) y cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (131 mg, 0,45 mmoles) se fundió a 180°C y después se calentó a 160°C durante 0,5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta 60°C y se agregó MeOH (2 mL). Después de la agitación durante 0,5 h a 60°C, lo precipitado se filtró, se lavó con volúmenes grandes de metanol y agua, y se secó a vacío para proporcionar 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)piridin-3-sulfonamida como un sólido gris (46 mg, 26%).

**Ejemplo 59****5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida**

ABR-238901

30



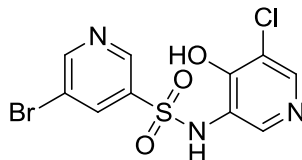
35

A una disolución de 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)piridin-3-sulfonamida (60 mg, 0,15 mmoles) en MeOH (3 mL), se agregó en partes NaOMe hasta que la disolución se saturó. La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó y se agregaron agua (5 mL) y MeOH (0,2 mL). La mezcla se acidificó con HCl acuoso y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para proporcionar 5-bromo-6-metoxi-N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)piridin-3-sulfonamida como un sólido marrón-grisáceo (45 mg, 76%).

**Ejemplo 60****5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239044

5

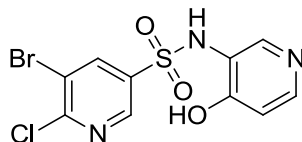


Se usó el procedimiento para la preparación de 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida excepto que cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo se sustituyó por cloruro de 5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonilo.

**Ejemplo 61****5-bromo-6-cloro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida**

ABR-238580

15



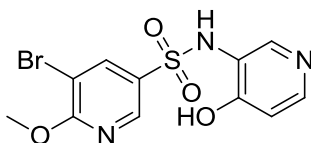
20

Una mezcla de 3-amino-4-metoxipiridina (124 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonilo (291 mg, 1,0 mmol) se calentó a 130°C durante 2 h. Se agregó HCl 2M en EtOH (200 µl) a la mezcla caliente para completar la hidrólisis del grupo metoxi y se calentó a 130°C durante una hora adicional. La mezcla se dejó enfriar hasta 60°C y se agregó MeOH (2 mL). Después de agitación durante 0,5 h a 60°C, la disolución decantada se dejó pasar a través de una columna NH<sub>2</sub>, eluida con acetona/MeOH (1:0 a 1:1) y las fracciones que contienen el producto se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc/(MeOH/HOAc/H<sub>2</sub>O 3:3:2) 40:1, 20:1, 10:1), se evaporó y se secó a vacío para proporcionar 5-bromo-6-cloro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida (70 mg, 19%).

**Ejemplo 62****5-bromo-N-(4-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida**

ABR-238868

30

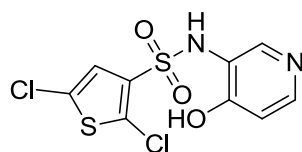


Se usó el procedimiento para la preparación de 5-bromo-6-metoxi-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida excepto que 5-bromo-6-cloro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida se sustituyó por 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida.

**Ejemplo 63****2,5-dicloro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)tiofen-3-sulfonamida**

ABR-238581

40



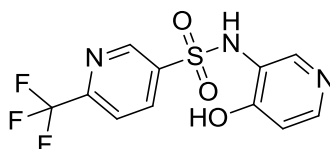
Una mezcla de 3-amino-piridin-4-ol (110 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo (245 mg, 1,0 mmol)

se calentó a 120°C durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta 60°C y se agregó MeOH (2 mL). Después de la agitación durante 0,5 h a 60°C, la disolución decantada se dejó pasar a través de una columna NH<sub>2</sub>, eluida con acetona/MeOH (1:0 a 1:1) y las fracciones que contienen el producto se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc/(MeOH/HOAc/H<sub>2</sub>O 3:3:2) 40:1, 20:1, 10:1), evaporaron y se secó a vacío para proporcionar 2,5-dicloro-N-(4-hidroxi piridin-3-il) tiofen-3-sulfonamida (78 mg, 25%).

**Ejemplo 64****N-(4-hidroxi piridin-3-il)-6-(trifluorometil) piridin-3-sulfonamida**

ABR-238582

10

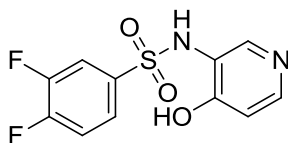


Se usó el procedimiento para la preparación de 2,5-dicloro-N-(4-hidroxi piridin-3-il) tiofen-3-sulfonamida excepto que cloruro de 6-trifluorometilpiridin-3-sulfonilo se sustituyó por cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo.

**Ejemplo 65****3,4-difluoro-N-(4-hidroxi piridin-3-il) benceno-1-sulfonamida**

ABR-238615

20

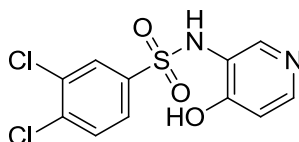


Se usó el procedimiento para la preparación de 2,5-dicloro-N-(4-hidroxi piridin-3-il) tiofen-3-sulfonamida excepto que cloruro de 3,4-difluorobenceno-1-sulfonilo se sustituyó por cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo.

**Ejemplo 66****3,4-dicloro-N-(4-hidroxi piridin-3-il) benceno-1-sulfonamida**

ABR-239168

30

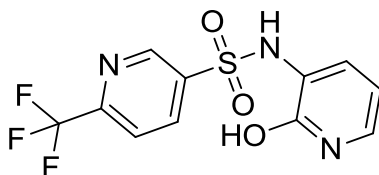


Se usó el procedimiento para la preparación de 2,5-dicloro-N-(4-hidroxi piridin-3-il) tiofen-3-sulfonamida excepto que cloruro de 3,4-diclorobenceno-1-sulfonilo se sustituyó por cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo.

**Ejemplo 67****N-(2-hidroxi piridin-3-il)-6-(trifluorometil) piridin-3-sulfonamida**

ABR-238612

40

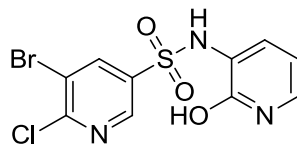


Se usó el procedimiento para la preparación de 2,5-dicloro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)tiofen-3-sulfonamida excepto que cloruro de 6-trifluorometilpiridin-3-sulfonilo se sustituyó por cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo y 3-amino-2-hidroxi-piridina se sustituyó por 3-amino-piridin-4-ol.

### Ejemplo 68

#### 5 5-bromo-6-cloro-N-(2-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida

ABR-238610

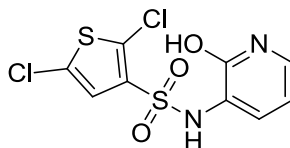


10 Una mezcla de 3-amino-2-hidroxipiridina (50 mg, 0,45 mmoles) y cloruro de 5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonilo (131 mg, 0,45 mmoles) se calentó a 120°C durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta 60°C y se agregó MeOH (2 mL). Después de agitación durante 0,5 h a 60°C, el residuo sólido se recogió por filtración, se hirvió en MeOH caliente (2 mL), se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 5-bromo-6-cloro-N-(2-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida (28 mg, 17%).

### Ejemplo 69

#### 2,5-dicloro-N-(2-hidroxipiridin-3-il)tiofen-3-sulfonamida

ABR-238611

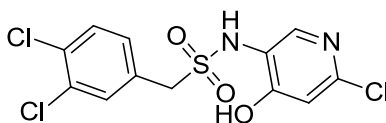


20 Se usó el procedimiento para la preparación de 5-bromo-6-cloro-N-(2-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida excepto que 3-amino-2-hidroxi-piridina se sustituyó por 3-amino-piridin-4-ol.

### Ejemplo 70

#### 25 N-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida

ABR-239286

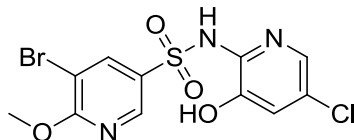


30 A una disolución de 6-cloro-4-metoxipiridin-3-ilamina (0,95 mmoles, 160 mg) en diclorometano (1 mL) y piridina (2 mmoles, 165 microlitros), se agregó cloruro de (3,4-diclorofenil)-metanosulfonilo (275 mg, 0,95 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche y después se concentró en un evaporador rotatorio. Al residuo, se agregaron etanol (99,5%, 5 mL) y NaOH (1 M, 2 mL), y la mezcla se calentó a 60°C hasta que todo el material entró en disolución (tomó menos de 5 min). La mezcla se enfrió, se agregaron agua (5 mL) y ácido acético glacial a pH 3-4 (comprobado con tiras de pH). El precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar el intermediario N-(6-cloro-4-metoxi-piridin-3-il)-3,4-diclorofenil-metanosulfonamida el cual se disolvió en diclorometano (2 mL), se enfrió en un baño de hielo y se agregó gota a gota tribromuro de boro (disolución 1M en diclorometano, 2 mmoles, 2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla después se dividió entre diclorometano e hidróxido de sodio acuoso a pH 13, La fase acuosa se recogió, el pH se ajustó a aproximadamente 3-4 con ácido acético y la mezcla se extrajo con etilacetato (20 mL). La fase orgánica se recogió y se evaporó y el residuo se recristalizó de metanol/agua para proporcionar el compuesto del título (158 mg, 43%).

**Ejemplo 71****5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida**

ABR-238942

5



10

15

Se fundieron juntos 5-cloro-3-metoxipiridin-2-ilamina (1 mmol) y cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (1 mmol) a 130°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre diclorometano e hidróxido de sodio acuoso a pH 13. La fase acuosa se separó, y se agregó ácido acético a pH 3-4, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró, se agregó heptano y el precipitado se recogió para proporcionar N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-5-bromo-6-metoxipiridin-3-sulfonamida (90 mg). El tratamiento posterior con tribromuro de boro fue como se describe para la preparación de N-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-3,4-dicloro-fenil-metanosulfonamida excepto por la purificación del intermediario N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonamida por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo). Este material después se agitó en un recipiente de reacción de presión alta en 0,5 M NaOMe/MeOH (10 mL) a 80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se evaporó, y se agregaron metanol (1 mL), agua (1 mL) y ácido acético (0,5 mL). El precipitado se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 22%).

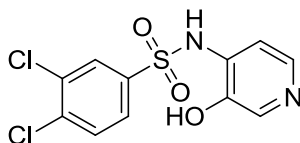
**Ejemplo 72**

20

**3,4-dicloro-N-(3-hidroxipiridin-4-il)benzeno-1-sulfonamida**

ABR-239281

25



30

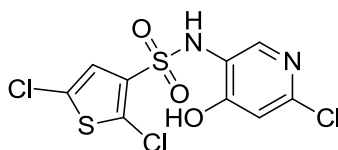
35

Se hicieron reaccionar cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (1 mmol) y 3-metoxipiridin-4-ilamina (1 mmol) sin disolvente a 130°C durante 4 horas, después se enfrió y se disolvió en una mezcla de NaOH (1 M, 10 mL) y metanol (10 mL). Después se agregaron agua y diclorometano, y la fase acuosa se recogió. La fase acuosa se ajustó a pH 3-4 con ácido acético y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo) para dar N-(3-metoxipiridin-4-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida. La reacción de este intermediario con tribromuro de boro fue como se describe para N-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-3,4-diclorofenil-metanosulfonamida excepto que se formó un precipitado durante la partición entre diclorometano e hidróxido de sodio acuoso a pH 13. Sin separación de las fases, el pH se ajustó a 3 con HCl 1 M y la mezcla de dos fases se filtró para recoger el precipitado. El precipitado (30 mg, 9%) fue el compuesto del título de conformidad con rmn y espectroscopia de masa.

**Ejemplo 73****2,5-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)tiofen-3-sulfonamida**

ABR-239167

40



45

Se hidrogenó 2-cloro-4-metoxi-5-nitropiridina comercial (1,0 g) usando catalizador níquel de Raney en THF hasta que el consumo de hidrógeno cesó. La mezcla se filtró y se evaporó para dar 6-cloro-4-metoxipiridin-3-ilamina (813 mg). Esta amina (190 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo (259 mg) de conformidad con el procedimiento descrito para N-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-3,4-diclorofenil-metanosulfonamida excepto que después del tratamiento con tribromuro de boro, la mezcla se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>,

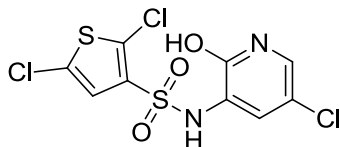
EtOAc/MeOH/HOAc/agua, 10:1:1:0,5) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 15%)

#### Ejemplo 74

##### 2,5-dicloro-N-(5-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)tiofen-3-sulfonamida

ABR-239417

5



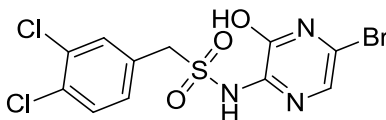
10 Se hicieron reaccionar 5-Cloro-2-metoxipiridin-3-ilamina (10 mmoles, 1,6 g) y cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo (12 mmoles, 3,2 g) de conformidad con el procedimiento para N-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-3,4-diclorofenil-metanosulfonamida para proporcionar el compuesto del título (1,02 g, 33%).

#### Ejemplo 75

##### N-(5-bromo-3-hidroxipirazin-2-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida

ABR-239417

15



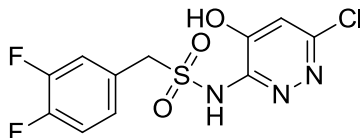
20 Se agregó cloruro de 3,4-diclorofenil-metanosulfonilo (2,4 mmoles, 650 mg) a una disolución de 5-bromo-3-metoxipirazin-2-ilamina (2 mmoles, 410 mg) y piridina (5 mmoles, 411 microlitros). La mezcla se agitó durante 72 horas y después se dividió entre acetato de etilo, agua y ácido acético. La fase orgánica se recogió y se evaporó, y el residuo se recristalizó de acetato de etilo y heptano para proporcionar el intermediario N-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-3,4-diclorofenil-metanosulfonamida (1,1 mmoles, 470 mg). Esto se disolvió en diclorometano (2 mL), se enfrió en un baño de hielo, y se agregó tribromuro de boro (disolución 1M en diclorometano, 2 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas, después se vertió en NaHCO<sub>3</sub>(s)/hielo y se agitó durante 3 horas adicionales. El precipitado se recogió y se disolvió en etanol caliente (99,5%), la mezcla se filtró mientras estaba caliente, y se agregó agua al filtrado. El precipitado se recogió para proporcionar el compuesto del título (175 mg, 20%).

25

#### Ejemplo 76

##### N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)metanosulfonamida

30 ABR-239462



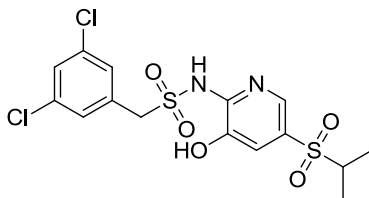
35 A una disolución de 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina (150 mg, 0,733 mmoles) en piridina (4 mL) se agregó cloruro de (3,4-difluorofenil)metanosulfonilo (190 mg, 0,733 mmoles) en 5 partes durante 10 min y la mezcla se agitó durante 1 hr. La piridina se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (15 mL) y se trató con BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (0,733 mL, 0,733 mmoles). La agitación se continuó durante 3 hrs a temperatura ambiente, después de lo cual se agregó EtOAc (50 mL) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite marrón el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado (17 mg, 7%).

40

**Ejemplo 77****1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-hidroxi-5-(propano-2-sulfonyl)piridin-2-il]metanosulfonamida**

ABR-239468

5



10

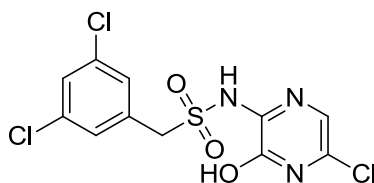
15

A una disolución agitada de 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propano-2-sulfonyl)piridin-2-il]metanosulfonamida (100 mg, 0,22 mmoles) en  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) bajo nitrógeno, se agregó tribromuro de boro puro (166 mg, 0,662 mmoles) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó 16h. La mezcla se diluyó con más cloroformo y se paró con agua. La capa acuosa se llevó a pH 7 por la adición de  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con más  $\text{CHCl}_3$  seguido por EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener un residuo crudo el cual se purificó por cromatografía en sílice instantánea (eluyente 1,5% de MeOH:DCM). La purificación adicional se logró por cristalización de una mezcla de  $\text{CHCl}_3$ , MeOH y pentano seguido por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH alto) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (55 mg, 57%).

**Ejemplo 78****N-(5-cloro-3-hidroxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239604

20



25

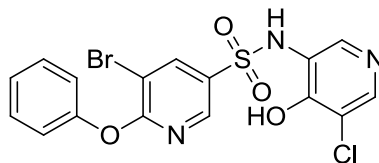
30

A 5-cloro-3-metoxipirazin-2-amina (150 mg, 0,94 mmoles) en piridina: DCM 1:1 (4 mL) a temperatura ambiente se agregó cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (220 mg, 0,846 mmoles) durante 1 min. La mezcla se agitó durante 1 hr a esta temperatura, después la piridina se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (6 mL) y se agregó  $\text{BBr}_3$  1M en DCM (1,5 mL, 1,5 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 hrs. Se agregaron otros 1,5 mL de  $\text{BBr}_3$  en DCM y la agitación continuó durante 1 hr adicional. La reacción se paró cuidadosamente con agua, se agregó EtOAc y las fases se separaron. La capa de EtOAc se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. La purificación adicional se logró por recristalización de MeOH (51 mg, 15%).

**Ejemplo 79****5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-fenoxipiridin-3-sulfonamida**

ABR-239614

35



40

45

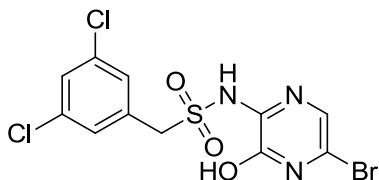
A una disolución agitada de fenol (24 mg, 0,25 mmoles) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente se agregó hidruro de sodio (29 mg, 1,2 mmoles) y se agitó durante 5 min. A esto se agregó una disolución de 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)piridin-2-sulfonamida (50 mg, 0,13 mmoles) en DMF (1 mL) y la reacción se calentó usando un microondas Biotage durante 40 mins a  $150^\circ\text{C}$ . La mezcla se acidificó a pH 5 ( $\text{HCl}$  0,2M) y se extrajo con EtOAc (3x10mL). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (2x 10mL), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar aceite morado el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH alto). La purificación adicional se logró por trituración con heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (7 mg, 12%).



**Ejemplo 80****N-(5-bromo-3-hidroxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239618

5



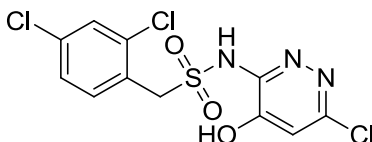
10

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-metanosulfonamida excepto que 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina se substituyó por 5-cloro-3-metoxipirazin-2-amina y cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo se substituyó por cloruro de (3,4-difluorofenil)metanosulfonilo (25%).

**Ejemplo 81****N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2,4-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239494

15



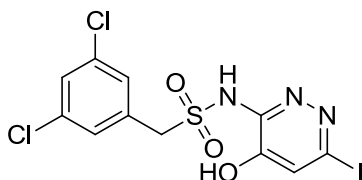
20

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-metanosulfonamida excepto que cloruro de (2,4-diclorofenil)metanosulfonilo se substituyó por cloruro de (3,4-difluorofenil)metanosulfonilo (5%).

**Ejemplo 82****1-(3,5-diclorofenil)-N-(4-hidroxi-6-yodopiridazin-3-il)metanosulfonamida**

ABR-239498

25

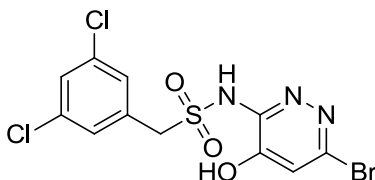


y

**Ejemplo 83****N-(6-bromo-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

30

ABR-239497



35

A una disolución agitada de (6-bromo-4-metoxipiridazin-3-amina y 6-yodo-4-metoxipiridazin-3-amina (0,8 g, mezcla no separada en la etapa previa, estimado 3,92 mmoles) en piridina (9 mL), se agregó cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (1,02 g, 3,92 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 hrs. Después se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con más agua y salmuera, después se concentró y se purificó por cromatografía en sílice instantánea (eluyente: 1% de MeOH:DCM) para proporcionar una mezcla de metoxi éteres (250mg).

40

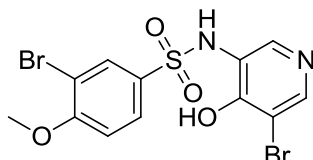
A esta mezcla en DCM (5 mL) se agregó tribromuro de boro puro (166 µl, 1,76 mmoles) y la mezcla se agitó durante

3h antes de ser diluida con DCM y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (pH 7). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar un aceite el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar 1-(3,5-diclorofenil)-N-(4-hidroxi-6-yodopiridazin-3-il)metanosulfonamida (22 mg, 16%) y N-(6-bromo-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida (22 mg, 18%).

#### Ejemplo 84

##### 3-bromo-N-(5-bromo-4-hidroxipiridin-3-il)-4-metoxibenceno-1-sulfonamida

ABR-239570

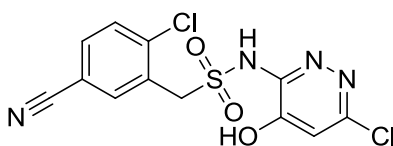


A una disolución agitada de 3-amino-5-bromopiridin-4-ol (200 mg, 1,06 mmoles) en piridina (15 mL) a 80°C se agregó DMAP (5 mg, 0,04 mmoles) seguido por cloruro de 4-bromo-3-metoxi-benceno-1-sulfonilo (302 mg, 1,06 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hr a 80°C. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se dividió entre EtOAc (60 mL) y agua (40 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido marrón el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (50 mg, 10%).

#### Ejemplo 85

##### N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida

ABR-239571

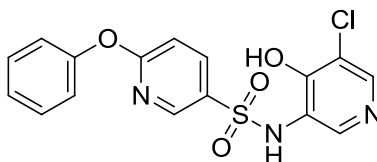


A una disolución agitada de N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (649 mg, 1,74 mmoles) en DCM (60 mL) se agregó BBr<sub>3</sub> (0,68 mL, 6,96 mmoles) y la mezcla se agitó 30 mins. La mezcla de reacción se trató nuevamente de manera periódica con la misma cantidad de BBr<sub>3</sub> durante un periodo de 6 hrs, hasta que el material de partida ha sido completamente convertido (como se juzgó por LCMS). La mezcla de reacción se paró con agua (30 mL), las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 60 mL), todas las capas orgánicas se combinaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar un sólido amarillo el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (62 mg, 10%).

#### Ejemplo 86

##### N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-fenoxipiridin-3-sulfonamida

ABR-239593

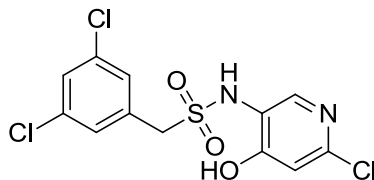


A una disolución agitada de 3-amino-5-cloropiridin-4-ol (250 mg, 1,73 mmoles) en piridina (3 mL) se agregó DMAP (10 mg, 0,08 mmoles) y cloruro de 6-fenoxipiridin-3-sulfonilo (466 mg, 1,73 mmoles). La reacción se dejó agitar a 40°C bajo nitrógeno durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se diluyó con EtOAc (60 mL), se lavó dos veces con agua (40 mL) y se lavó con salmuera saturada (40 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido morado el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (48 mg, 7%).

**Ejemplo 87****N-(6-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239522

5



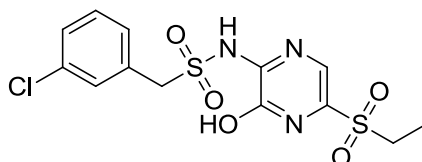
10

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-metanosulfonamida excepto que 6-cloro-4-metoxipiridin-3-amina se sustituyó por 6-cloro-4-metoxipiridin-3-amina y cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,4-difluorofenil)metanosulfonilo (11%).

**Ejemplo 88****1-(3-clorofenil)-N-[5-(etanosulfonil)-3-hidroxi-pirazin-2-il]metanosulfonamida**

ABR-239676

15



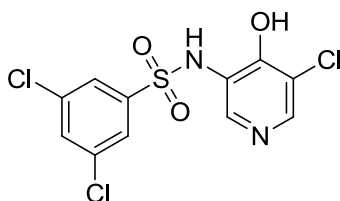
20

A una disolución de 1-(3-clorofenil)-N-[5-(etanosulfonil)-3-metoxipirazin-2-il]-metanosulfonamida (330 mg, 0,660 mmoles) en DCM (12 mL) se agregó  $\text{BBr}_3$  (1M en DCM, 1,98 mL, 1,98 mmoles) y la disolución se agitó 3 hrs, después se paró por la adición de agua (8 mL) y se agregó más DCM (50 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite rojo el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH alto) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (28 mg, 11%).

**Ejemplo 89****3,5-dicloro-N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)benzeno-1-sulfonamida**

ABR-239610

30



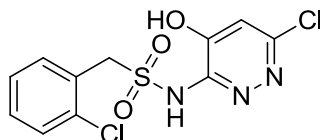
35

A una disolución agitada de 3-amino-5-cloropiridin-4-ol (150 mg, 1,04 mmoles) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (6 mg, 0,05 mmoles) en piridina (3 mL) a 0°C se agregó cloruro de 3,5-diclorobenceno-1-sulfonilo (255 mg, 1,04 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La piridina se evaporó bajo presión reducida, el residuo se re-disolvió en agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (4x 10mL), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x 5 mL), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido morado crudo el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH alto) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg, 5%).

**Ejemplo 90****N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(2-clorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239486

5



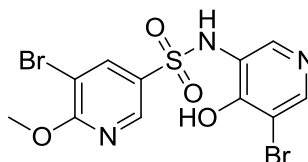
Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-metanosulfonamida excepto que cloruro de 2-clorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,4-difluorofenil)metanosulfonilo (11% de rendimiento).

10

**Ejemplo 91****5-bromo-N-(5-bromo-4-hidroxi-piridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida**

ABR-239567

15



A una disolución de 3-amino-5-bromopiridin-4-ol (250 mg, 0,926 mmoles) en piridina (3 mL) a 80°C se agregó un cristal de DMAP, y la disolución se agitó a esta temperatura durante 10 min. Después se agregó en partes cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (269 mg, 0,926 mmoles) durante 3 min. La mezcla se agitó durante 1 hr a esta temperatura, después se evaporó la piridina. El residuo se suspendió en MeOH (10 mL), se agregó una disolución metanólica de metóxido de sodio mediante jeringa (5,4M, 1,2 mL, 6,5 mmoles) y la mezcla se calentó a 75°C durante 3h. El disolvente se evaporó y el residuo se acidificó con HCl 0,5M. Se agregó EtOAc (50 mL), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido rojo el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa (10 mg, 2%).

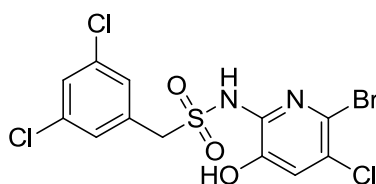
20

25

**Ejemplo 92****N-(6-bromo-5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239637

30



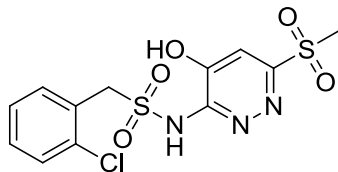
Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que N-(6-bromo-5-cloro-3-metoxi-piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (14%).

35

**Ejemplo 93****1-(2-clorofenil)-N-(4-hidroxi-6-metanosulfonylpiridazin-3-il)metanosulfonamida**

ABR-239654

5



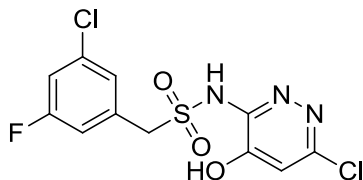
10

Se usó el procedimiento para preparar 1-(3-clorofenil)-N-[5-(etanosulfonyl)-3-hidroxi-pirazin-2-il]metanosulfonamida excepto que 1-(2-clorofenil)-N-(6-metanosulfonyl-4-metoxipiridazin-3-il)metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3-clorofenil)-N-[5-(etanosulfonyl)-3-metoxipirazin-2-il]metanosulfonamida. La purificación adicional se logró después de HPLC con una recristalización de DCM/heptano (21%).

**Ejemplo 94****N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239532

15

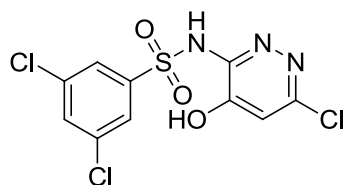


20

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-metanosulfonamida excepto que cloruro de (3-cloro-5-fluorofenil)metanosulfonylo se sustituyó por cloruro de (3,4-difluorofenil)metanosulfonylo (14%).

**Ejemplo 95****3,5-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)benzeno-1-sulfonamida**

25 ABR-239477



30

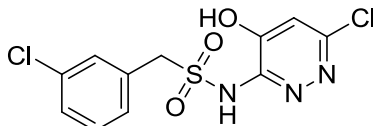
A una disolución de 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina (250 mg, 1,22 mmoles) en piridina (3 mL), precalentada a 80°C se agregó cloruro de 3,5-diclorobenceno sulfonilo (300 mg, 1,22 mmoles) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 hrs. La piridina se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en sílice (eluyente: heptano: EtOAc 1:2). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, el disolvente se evaporó y se disolvió en DCM (15 mL). Se agregó BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (2,00 mL, 2,00 mmoles) y la disolución se agitó 1 hr, antes de ser parada con NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite amarillo el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (36 mg, 8%).

35

**Ejemplo 96****N-(6-cloro-4-hidroxi piridazin-3-il)-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239485

5

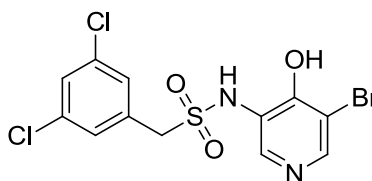


Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxi piridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-metanosulfonamida excepto que cloruro de (3-clorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,4-difluorofenil)metanosulfonilo (18%).

**Ejemplo 97****N-(5-bromo-4-hidroxi piridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239565

15



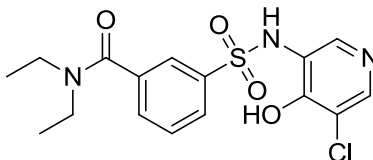
20

A 3-amino-5-bromopiridin-4-ol (250 mg, 1,32 mmoles) en piridina (3 mL) a 80°C, se agregó un cristal de DMAP después se agregó cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo en partes durante 3 min. La mezcla se agitó durante 1 hr a esta temperatura después la piridina se evaporó. El residuo se disolvió en DMSO y precipitó por la adición de MeOH. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con MeOH seguido por agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (82 mg, 15%).

**Ejemplo 98****3-[(5-cloro-4-hidroxi piridin-3-il)sulfamoil]-N,N-dietilbenzamida**

ABR-239605

25



30

A una disolución agitada de ácido 3-[(5-cloro-4-hidroxi piridin-3-il)sulfamoil]benzoico (54 mg, 0,15 mmoles) en DMF (3 mL), se agregaron HATU (83 mg, 0,22 mmoles) y DIPEA (0,08 mL, 0,44 mmoles) y se dejó agitar durante 30 mins a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregó dietilamina (0,03 mL, 0,29 mmoles) a la mezcla de reacción, la reacción se dejó agitar y bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 hrs.

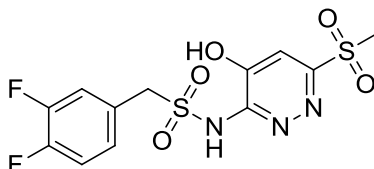
35

La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* (con adición de heptano (2 mL) para ayudar a evaporación de DMF) proporcionando una mezcla marrón viscosa. Esto se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa claro (37 mg, 65%).

**Ejemplo 99****1-(3,4-difluorofenil)-N-(4-hidroxi-6-metanosulfonil piridazin-3-il)metanosulfonamida**

ABR-239635

40



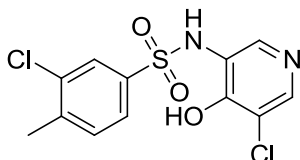
Se agregó gota a gota  $\text{BBr}_3$  1M en DCM (583  $\mu\text{L}$ , 0,583 mmoles) bajo nitrógeno a una disolución agitada de 1-(3,4-difluorofenil)-N-(6-metanosulfonyl-4-metoxipiridazin-3-il)-metanosulfonamida (30% puro, 85 mg, 0,06 mmoles) en DCM (2 mL). La reacción se agitó durante 1 hr después se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre sílice (Biotage cartucho SNAP 10 g) eluyendo con gradiente DCM:MeOH 1:0 a 8,5:2,5 para el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg, 62%).

### Ejemplo 100

#### 3-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxi piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonamida

ABR-239591

10



Se usó el procedimiento para preparar 3,5-dicloro-N-(5-cloro-4-hidroxi piridin-3-il) benceno-1-sulfonamida, excepto que cloruro de 3-cloro-4-metilbenceno-1-sulfonylo se sustituyó por cloruro de 3,5-diclorobenceno-1-sulfonylo, no se usó DMAP y la temperatura fue 60°C (8%).

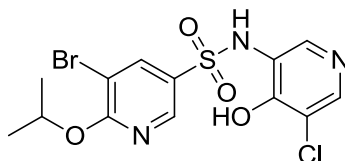
15

### Ejemplo 101

#### 5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxi piridin-3-il)-6-(propan-2-iloxi) piridin-3-sulfonamida

ABR-239612

20



A una disolución agitada de propan-2-ol (1 mL, 13,1 mmoles) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente se agregó hidruro de sodio (29 mg, 1,2 mmoles) y se agitó durante 5 mins. A esto se agregó una disolución de 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxi piridin-3-il) piridin-2-sulfonamida (50 mg, 0,13 mmoles) en DMF (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó usando un microondas Biotage durante 40mins a 150°C, después se acidificó a pH 5 (HCl 0,2M) y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (2x10 mL), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar un aceite morado intenso el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH alto) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (7 mg, 12%).

25

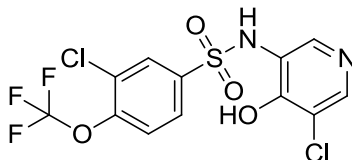
30

### Ejemplo 102

#### 3-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxi piridin-3-il)-4-(trifluorometoxi) benceno-1-sulfonamida

ABR-239607

35



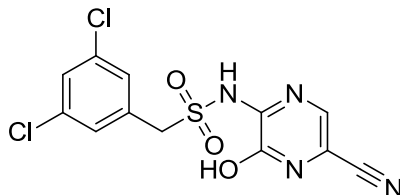
Se usó el procedimiento para preparar 3,5-dicloro-N-(5-cloro-4-hidroxi piridin-3-il) benceno-1-sulfonamida, excepto que cloruro de 3-cloro-4-(trifluorometoxi) benceno-1-sulfonylo se sustituyó por cloruro de 3,5-diclorobenceno-1-sulfonylo, no se usó DMAP y la temperatura fue 60°C. La purificación adicional se logró por re-recristalización de MeOH/agua (5%).

40

**Ejemplo 103****N-(5-ciano-3-hidroxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239613

5



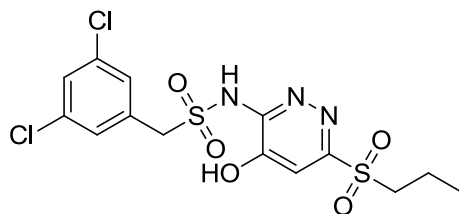
10

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que N-(5-ciano-3-metoxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (9%).

**Ejemplo 104****1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-hidroxi-6-(propan-1-sulfonyl)piridazin-3-il]metanosulfonamida**

ABR-239512

15



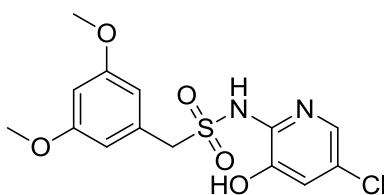
20

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propan-1-sulfonyl)piridazin-3-il]metanosulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (9%).

**Ejemplo 105****N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)metanosulfonamida**

ABR-239413

25



30

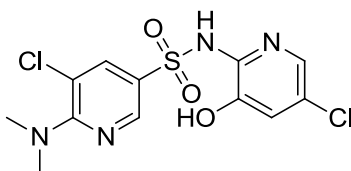
A una disolución agitada de N-[5-cloro-3-(prop-2-en-1-iloxi)piridin-2-il]-1-(3,5-dimetoxifenil)metanosulfonamida (30 mg, 0,08 mmoles) en MeOH (1mL) se agregó bis[3-(difenilfosfinil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (61 mg, 0,08 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 10 min se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32 mg, 0,23 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 hrs. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente 7:30 MeOH:DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (8 mg, 30%).

35

**Ejemplo 106****5-cloro-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239428

40



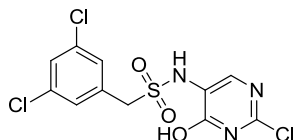


Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 5-cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-piridin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (28%).

#### Ejemplo 107

##### 5 N-(2-cloro-4-hidroxipirimidin-5-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida

ABR-239553



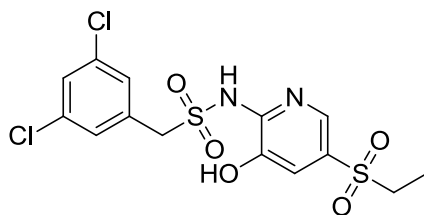
10 Se agregó  $\text{BBr}_3$  1M en DCM (575  $\mu\text{L}$ , 0,575 mmoles) a una disolución agitada de N-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida (55 mg, 0,14 mmoles) en DCM (2 mL) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs., después se dividió entre DCM (15 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (15 mL). Lo acuoso se extrajo nuevamente con DCM (15 mL). La fase acuosa después se llevó a pH ~ 2 por la adición cuidadosa de HCl concentrado. Se formó un precipitado blanco, el cual se aisló por filtración. El sólido obtenido se suspendió en MeOH (1 mL), se filtró y la almohadilla de filtro se lavó con DCM (2 x 1 mL), agua (2 x 1 mL), después se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 64%) como un sólido blanquecino.

#### Ejemplo 108

##### 1-(3,5-diclorofenil)-N-[5-(etanosulfonyl)-3-hidroxipiridin-2-il]metanosulfonamida

ABR-239467

20

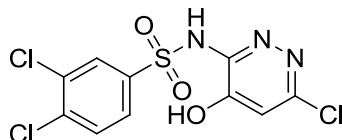


25 Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 1-(3,5-diclorofenil)-N-[5-(etanosulfonyl)-3-metoxipiridin-2-il]metanosulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (22%).

#### Ejemplo 109

##### 3,4-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)benzeno-1-sulfonamida

30 ABR-239478



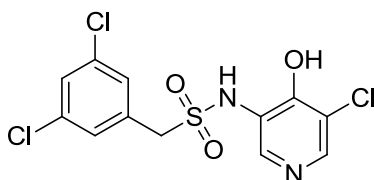
35 Se usó el procedimiento para preparar 3,5-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)benzeno-1-sulfonamida excepto que cloruro de 3,4-diclorobenceno sulfonilo se sustituyó por cloruro de 3,5-diclorobenceno sulfonilo (5%).

#### Ejemplo 110

##### N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida

ABR-239568

40

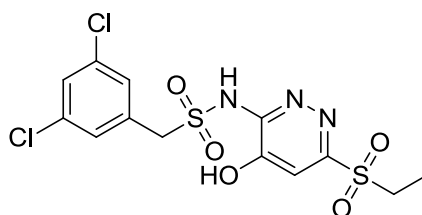


5 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloropiridin-4-ol (150 mg, 1,04 mmoles) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (6 mg, 0,05 mmoles) en piridina (3 mL) a 0°C, se agregó cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (135 mg, 0,52 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó más cloruro de sulfonilo (67 mg, 0,26 mmoles) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante la noche. La mezcla se acidificó a pH 3 con HCl 1M y se extrajo con EtOAc (3x15mL). Las capas orgánicas contenían cantidades sustanciales de un sólido rosa de manera que la mezcla se filtró. El sólido se lavó con HCl (1M) y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa claro (30 mg, 7%).

#### Ejemplo 111

##### 1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonil)-4-hidroxipiridazin-3-il]metanosulfonamida

10 ABR-239524

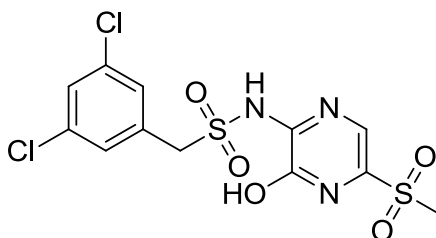


15 Una mezcla agitada de 1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonil)-4-metoxipiridazin-3-il]metanosulfonamida (400 mg, 0,91 mmoles) en 1,4-Dioxano-HCl (10%) se mantuvo a 90°C durante unas 3,5 hrs., después se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice seguido por HPLC preparativa automatizada (método de pH alto) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 23%).

#### Ejemplo 112

##### 1-(3,5-diclorofenil)-N-(3-hidroxi-5-metanosulfonilpirazin-2-il)metanosulfonamida

25 ABR-239619

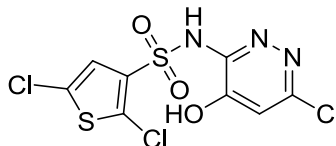


30 Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 1-(3,5-diclorofenil)-N-(5-metanosulfonil-3-metoxipirazin-2-il)metanosulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (28%).

#### Ejemplo 113

##### 2,5-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)tiofen-3-sulfonamida

35 ABR-239491

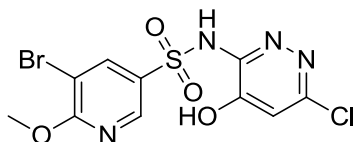


40 Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 2,5-dicloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)tiofen-3-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida. La purificación fue por cromatografía en sílice (eluyente: 1% de MeOH en DCM) en lugar de HPLC (32%).

**Ejemplo 114****5-bromo-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida**

ABR-239502

5

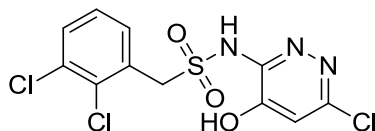


A una suspensión de 5-bromo-6-cloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)piridin-3-sulfonamida (740 mg, 1,85 mmoles) en MeOH (38 mL) se agregó disolución de metóxido de sodio (5,4M en MeOH, 1,7 mL, 9,2 mmoles) y la disolución se calentó a 80°C durante 1 hr. El disolvente se evaporó, se agregó EtOAc (80 mL) seguido por HCl 1M (30 mL). Un sólido rosa que no se disolvió en ninguno de los dos se retiró por filtración y después el sólido se sometió a suspensión con MeOH/agua caliente. La filtración y secado al aire proporcionaron el compuesto del título como un sólido rosa (450 mg, 61%).

10

**Ejemplo 115****N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2,3-diclorofenil)metanosulfonamida**

15 ABR-239461



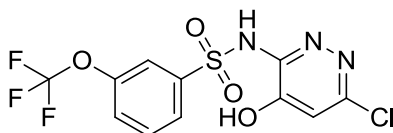
Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-metanosulfonamida excepto que cloruro de (2,3-diclorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,4-difluorofenil)metanosulfonilo (24%).

20

**Ejemplo 116****N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida**

ABR-239501

25



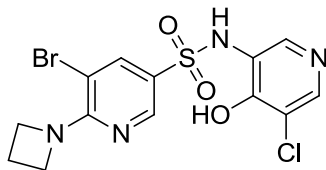
El procedimiento usado para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida se usó excepto que N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida. La purificación fue por cromatografía en sílice (eluyente: 1-2% de MeOH en DCM) en lugar de HPLC (28%).

30

**Ejemplo 117****6-(azetidín-1-il)-5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239600

35



A 3-amino-5-cloropiridin-4-ol (150 mg, 1,04 mmoles) en piridina (2 mL) en un tubo sellable a 60°C, se agregó cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (272 mg, 0,934 mmoles) en partes durante 1 min. La mezcla se agitó durante 1 hr a esta temperatura después la piridina se evaporó y el residuo se disolvió en DMSO (2 mL). Se agregaron hidrócloruro de azetidina (291 mg, 3,11 mmoles) y carbonato de sodio (330 mg, 3,11 mmoles), el recipiente se selló y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 hr. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con MeOH (4 mL), se filtró y se

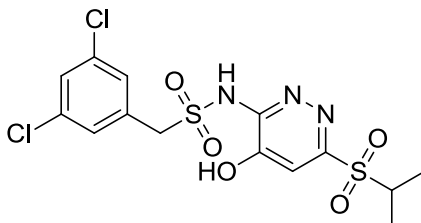
40

sometió a HPLC preparativa a pH bajo. Las fracciones que contienen el producto se combinaron, el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a suspensión con MeOH (4 mL) seguido por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa (51 mg, 12%).

#### Ejemplo 118

#### 5 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-hidroxi-6-(propan-2-sulfonyl)piridazin-3-il]metanosulfonamida

ABR-239525



10

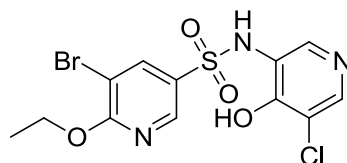
Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonyl)-4-hidroxi-piridazin-3-il]metanosulfonamida excepto que 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(propan-2-sulfonyl)piridazin-3-il]metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonyl)-4-metoxipiridazin-3-il]metanosulfonamida (10%).

15

#### Ejemplo 119

#### 5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-etoxipiridin-3-sulfonamida

ABR-239611



20

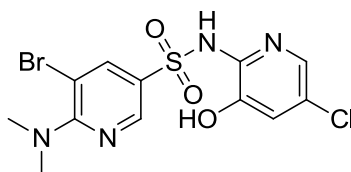
A una disolución de 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)piridin-2-sulfonamida (40 mg, 0,10 mmoles) en DMF (1 mL) y EtOH (1 mL) se agregó NaH (14 mg, 0,60 mmoles) y la mezcla se calentó a 150°C durante 40 mins en un microondas Biotage. La mezcla de reacción enfriada se acidificó a pH 5 (0,2M HCl), se extrajo con EtOAc (3x10 mL), los orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (2x10 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite morado crudo el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, (4,8mg, 11%).

25

#### Ejemplo 120

#### 30 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida

ABR-239411



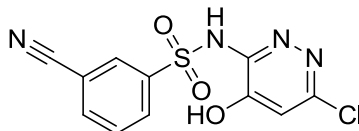
35

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 5-bromo-N-(5-cloro-3-metoxi-piridin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (25%).

**Ejemplo 121****N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-3-cianobenceno-1-sulfonamida**

ABR-239628

5

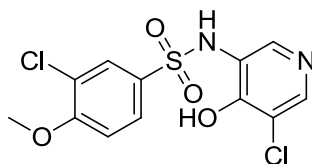


Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-3-cianobenceno-1-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (31%).

**Ejemplo 122****3-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-4-metoxibenceno-1-sulfonamida**

ABR-239554

15

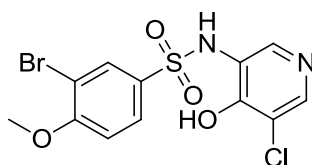


Se usó el procedimiento para preparar N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)-metanosulfonamida excepto que cloruro de 3-cloro-4-metoxibenceno-1-sulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (18%).

**Ejemplo 123****3-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-4-metoxibenceno-1-sulfonamida**

ABR-239555

25

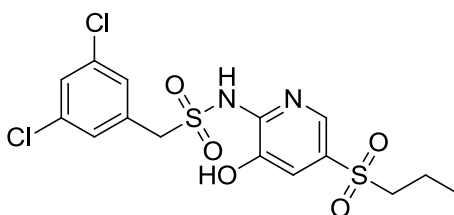


Se usó el procedimiento para preparar N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)-metanosulfonamida excepto que cloruro de 3-bromo-4-metoxibenceno-1-sulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (32%).

**Ejemplo 124****1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-hidroxi-5-(propan-1-sulfonyl)piridin-2-il]metanosulfonamida**

ABR-239457

35



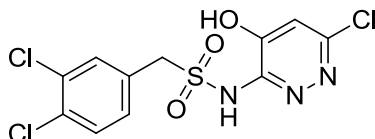
Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-hidroxi-5-(propan-2-sulfonyl)piridin-2-il]metanosulfonamida excepto que 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-1-sulfonyl)piridin-2-il]metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-metoxi-5-(propan-2-sulfonyl)piridin-2-il]metanosulfonamida (34%).

40

**Ejemplo 125****N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239449

5

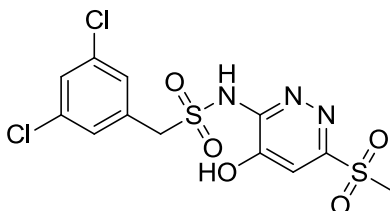


Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-metanosulfonamida excepto que (3,4-diclorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,4-difluorofenil)metanosulfonilo (7%).

**Ejemplo 126****1-(3,5-diclorofenil)-N-(4-hidroxi-6-metanosulfonilpiridazin-3-il)metanosulfonamida**

ABR-239450

15

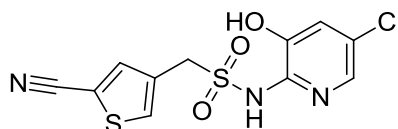


Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonyl)-4-hidroxi-piridazin-3-il]metanosulfonamida excepto que 1-(3,5-diclorofenil)-N-(6-metanosulfonyl-4-metoxipiridazin-3-il)metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-(6-etanosulfonyl-4-metoxipiridazin-3-il)metanosulfonamida. La purificación fue por TLC preparativa (eluyente 7% de MeOH en DCM, 12%).

**Ejemplo 127****N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(5-cianotiofen-3-il)metanosulfonamida**

ABR-239465

25

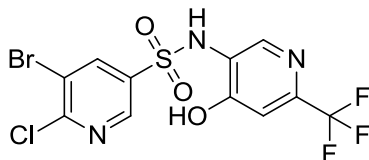


Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-1-(5-cianotiofen-3-il)metanosulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (24%).

**Ejemplo 128****5-bromo-6-cloro-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-3-sulfonamida**

ABR-239574

35



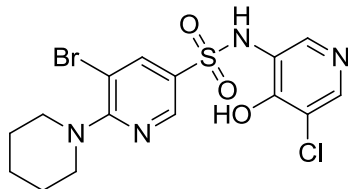
40

A una disolución agitada de 5-amino-2-(trifluorometil)piridin-4-ol (130 mg, 0,73 mmoles) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (4,4 mg, 0,036 mmoles) en piridina (1,5 mL) a 0°C, se agregó cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (220 mg, 0,759 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se agregó más cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (26 mg, 0,091 mmoles) y la agitación continuó durante 1 hr adicional. El pH se ajustó a 3 con HCl 1M, la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 10mL) y los orgánicos combinados, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (36 mg, 12%).

**Ejemplo 129****5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-6-(piperidin-1-il)piridin-3-sulfonamida**

ABR-239592

5



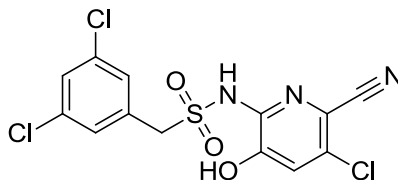
10

A una disolución de 3-amino-5-cloropiridin-4-ol (200 mg, 50% de pureza, 0,692 mmoles) en piridina (2 mL) a 60°C, se agregó cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (201 mg, 0,692 mmoles) en partes durante 1 min. La mezcla se agitó durante 1 hr a esta temperatura después la piridina se evaporó y el aceite morado se trató con piperidina (2 mL) y la mezcla se sometió a reflujo 1 hr. La piperidina se evaporó y el aceite se sometió a HPLC preparativa de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (38 mg, 12%).

**Ejemplo 130****15 N-(5-cloro-6-ciano-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239641

20

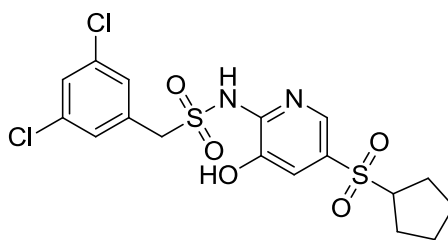


Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que N-(5-cloro-6-ciano-3-metoxi-piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida se substituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (8%).

**Ejemplo 131****25 N-[5-(ciclopentanosulfonil)-3-hidroxipiridin-2-il]-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239466

30



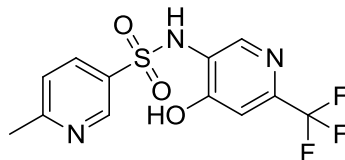
35

Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonil)-4-hidroxipiridazin-3-il]metanosulfonamida excepto que N-[5-(ciclopentanosulfonil)-3-metoxipiridin-2-il]-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida se substituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-(6-etanosulfonil-4-metoxipiridazin-3-il)metanosulfonamida y se usó cloroformo en lugar de DCM. La purificación se logró usando cromatografía en sílice instantánea (eluyente: 1,5% de MeOH:DCM) y después por recristalización de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/pentano (7%).

**Ejemplo 132****N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6-metilpiridin-3-sulfonamida**

ABR-239589

5



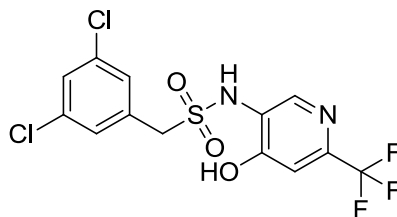
10

A una disolución agitada de 5-amino-2-(trifluorometil)piridin-4-ol (150 mg a 50% de pureza, 0,421 mmoles) en piridina a 80°C, se agregó cloruro de 6-metilpiridin-3-sulfonilo (preparada de conformidad con un método descrito en WO 2007/023186 A1), 55 mg, 0,29 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hr a esta temperatura después la piridina se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa automatizada a pH bajo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 7%).

**Ejemplo 133****1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metanosulfonamida**

15 ABR-239576

20

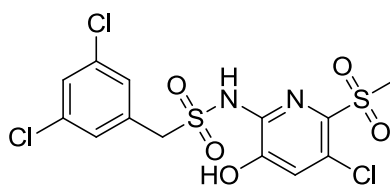


Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-6-cloro-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-3-sulfonamida excepto que cloruro de 3,5-diclorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo. La purificación por HPLC usó el método de pH alto; (15%).

**Ejemplo 134****N-(5-cloro-3-hidroxi-6-metanosulfonilpiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239671

30

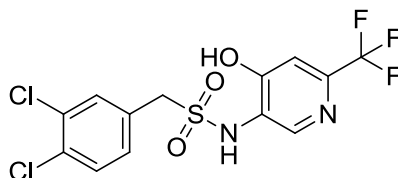


Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que N-(5-cloro-6-metanosulfonil-3-metoxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil) metanosulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida. La purificación adicional se logró por trituración con DCM (17%).

**Ejemplo 135****1-(3,4-diclorofenil)-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metanosulfonamida**

ABR-239573

40



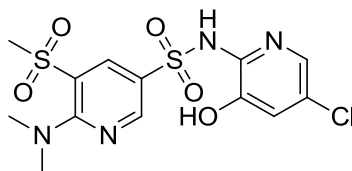


Se usó el procedimiento para preparar 5-bromo-6-cloro-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-3-sulfonamida excepto que cloruro de (3,4-diclorofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (12%).

### Ejemplo 136

#### 5 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)-5-metanosulfonilpiridin-3-sulfonamida

ABR-239481



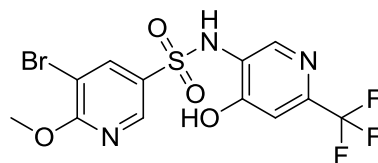
10

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)-5-metanosulfonilpiridin-3-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida. La purificación fue por cromatografía en sílice (eluyente EtOAc: hexano 1:1, 20%).

### 15 Ejemplo 137

#### 5-bromo-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6-metoxipiridin-3-sulfonamida

ABR-239575



20

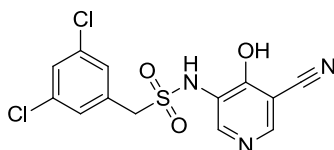
Se agregó metóxido de sodio (5,4M, 0,1mL, 0,54 mmoles) a THF (3 mL) a temperatura ambiente, después se agregó 5-bromo-6-cloro-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-piridin-3-sulfonamida (30 mg, 0,069 mmoles) y la reacción se calentó hasta 60°C durante 5 hrs. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó subsecuentemente con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (16 mg, 54%).

25

### Ejemplo 138

#### N-(5-ciano-4-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida

ABR-239566



30

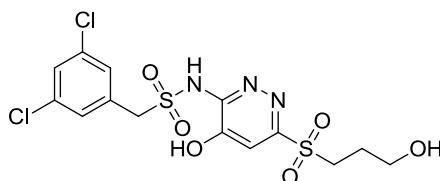
A una disolución de N-(5-bromo-4-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida (390 mg, 0,94 mmoles) en NMP (9 mL), se agregó cianuro de cobre(I) (422 mg, 4,71 mmoles) y la mezcla se calentó a 175°C durante 5 hrs. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera (30 mL x 4). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (métodos de pH alto seguido por pH bajo) para dar el compuesto del título como un sólido rosa (82 mg, 24%).

35

### Ejemplo 139

#### 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-hidroxi-6-(3-hidroxipropanosulfonil)piridazin-3-il]metanosulfonamida

ABR-239531



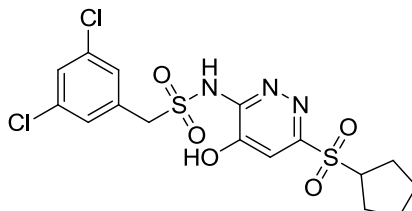
40

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-metoxi-6-(3-metoxipropanosulfonil)piridazin-3-il]metanosulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (6%).

#### Ejemplo 140

##### 5 N-[6-(ciclopentanosulfonil)-4-hidroxipiridazin-3-il]-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida

ABR-239499



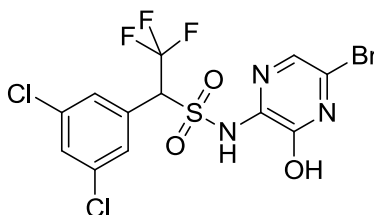
10

Se usó el procedimiento para preparar 1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonil)-4-hidroxi-piridazin-3-il]metanosulfonamida excepto que N-[6-(ciclopentano sulfonil)-4-metoxipiridazin-3-il]-1-3,5-diclorofenil)metanosulfonamida se sustituyó por 1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonil)-4-metoxipiridazin-3-il]metanosulfonamida (12%).

#### 15 Ejemplo 141

##### (+/-)-N-(5-bromo-3-hidroxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetano-1-sulfonamida

ABR-239717



20

Se agregó  $\text{BBr}_3$  1M en DCM (284  $\mu\text{L}$ , 0,284 mmoles) a una disolución de (+/-)-N-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetano-1-sulfonamida (20 mg, 0,03 mmoles) en DCM (2 mL) bajo nitrógeno. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 hrs, después se dejó reposar durante 48 hrs. La reacción se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con HCl 1 N (2 x 3 mL), salmuera (3 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre sílice (cartucho SNAP 10 g Biotage, eluyendo con un gradiente de heptano:EtOAc 1:1 a 0:1 después EtOAc:MeOH 1:0 a 9:1 para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. El producto se suspendió en DCM (10 mL) y se extrajo en la fase acuosa por extracción con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  2M (3 x 3 mL). Las extracciones combinadas se lavaron con DCM (3 x 5 mL) después se llevaron a pH 1 por la adición de HCl 3 N. La fase acuosa después se extrajo nuevamente con DCM (5 x 10 mL). Las extracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró in vacuo para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 70%) como un sólido blanquecino.

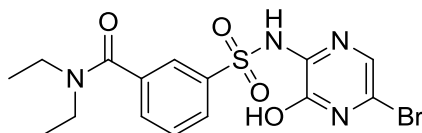
25

30

#### 35 Ejemplo 142

##### 3-[(5-bromo-3-hidroxipirazin-2-il)sulfamoil]-N,N-dietilbenzamida

ABR-239694



40

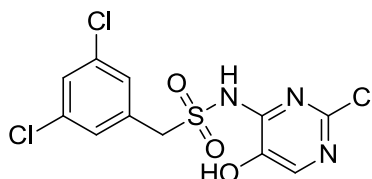
A una disolución agitada de ácido 3-[(5-bromo-3-hidroxipirazin-2-il)sulfamoil]benzoico (110 mg, 0,29 mmoles) en DMF (8 mL), se agregó HATU (168 mg, 0,44 mmoles) y DIPEA (0,88 mL, 0,88 mmoles) y la mezcla se dejó agitar durante 30 mins a 60°C en un tubo sellado. Se agregó dietilamina (0,060 mL, 0,59 mmoles) a la mezcla de reacción y la reacción se dejó agitar durante 2 hrs a 60°C. La mezcla de reacción marrón se concentró *in vacuo* antes de ser disuelta en 1:1 DMSO : MeOH y siendo purificada directamente mediante HPLC de fase inversa automatizada para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (12 mg, 9%).

45

**Ejemplo 143****N-(2-cloro-5-hidroxipirimidin-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239721

5

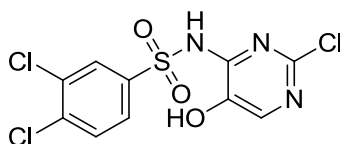


Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que N-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (24%).

**Ejemplo 144****3,4-dicloro-N-(2-cloro-5-hidroxipirimidin-4-il)benzeno-1-sulfonamida**

ABR-239720

15

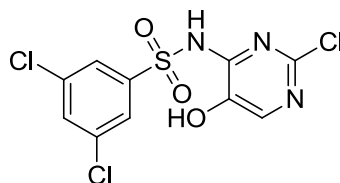


Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 3,4-dicloro-N-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)benzeno-1-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (3%).

**Ejemplo 145****3,5-dicloro-N-(2-cloro-5-hidroxipirimidin-4-il)benzeno-1-sulfonamida**

ABR-239735

25

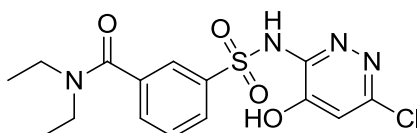


Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 3,5-dicloro-N-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)benzeno-1-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (44%).

**Ejemplo 146****3-[(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)sulfamoil]-N,N-dietilbenzamida**

ABR-239737

35

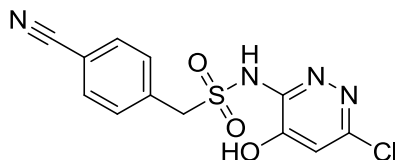


Se usó el procedimiento para preparar 3-[(5-bromo-3-hidroxipirazin-2-il)sulfamoil]-N,N-dietil-benzamida excepto que ácido 3-[(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)sulfamoil]benzoico se sustituyó por ácido 3-[(5-bromo-3-hidroxipirazin-2-il)sulfamoil]benzoico y el calentamiento de la segunda etapa de la reacción fue a 80°C en lugar de 60°C (42%).

**Ejemplo 147****N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(4-cianofenil)metanosulfonamida**

ABR-239722

5



10

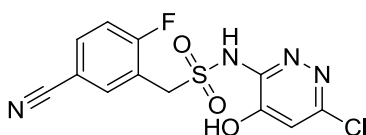
A una disolución agitada de N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(4-cianofenil)-metanosulfonamida (274 mg, 0,81 mmoles) en DCM (30 mL) se agregó BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (3,24 mL, 3,24 mmoles) y la mezcla se dejó agitar durante 3,5 hrs. La mezcla de reacción se paró con agua (20 mL), las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL), todas las capas orgánicas se combinaron y se concentraron *in vacuo* hasta un sólido amarillo el cual era principalmente material de partida. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 30 mL), las capas orgánicas se combinaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar 53 mg de un sólido amarillo el cual era también principalmente material de partida.

15

La capa acuosa se filtró para obtener un sólido blanco el cual se disolvió en 1:1 DMSO:MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg, 9%).

**Ejemplo 148****N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(5-ciano-2-fluorofenil)metanosulfonamida**

20 ABR-239742



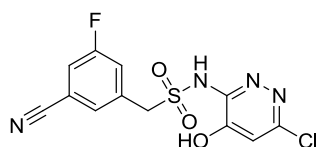
25

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(5-ciano-2-fluorofenil)metanosulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (28%).

**Ejemplo 149****N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3-ciano-5-fluorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239743

30



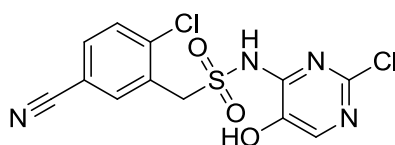
35

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(3-ciano-5-fluorofenil)metanosulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (28%).

**Ejemplo 150****1-(2-cloro-5-cianofenil)-N-(2-cloro-5-hidroxipirimidin-4-il)metanosulfonamida**

ABR-239744

40



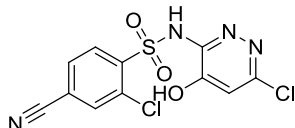
Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida

excepto que 1-(2-cloro-5-cianofenil)-N-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)metanosulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (34%).

#### Ejemplo 151

##### 2-cloro-N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-4-cianobenceno-1-sulfonamida

5 ABR-239745



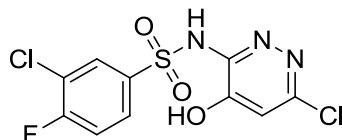
10 Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 2-cloro-N-(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)-4-cianobenceno-1-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (10%).

#### Ejemplo 152

##### 3-cloro-N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-4-fluorobenceno-1-sulfonamida

ABR-239748

15



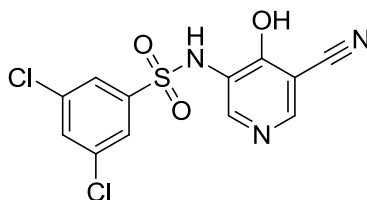
20 Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 3-cloro-N-(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)-4-fluorobenceno-1-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (30%).

#### Ejemplo 153

##### 3,5-dicloro-N-(5-ciano-4-hidroxi-piridin-3-il)benzeno-1-sulfonamida

ABR-239750

25

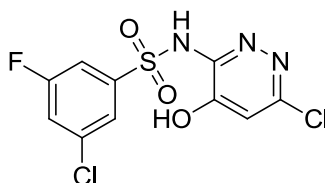


30 A una disolución de N-(5-bromo-4-hidroxi-piridin-3-il)-3,5-diclorobenceno-1-sulfonamida (367 mg, 0,92 mmoles) en NMP (9 mL) se agregó cianuro de cobre(I) (413 mg, 4,61 mmoles) y la mezcla se calentó a 175°C durante 6 hrs. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera (30 mL x 4). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar un residuo marrón el cual se trituró con MeOH. La purificación adicional se logró por HPLC de fase inversa automatizada (con un método básico) dando el compuesto del título como un sólido blanco (46 mg, 14%).

#### Ejemplo 154

##### 3-cloro-N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-5-fluorobenceno-1-sulfonamida

ABR-239754

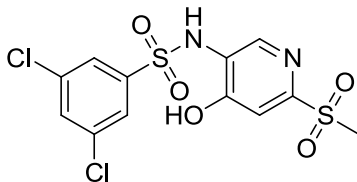


40 Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 3-cloro-N-(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)-5-fluorobenceno-1-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (29%).

**Ejemplo 155****3,5-dicloro-N-(4-hidroxi-6-metanosulfonilpiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida**

ABR-239755

5



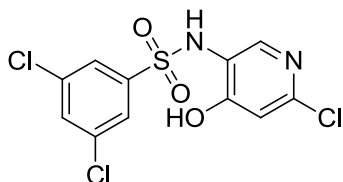
10

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 3,5-dicloro-N-(6-metanosulfonil-4-metoxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (35%).

**Ejemplo 156****3,5-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida**

ABR-239756

15



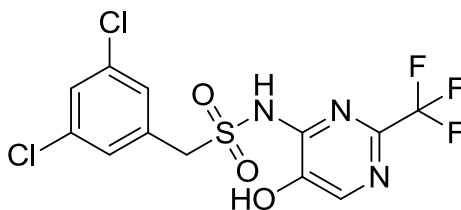
20

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 3,5-dicloro-N-(6-cloro-4-metoxi-piridin-3-il)benceno-1-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida y se realizó la HPLC usando un método neutro (tampón de bicarbonato de amonio como fase móvil) (7%).

**Ejemplo 157****1-(3,5-diclorofenil)-N-[5-hidroxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanosulfonamida**

ABR-239760

25



30

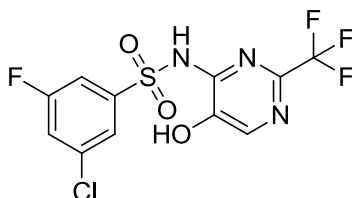
A una disolución agitada de 1-(3,5-diclorofenil)-N-[5-metoxi-2-(trifluorometil)-pirimidin-4-il]metanosulfonamida (130 mg, 0,31 mmoles) en DCM (15 mL), se agregó  $\text{BBr}_3$  1M en DCM (1,25 mL) y la mezcla se agitó durante 5 hrs. Se agregó agua lentamente para parar la reacción y se extrajo con DCM (3x30 mL). La mayoría del producto estaba en la fase acuosa, la cual se extrajo nuevamente usando EtOAc. La capa de EtOAc se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 64%).

35

**Ejemplo 158****3-cloro-5-fluoro-N-[5-hidroxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]benceno-1-sulfonamida**

ABR-239761

40

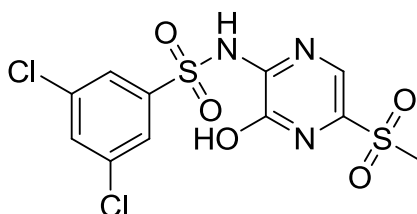


Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 3-cloro-5-fluoro-N-[5-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]benceno-1-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (35%).

### Ejemplo 159

#### 5 3,5-dicloro-N-(3-hidroxi-5-metanosulfonylpirazin-2-il)benceno-1-sulfonamida

ABR-239762



10

A una disolución agitada de 3,5-dicloro-N-(5-metanosulfonyl-3-metoxipirazin-2-il)-benceno-1-sulfonamida (150 mg, 0,36 mmoles) en DCM (25 mL) se agregó una disolución de BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (2,18 mL). Con la agitación se formó un precipitado blanco. Se agregó DCM adicional (25 ml) y la reacción se sonicó poner nuevamente el sólido en disolución y la agitación continuó durante 30 minutos adicionales. La reacción se paró por la adición de NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac) hasta que la reacción tuvo pH 7, La reacción se acidificó nuevamente a pH 2 usando HCl 2M y se diluyó con agua (40 mL). Un precipitado blanco que persistió a través del ajuste del pH se recogió por filtración. Este precipitado se disolvió en MeOH, se acidificó con HCl 2M (ac) y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se diluyó con agua (50 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 usando HCl 2 M (ac). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando el compuesto del título como un sólido blanco (73 mg, 50%).

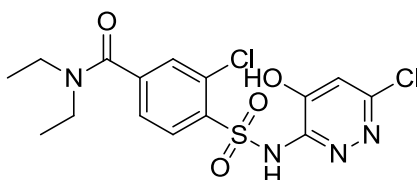
15

20

### Ejemplo 160

#### 3-cloro-4-[(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)sulfamoil]-N,N-dietilbenzamida

ABR-239763



25

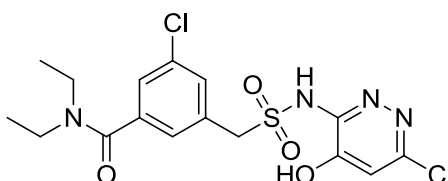
Se usó el procedimiento para preparar 3-[(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)sulfamoil]-N,N-dietil-benzamida excepto que ácido 3-cloro-4-[(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-sulfamoil]benzoico se sustituyó por ácido 3-[(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-sulfamoil]benzoico y la reacción se calentó a 60°C durante 2 hrs en un tubo sellado (54%).

30

### Ejemplo 161

#### 3-cloro-5-[(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)sulfamoil]metil}-N,N-dietilbenzamida

ABR-239769



35

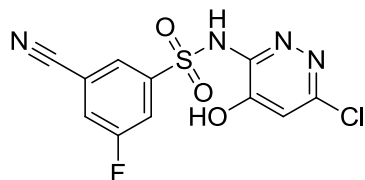
Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 3-cloro-5-[(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)sulfamoil]metil}-N,N-dietilbenzamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (8%).

40

**Ejemplo 162****N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-3-ciano-5-fluorobenceno-1-sulfonamida**

ABR-239771

5



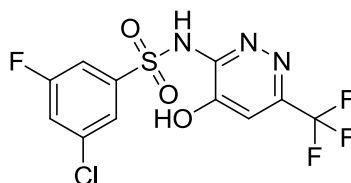
10

El procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida se usó excepto que N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-3-ciano-5-fluorobenceno-1-sulfonamida se substituyó por N-(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (4%).

**Ejemplo 163****3-cloro-5-fluoro-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)piridazin-3-il]benceno-1-sulfonamida**

ABR-239772

15



20

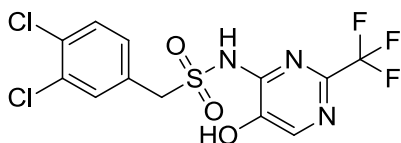
25

Se disolvió 4-metoxi-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (115 mg, 0,595 mmoles) en THF (3 ml) bajo N<sub>2</sub> y se agregó hidruro de sodio (60%, 26 mg, 0,655 mmoles), y la mezcla se agitó durante 20 mins hasta que la evolución de gas cesó. Se agregó cloruro de 3-cloro-5-fluorobenceno-1-sulfonilo (136 mg, 0,595 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se paró con HCl 2M (5 mL), se agregó agua (10 mL) y los productos se extrajeron en DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. La cromatografía de sílice (eluyente: 0-100% de acetato de etilo en heptano) dio el intermediario éter metílico el cual fue desmetilado con BBr<sub>3</sub> en DCM como en procedimientos previos. El procesamiento acuoso y después purificación por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) dio el compuesto del título (17 mg, 8%).

**Ejemplo 164****1-(3,4-diclorofenil)-N-[5-hidroxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanosulfonamida**

ABR-239773

30



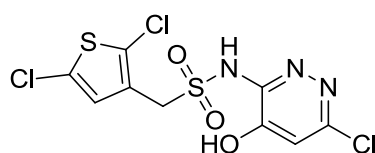
35

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 1-(3,4-diclorofenil)-N-[5-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanosulfonamida se substituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (37%).

**Ejemplo 165****N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)metanosulfonamida**

ABR-239775

40



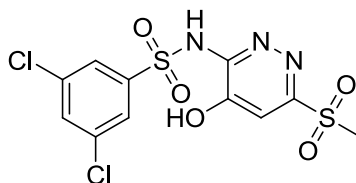


A una disolución agitada de N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)metanosulfonamida (170 mg, 0,39 mmoles) en DCM (40 mL) a 0°C se agregó BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (1,18 mL, 1,18 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 mins. Se agregaron unos 500 µL adicionales de BBr<sub>3</sub> 1M en DCM y la mezcla se mantuvo a 0°C durante 90 mins adicionales. La mezcla de reacción después se dejó calentar ligeramente (manteniéndose todavía por debajo de 10°C) y se agregaron 200 µL adicionales de BBr<sub>3</sub> 1M en DCM y la mezcla se dejó agitar durante 45 mins adicionales. Después se enfrió nuevamente hasta 0°C y se paró con agua enfriada con hielo. Lo acuoso después se extrajo con DCM (3 x 30 mL), los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> después se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido marrón el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, 27%).

### 10 Ejemplo 166

#### 3,5-dicloro-N-(4-hidroxi-6-metanosulfonylpiridazin-3-il)benceno-1-sulfonamida

ABR-239776

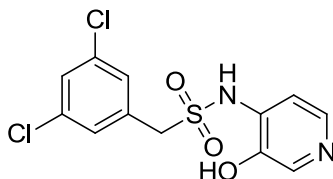


Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-ciano-fenil)metanosulfonamida excepto que 3,5-dicloro-N-(6-metano-sulfonyl-4-metoxipiridazin-3-il)benceno-1-sulfonamida se sustituyó por N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida (37%).

### 20 Ejemplo 167

#### 1-(3,5-diclorofenil)-N-(3-hidroxipiridin-4-il)metanosulfonamida

ABR-239434

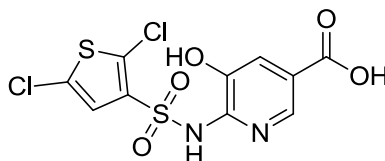


A una disolución de 4-amino-3-metoxipiridina (93 mg, 0,75 mmoles) en piridina (1 mL) se agregó cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonylo (195 mg, 0,75 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. El producto intermediario se recogió por filtración, se secó a vacío, se suspendió en DCM (2 mL), después se trató con BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (0,52 mL, 0,52 mmoles) a 0°C y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La reacción se paró con agua y hielo, y el precipitado sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se calentó en EtOH (2 mL) y HCl 1M (1 mL) durante 4 horas a 70°C. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado sólido resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar 1-(3,5-diclorofenil)-N-(3-hidroxipiridin-4-il)metanosulfonamida como un sólido blanquecino (10 mg, 4%).

### 35 Ejemplo 168

#### Ácido 6-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonamido)-5-hidroxipiridin-3-carboxílico

ABR-239564

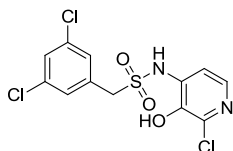


A una disolución de 6-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonamido)-5-hidroxipiridin-3-carboxilato de metilo (26 mg, 0,07 mmoles) en metanol (1,1 mL) se agregó NaOH 1M (1,5 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se acidificó con HCl 5 M hasta el pH por debajo de 3. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar ácido 6-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonamido)-5-hidroxipiridin-3-carboxílico como un sólido blanquecino (10 mg, 40%).

**Ejemplo 169****N-(2-cloro-3-hidroxi piridin-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239757

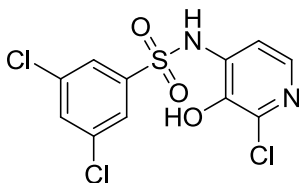
5



A una disolución de 4-amino-2-cloro-3-metoxipiridina (160 mg, 1,0 mmol) en piridina (1,5 mL) se agregó cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo (260 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. El disolvente se evaporó y se agregó etanol (5 mL) al residuo, seguido por adición de agua (2 mL). El producto intermediario se recogió por filtración, se secó a vacío, se suspendió en  $\text{CHCl}_3$  (6 mL), después se trató con  $\text{BBr}_3$  1M en DCM (2,1 mL, 2,1 mmoles) a  $0^\circ\text{C}$  y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó 1,2-propano-diol (0,7 mL) seguido por la adición de n-propanol (3 mL). La mezcla se concentró para eliminar el  $\text{CHCl}_3$ , después se diluyó con n-propanol (3 mL) y HCl 5 M (0,4 mL) y se calentó hasta  $80^\circ\text{C}$ . Después de  $\frac{1}{2}$  hora la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua hasta el primer signo de precipitado. Después de la agitación por  $\frac{1}{2}$  hora, el complejo producto/boro remanente se retiró por filtración y se agregó agua adicional a la disolución residual. El segundo precipitado obtenido se retiró por filtración para proporcionar 1-(3,5-diclorofenil)-N-(2-cloro-3-hidroxi piridin-4-il)metanosulfonamida como un sólido blanquecino (175 mg, 48%).

**Ejemplo 170****3,5-dicloro-N-(2-cloro-3-hidroxi piridin-4-il)benzeno-1-sulfonamida**

ABR-239766

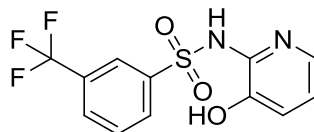


Se usó el procedimiento para la preparación de 1-(3,5-diclorofenil)-N-(2-cloro-3-hidroxi piridin-4-il)metanosulfonamida excepto que cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo.

**Ejemplo 171****N-(3-hidroxi piridin-2-il)-3-(trifluorometil)benzeno-1-sulfonamida**

ABR-239447

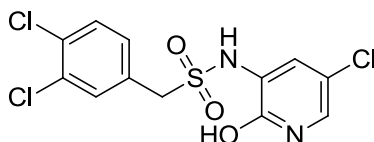
30



Se dejaron reaccionar cloruro de 3-(Trifluorometil)benzenosulfonilo (773 mg) y 2-amino-3-benciloxipiridina (407 mg) de conformidad con el procedimiento A y después se hidrogenó en agua/hidróxido de sodio usando paladio en carbón como catalizador. El catalizador se retiró por filtración y el producto se precipitó por adición de ácido clorhídrico (1 M). El precipitado se aisló por filtración, se secó, y dio el compuesto del título (153 mg, 24% de rendimiento).

**Ejemplo 172****N-(5-cloro-2-hidroxi piridin-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida**

40 ABR-239560



Se preparó a partir de cloruro de (3,4-diclorofenil)metanosulfonilo y 3-amino-5-cloro-2-metoxipiridina (1,0 mmol)

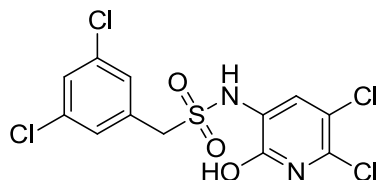
usando los procedimientos A y B con un 12% de rendimiento total.

**Ejemplo 173**

**N-(5,6-dicloro-2-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239562

5



Se preparó a partir de cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo y 3-amino-5,6-dicloro-2-metoxipiridina (1,23 mmoles) usando los procedimientos A y B con un 80% de rendimiento total.

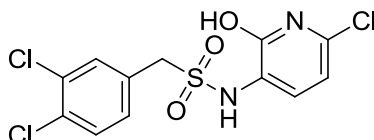
10

**Ejemplo 174**

**N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239580

15



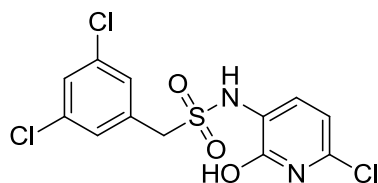
Se preparó a partir de cloruro de (3,4-diclorofenil)metanosulfonilo y 3-amino-6-cloro-2-metoxipiridina (1,0 mmol) usando los procedimientos A y B con un 43% de rendimiento total.

**Ejemplo 175**

**N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239581

25



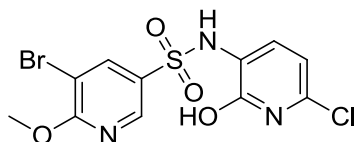
Se preparó a partir de cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo y 3-amino-6-cloro-2-metoxipiridina (1,0 mmol) usando los procedimientos A y B con un 88% de rendimiento total.

**Ejemplo 176**

**5-bromo-N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida**

30 ABR-239583

35

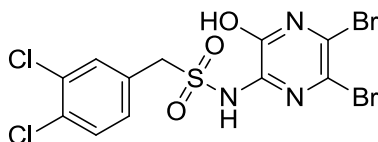


Se preparó a partir de cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo y 3-amino-6-cloro-2-metoxipiridina (1,0 mmol) usando los procedimientos A y B, omitiendo el calentamiento en etanol y NaOH durante el procedimiento A, y haciendo reaccionar el compuesto resultante después del procedimiento B en 1 M NaOMe/MeOH a 80°C durante 3 h seguido por precipitación con ácido acético en agua, lo cual dio el compuesto del título con un 33% de rendimiento total.

**Ejemplo 177****N-(5,6-dibromo-3-hidroxipirazin-2-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida**

ABR-239653

5



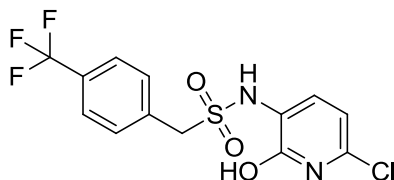
10

Aislado con rendimiento bajo (5%) como un subproducto durante la preparación de ABR-239417 (Ejemplo 75). Una posible explicación para su formación sería cantidades pequeñas de bromo formado durante el almacenamiento de disoluciones de tribromuro de boro 1 M. El bromo después se hizo reaccionar con ABR-239417 para dar el compuesto del título.

**Ejemplo 178****N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida**

ABR-239672

15



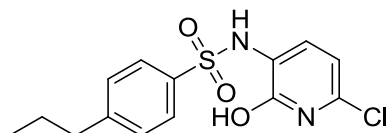
20

Se preparó a partir de cloruro de (4-trifluorometilfenil)metanosulfonilo y 3-amino-6-cloro-2-metoxipiridina (1,0 mmol) usando los procedimientos A y B con un 50% de rendimiento total.

**Ejemplo 179****N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-4-propilbenceno-1-sulfonamida**

ABR-239673

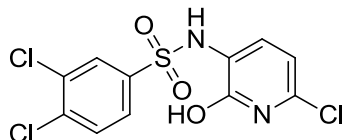
25



Se preparó a partir de cloruro de 4-n-butilbencenosulfonilo y 3-amino-6-cloro-2-metoxipiridina (1,0 mmol) usando los procedimientos A y B con un 57% de rendimiento total.

**Ejemplo 180****3,4-dicloro-N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida**

30 ABR-239674



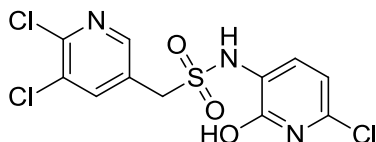
35

Se preparó a partir de cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo y 3-amino-6-cloro-2-metoxipiridina (1,0 mmol) usando los procedimientos A y B con un 32% de rendimiento total.

**Ejemplo 181****N-(6-cloro-2-hidroxi piridin-3-il)-1-(5,6-dicloro piridin-3-il)metanosulfonamida**

ABR-239718

5

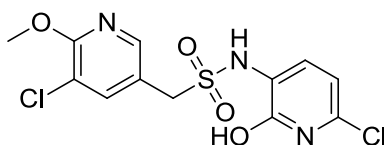


Se preparó a partir de cloruro de 1-(5,6-dicloropiridin-3-il)metanosulfonilo y 3-amino-6-cloro-2-metoxipiridina (3,0 mmoles) usando los procedimientos A y B, omitiendo el calentamiento en etanol y NaOH durante el procedimiento A, con un 27% de rendimiento total.

**Ejemplo 182****N-(6-cloro-2-hidroxi piridin-3-il)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida**

ABR-239724

15



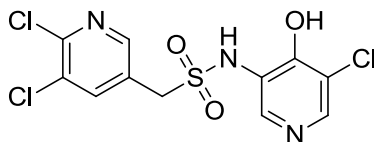
Se preparó a partir de ABR-239718 (0,3 mmoles) por el calentamiento en 1 M NaOMe/MeOH a 80°C durante 72 h y aislamiento de la sal de sodio precipitada. La sal después se agitó en una mezcla de ácido acético en metanol/agua y el compuesto del título (55 mg, 50% de rendimiento) se aisló por filtración.

**Ejemplo 183****N-(5-cloro-4-hidroxi piridin-3-il)-1-(5,6-dicloro piridin-3-il)metanosulfonamida**

ABR-239726

25

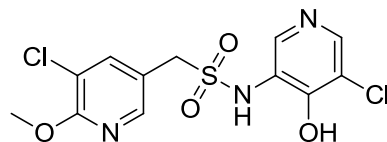
Se preparó a partir de cloruro de 1-(5,6-dicloropiridin-3-il)metanosulfonilo (1,5 mmoles) y 3-amino-5-cloropiridin-4-ol (1,0 mmol) por el calentamiento en piridina a 90°C durante 3 y dividiendo la mezcla entre acetato de etilo, agua y ácido acético. La fase orgánica se concentró y el residuo se cristalizó de metanol y dio el compuesto del título (90 mg, 24% de rendimiento).

**Ejemplo 184****N-(5-cloro-4-hidroxi piridin-3-il)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida**

ABR-239740

35

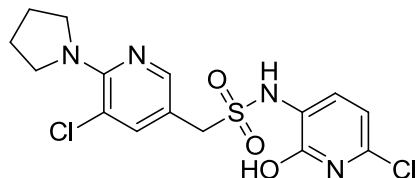
Se preparó a partir de ABR-239726 (80 mg) por el calentamiento en 1 M NaOMe/MeOH a 80°C durante 18 h, después se agregó ácido acético y agua, y recogiendo el precipitado. El secado del precipitado dio el compuesto del título (67 mg, 83% de rendimiento).



**Ejemplo 185****N-(6-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-1-[5-cloro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-metanosulfonamida**

ABR-239741

5



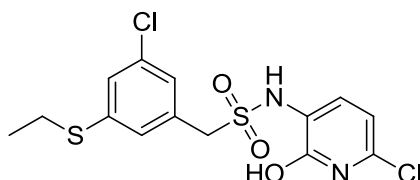
Se preparó a partir de ABR-239718 (60 mg) por el calentamiento en pirrolidina (2 mL) a 80°C durante 3 h, concentrando la mezcla y disolviendo el residuo en etanol absoluto y precipitando el compuesto del título por la adición de ácido acético y agua. El rendimiento después de la filtración y secado fue 42 mg (64% de rendimiento).

10

**Ejemplo 186****N-(6-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-1-[3-cloro-5-(etilsulfanil)fenil]metanosulfonamida**

ABR-239758

15



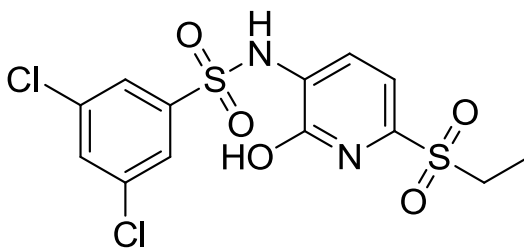
Se hizo reaccionar cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo y 3-amino-6-cloro-2-metoxipiridina usando el procedimiento A. El intermediario 1-(3,5-diclorofenil)-N-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida formado (100 mg, 0,26 mmoles) y etanotiolato de sodio (110 mg, 1,04 mmoles) se calentaron en DMF (1,5 mL) a 100 grados C durante 18 h. La mezcla después se diluyó con agua y ácido acético y el precipitado se aisló y se secó para dar el compuesto del título (60 mg, 56% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN, 500 MHz, δ 1,27 (t, 3H), 3,00 (q, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,79 (señal ancha, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 9,30 (bs, 1H), 12,50 (bs, 1H). (M+H)=393, (M-H)=391,

20

**Ejemplo 187****3,5-dicloro-N-[6-(etanosulfonil)-2-hidroxi-piridin-3-il]benceno-1-sulfonamida**

ABR-239768

30

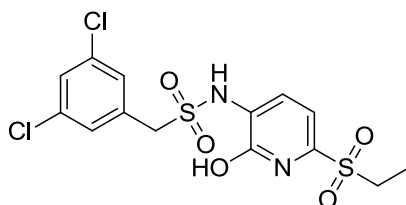


Se preparó a partir de cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo y 3-amino-6-etanosulfonil-2-metoxipiridina (1,0 mmol) usando los procedimientos A y B con un 74% de rendimiento total.

**Ejemplo 188****1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonil)-2-hidroxi-piridin-3-il]metanosulfonamida**

ABR-239774

40

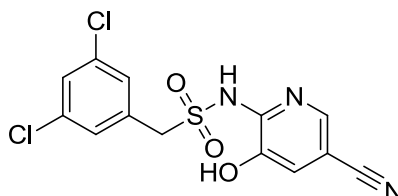


Se preparó a partir de cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonylo y 3-amino-6-etano-sulfonyl-2-metoxipiridina (1,0 mmol) usando los procedimientos A y B con un 81% de rendimiento total.

### Ejemplo 189

#### N-(5-ciano-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida

5 ABR-239401

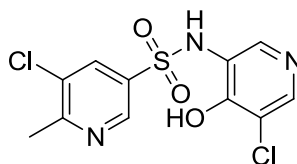


10 A una disolución de N-(5-ciano-3-metoxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-metanosulfonamida (180 mg, 0,48 mmoles) en DCM (25 mL) se agregó  $\text{BBr}_3$  1M en DCM (1,90 mL, 1,90 mmoles) en cuatro partes durante 5 hrs. La mezcla se paró por la adición de  $\text{NaHCO}_3$  saturado (20 mL) y se agregó más DCM (50 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite marrón el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (32 mg, 18%).

### Ejemplo 190

#### 5-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida

ABR-239630

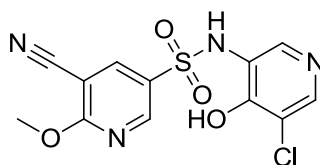


20  
25 A una disolución de 3-amino-4-hidroxi-5-cloropiridina (200 mg, 1,38 mmoles) en piridina (3 mL) a  $80^\circ\text{C}$  se agregó una disolución del cloruro de 5-cloro-6-metilpiridin-3-sulfonylo en DCM (3 mL) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hr a esta temperatura y después la piridina se evaporó. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo). La purificación adicional se logró suspendiendo con 1:1 MeOH/agua seguido por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido morado (28 mg, 6%).

### Ejemplo 191

#### N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-5-ciano-6-metoxipiridin-3-sulfonamida

ABR-239631

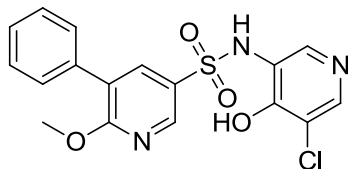


30  
35 Una disolución de 5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida (90 mg, 0,23 mmoles) en NMP (1 mL) se trató con cianuro de cobre(II) sólido (102 mg, 1,14 mmoles) y la mezcla se agitó a  $165^\circ\text{C}$  durante 3hrs. La mezcla de reacción enfriada después se dividió entre EtOAc (50 mL) y  $\text{NH}_3$  2M. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite marrón el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (9 mg, 11%).

**Ejemplo 192****N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxi-5-fenilpiridin-3-sulfonamida**

ABR-239629

5



10

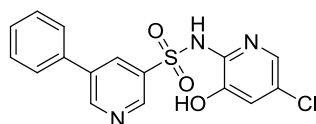
Un matraz cargado con 5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida (150 mg, 0,38 mmoles), ácido fenilborónico (56 mg, 0,46 mmoles), carbonato de cesio (495 mg, 1,52 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, DCM (31 mg, 0,04 mmoles), EtOH (5 mL) y agua (1 mL) se desgasificó con N<sub>2</sub> y después se sometió a reflujo durante 2 hrs. El EtOH se evaporó y después se agregaron agua (5 mL) y EtOAc (60 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido negro el cual se purificó por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo). La purificación adicional se logró suspendiendo en MeOH seguido por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (22 mg, 13%).

15

**Ejemplo 193****N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-5-fenilpiridin-3-sulfonamida**

ABR-239347

20

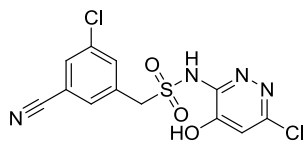


25

A una disolución agitada de N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-5-fenilpiridin-3-sulfonamida (150 mg, 0,40 mmoles) en DCM (6 mL) a -10°C se agregó BBr<sub>3</sub> (300 mg, 1,20 mmoles). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el producto crudo el cual se purificó por TLC preparativa (eluyente 10% de MeOH en DCM). La purificación adicional, por HPLC de fase inversa automatizada (método de pH bajo), dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (40 mg, 28%).

**Ejemplo 194****N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida**

30 ABR-239509

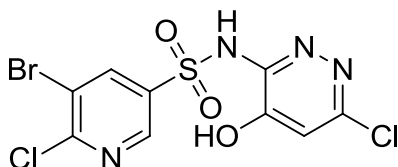


35

Se usó el procedimiento para preparar N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-metanosulfonamida excepto que cloruro de (3-cloro-5-cianofenil)metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de (3,4-difluorofenil)metanosulfonilo y 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina se sustituyó por 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina (3%).

**Ejemplo 195****5-bromo-6-cloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)piridin-3-sulfonamida**

40

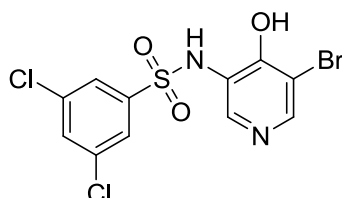




5 A una disolución de 5-bromo-6-cloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)piridin-3-sulfonamida (1,03 g, 2,49 mmoles) en DCM (150 mL) se agregó BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (15 mL, 15 mmoles) y la reacción se agitó durante 4 hrs. Se agregó BBr<sub>3</sub> puro (1 mL) y la mezcla se calentó hasta 45°C y se agitó durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con más DCM (100 mL) y agua, y después se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

**Ejemplo 196****N-(5-bromo-4-hidroxipiridin-3-il)-3,5-diclorobenceno1-sulfonamida**

10



15

A una suspensión agitada de 3-amino-5-bromopiridin-4-ol (500 mg, 2,65 mmoles) en piridina (15 mL) se agregó cloruro de 3,5-diclorobenceno1-sulfonilo (585 mg, 2,38 mmoles) en una parte. La reacción se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto crudo se trituró en el volumen mínimo de MeOH dando el producto deseado como un sólido rosa (733 mg, 77% de rendimiento).

Los datos de RMN y de espectro de masa para los Ejemplos de la invención se muestran en la Tabla 1,

**Tabla 1**

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
238823	1	5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida		(400 MHz, DMSO) δ 7,35 (dd, 2H) 8,54 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,74 (d, 1H).
238066	2	N-(4-hidroxipiridin-3-il)-bencenosulfonamida	250,9	(500 MHz, MeOD) δ 6,31 (d, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 8,01 (d, 1H).
238845	3	N-(4-hidroxipiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-benceno-1-sulfonamida	318,8	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 6,09 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,99 (d, 2H).
238846	4	N-(4-hidroxipiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida	334,8	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 6,10 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).
239202	5	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-fenil-metanosulfonamida	298,9	(500 MHz, MeOD) δ 4,59 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,84 (s, 1H)
239224	6	Sal formato de N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-sulfonamida	355,1	(250 MHz, MeOD) δ 2,07 (t, 4H), 3,53 (bs, 4H), 6,68 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,03 - 8,12 (m, 2H), 8,58 (d, 1H).
239225	7	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)piridin-3-sulfonamida	286,0	(500 MHz, MeOD) δ 7,10 (d 1H), 7,58 - 7,61 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,45 (dt, 1H), 8,74 (dd, 1H), 9,17 (d, 1H).

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239226	8	6-cloro-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-piridin-3-sulfonamida	320,0	(500 MHz, MeOD) δ 7,11 (d 1H), 7,57 – 7,68 (m, 2H), 8,36 – 8,45 (m, 2H), 8,97 (d, 1H).
239247	9	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(3,5-dicloro-fenil)metanosulfonamida	366,6	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,28 (s, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,20 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,24 (m, 1H).
239248	10	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-6-[(propan-2-il)amino]piridin-3-sulfonamida	343,0	(500 MHz, MeOD) δ 1,22 (d, 6H), 3,99 – 4,16 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H).
239249	11	5-bromo-6-cloro-N-[3-hidroxi-5-(propan-2-il)-piridin-2-il]piridin-3-sulfonamida	405,5	(500 MHz, MeOD) δ 1,23 (d, 6H), 2,82 (h, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,86 (d, 1H).
239254	12	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(3-ciano-fenil)metanosulfonamida	324,0	(500 MHz, MeOD) δ 4,93 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).
239269	13	(+/-)-5-bromo-6-cloro-N-[3-hidroxi-5-(1-hidroxi-propan-2-il)piridin-2-il]-piridin-3-sulfonamida	421,6	(500 MHz, MeOD) δ 1,22 (d, 3H), 2,78 (h, 1H), 3,53 – 3,68 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,86 (d, 1H).
239270	14	5-bromo-6-cloro-N-(3-hidroxipiridin-2-il)-piridin-3-sulfonamida	363,9	(500 MHz, MeOD) δ 6,83 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,88 (d, 1H).
239271	15	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)metanosulfonamida	366,8	(500 MHz, MeOD) δ 5,05 (s, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,35 (dd 1H), 7,48 – 7,56 (m, 2H), 7,82 (s, 1H).
239272	16	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(4-ciano-fenil)metanosulfonamida	323,8	(500 MHz, MeOD) δ 4,96 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,80 – 7,88 (m, 1H).
239290	17	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-piridin-3-ilmetanosulfonamida	300,0	(500 MHz, MeOD) δ 4,92 (s, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,51 (m, 2H).
239291	18	5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-sulfonamida	432,8	(500 MHz, MeOD) δ 1,89 – 2,04 (m, 4H), 3,72 – 3,89 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,57 (d, 1H).
239314	19	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(3,5-difluoro-fenil)metanosulfonamida	334,8	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,95 (s, 2H), 6,90 – 7,12 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).
239315	20	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(2,5-dicloro-tiofen-3-il)metan-sulfonamida		(500 MHz, MeOD) δ 4,84 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,81 (s, 1H).

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239316	21	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(3,4-dicloro-fenil)metanosulfonamida	366,8	(500 MHz, MeOD) δ 7,18 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,86 (s, 1H).
239317	22	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)metanosulfonamida	350,8	(500 MHz, MeOD) δ 4,86 (s, 2H), 7,12 (1H), 7,17 – 7,35 (m, 3H), 7,85 (d, 1H).
239318	23	1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-hidroxi-piridin-3-il)-metanosulfonamida	332,7	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,64 (s, 2H), 6,47 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H).
239321	24	1-(3,5-diclorofenil)-N-(4-hidroxi-piridin-3-il)-metanosulfonamida	332,7	(500 MHz, MeOD) δ 4,52 (s, 2H), 6,48 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H).
239331	25	3,5-dicloro-N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-benceno-1-sulfonamida	352,8	(500 MHz, MeOD) δ 7,13 (d, 1H), 7,65 – 7,67 (m, 1H), 7,69 – 7,73 (m, 1H), 7,95 – 8,01 (m, 2H).
239332	26	3,4-dicloro-N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-benceno-1-sulfonamida	352,8	(500 MHz, MeOD) δ 7,12 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H).
239333	27	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(3-cloro-fenil)metanosulfonamida	332,8	(500 MHz, MeOD) δ 7,18 (d, 1H), 7,28 – 7,38 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).
239334	28	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(4-cloro-fenil)metanosulfonamida	332,8	(500 MHz, MeOD) δ 7,17 (d, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,84 (s, 1H).
239335	29	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(2-cloro-fenil)metanosulfonamida	332,8	(500 MHz, MeOD) δ 5,07 (s, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H).
239336	30	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(2,5-dicloro-fenil)metanosulfonamida	366,8	(500 MHz, MeOD) δ 5,04 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,81 (d, 1H),
239337	31	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(3,4-difluoro-fenil)metanosulfonamida	334,9	(500 MHz, MeOD) δ 7,18 (dd, 2H), 7,20 – 7,27 (m, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,86 (s, 1H).
239338	32	1-(3,5-diclorofenil)-N-(3-hidroxi-5-metanosulfonil-piridin-2-il)metanosulfonamida	410,8	(500 MHz, MeOD) δ 3,17 (s, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).
239514	33	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(3-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida	357,5	(500 MHz, MeOD) δ 4,92 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,85 (s, 1H).
239520	34	3-cloro-5-[[[5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-sulfamoil]metil]benzamida	276,0	(500 MHz, MeOD) δ 4,91 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,87 (d, 1H).

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239359	35	1-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)metanosulfonamida	351,3	(400 MHz, DMSO) δ 4,89 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,43 – 7,50 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 10,35 (s, 2H).
239372	36	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	367,7	(500 MHz, MeOD) δ 4,78 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,47 (m, 1H).
239373	37	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(2,3-diclorofenil)metanosulfonamida	366,8	(500 MHz, MeOD) δ 5,13 (s, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,81 (s, 1H).
239374	38	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(2,6-diclorofenil)metanosulfonamida	366,8	(250 MHz, MeOD) δ 5,27 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,27 – 7,47 (m, 3H), 7,77 (d, 1H).
239405	39a	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)etano-1-sulfonamida, enantiómero 1	380,8	(500 MHz, Metanol-d4) δ 1,78 (d, 3H), 5,16 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,36 – 7,50 (m, 3H), 7,80 (s, 1H).
239406	39b	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)etano-1-sulfonamida, enantiómero 2	380,8	(500 MHz, MeOD) δ 1,78 (d, 3H), 5,17 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,34 – 7,45 (m, 3H), 7,80 (s, 1H).
239183	40	5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-piridin-3-sulfonamida	364,3	(400 MHz, DMSO) δ 7,16 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).
239239	41	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida	354,1	(400 MHz, DMSO) δ 7,19 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 9,26 (d, 1H), 10,91 (s, 2H).
239262	42	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida	369,1	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,16 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,85 (d, 1H)
239049	43	N-(5-bromo-3-hidroxi-piridin-2-il)benceno-sulfonamida	329,1	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,25 (s, 1H), 7,48 (t, 3H), 7,56 (t, 1H), 7,86-7,93 (m, 2H)
239050	44	N-(5-bromo-3-hidroxi-piridin-2-il)-2,5-diclorotiofen-3-sulfonamida	403,2	(400 MHz, DMSO) δ 7,29 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 10,76 (s, 2H)
239275	45	N-(5-bromo-3-hidroxi-piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida	413,0	(400 MHz, DMSO) δ 7,24 (d, 1H), 7,61 – 7,66 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,95-8,00 (m, 1H), 10,61 (s, 2H)
239304	46	5-bromo-N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-6-cloropiridin-3-sulfonamida	441,9	(400 MHz, DMSO) δ 7,30 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 10,85 (s, 2H)

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239327	47	N-(5-bromo-3-hidroxi-piridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida	398,1	(400 MHz, DMSO) δ 7,26 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,84 (s, 2H).
239345	48	5-bromo-N-(5-bromo-3-hidroxi-piridin-2-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida	438,0	(400 MHz, DMSO) δ 3,99 (d, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), δ 8,65 (d, 1H).
239238	49	N-(3-hidroxi-piridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida	320,1	(400 MHz, DMSO) δ 6,86 (bs, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,52 (bs, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 12,69 (s, 1H)
239215	50	6-(2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamido)-5-hidroxi-piridin-3-carboxilato de metilo	383,1	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,92 (s, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 12,22 (s, 1H)
239216	51	6-bencenosulfonamido-5-hidroxi-piridin-3-carboxilato de metilo	309,2	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,90 (d, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,47 – 7,60 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 7,93 – 7,96 (m, 2H), 12,042 – 12,52 (m, 1H)
238979	52	4-bromo-3-fluoro-N-(4-hidroxi-piridin-3-il)-benceno-1-sulfonamida	347,2	(400 MHz, DMSO) δ 6,10 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 11,42 (s, 1H).
239323	53	N-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida	369,3	(400 MHz, DMSO) δ 7,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,92 – 7,87 (m, 1H), 10,16 (s, 1H), 12,21 (s, 1H)
239324	54	N-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida	354,1	(400 MHz, DMSO) δ 7,05 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 11,33 (s, 1H)
239326	55	5-bromo-N-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida	394,2	(400 MHz, DMSO) δ 3,99 (s, 3H), 7,38 (2xs, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 10,04 (bs, 1H), 12,23 (bs, 1H).
238857	56	2,5-dicloro-N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-tiofen-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 7,29 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 10,8 (bs, 1H), 10,9 (bs, 1H).
238733	57	N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida		(500 MHz, MeOD) δ 7,93 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 9,04 (d, 1H).
238734	58	5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)piridin-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 7,90 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 10,2 (bs, 1H), 12,1 (bs, 1H).

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
238901	59	5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 3,99 (s, 3H), 7,87 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,8 (bs, 1H), 12,1 (bs, 1H).
239044	60	5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-piridin-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 7,90 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,41 (t, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 12,1 (bs, 1H).
238580	61	5-bromo-6-cloro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)-piridin-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 6,16 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,68 (d, 1H).
238868	62	5-bromo-N-(4-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 3,98 (s, 3H), 6,12 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 11,5 (bs, 1H).
238581	63	2,5-dicloro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)-tiofen-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 6,20 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 11,6 (bs, 1H).
238582	64	N-(4-hidroxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 6,34 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 9,07 (bs, 1H).
238615	65	3,4-difluoro-N-(4-hidroxi-piridin-3-il)benceno-1-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 6,13 (d, 1H), 7,57-7,68 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,89-7,96 (m, 1H).
239168	66	3,4-dicloro-N-(4-hidroxi-piridin-3-il)benceno-1-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 6,13 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 8,04 (d, 1H).
238612	67	N-(2-hidroxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 6,17 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,2 (bs, 1H), 11,8 (bs, 1H).
238610	68	5-bromo-6-cloro-N-(2-hidroxipiridin-3-il)-piridin-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 6,21 (t, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 10,1 (bs, 1H), 12,0 (bs, 1H).
238611	69	2,5-dicloro-N-(2-hidroxi-piridin-3-il)tiofen-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 6,20 (t, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 9,8 (bs, 1H), 12,0 (bs, 1H).
239286	70	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 4,55 (s, 2H), 6,87 (bs, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,02 (bs, 1H), 9,30 (bs, 1H), 11,90 (bs, 1H).
238942	71	5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida		(500 MHz, MeOD) δ 4,07 (s, 3H), 7,11 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,74 (d, 1H).

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239281	72	3,4-dicloro-N-(3-hidroxipiridin-4-il)benceno-1-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 7,23 (d, 1H), 7,75-7,85 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 13,0 (bs, 1H).
239167	73	2,5-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)tiofen-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 6,80 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 10,24 (bs, 1H), 11,80 (bs, 1H).
239129	74	2,5-dicloro-N-(5-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)tiofen-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 7,37 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 10,25 (bs, 1H), 12,30 (bs, 1H).
239417	75	N-(5-bromo-3-hidroxi-pirazin-2-il)-3,4-diclorofenilmetanosulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 4,85 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70-7,90 (bs, 1H), 10,60 (bs, 1H), 13,30 (bs, 1H).
239462	76	N-(5-bromo-3-hidroxipirazin-2-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida	335,8	(500 MHz, MeOD) δ 4,77 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,23 – 7,31 (m, 1H), 7,32 – 7,39 (m, 1H).
239468	77	1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-hidroxi-5-(propan-2-sulfonil)piridin-2-il]metanosulfonamida	439,2	(500 MHz, MeOD) δ 1,30 (d, 6H), 3,34 (m, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,43 (s, 2H), 8,26 (s, 1H),
239604	78	N-(5-cloro-3-hidroxi-pirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	367,8	(500 MHz, DMSO) δ 4,87 (s, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (s, 1H).
239614	79	5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-fenoxipiridin-3-sulfonamida	456,0	(500 MHz, MeOD) δ 7,13 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,41 (d, 1H).
239618	80	N-(5-bromo-3-hidroxi-pirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	411,8	(250 MHz, DMSO) δ 4,83 (s, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,63 (s, 1H).
239494	81	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(2,4-diclorofenil)metanosulfonamida	367,8	(500 MHz, MeOD) δ 4,96 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,52 – 7,60 (m, 2H).
239498	82	1-(3,5-diclorofenil)-N-(4-hidroxi-6-yodopiridazin-3-il)metanosulfonamida	-458,1	(400 MHz, MeOD) δ 4,78 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,61 (t, 1H).
239497	83	N-(6-bromo-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	412,1	(400 MHz, MeOD) δ 4,63 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,33 (t, 1H).
239570	84	3-bromo-N-(5-bromo-4-hidroxipiridin-3-il)-4-metoxibenceno-1-sulfonamida	436,8	(500 MHz, DMSO) δ 3,91 (s, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,10 (s, 1H).
239571	85	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida	358,9	(500 MHz, DMSO) δ 4,96 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H).

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239593	86	N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-6-fenoxi-piridin-3-sulfonamida	377,9	(500 MHz, DMSO) δ 7,17 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H).
239522	87	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	366,9 365,9	(500 MHz, MeOD) δ 4,50 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,40 (s, 3H), 8,02 (s, 1H).
239676	88	1-(3-clorofenil)-N-[5-(etanosulfonil)-3-hidroxi-pirazin-2-il]metanosulfonamida	391,8	(500 MHz, MeOD) δ 1,26 (t, 3H), 3,26 – 3,30 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,26 – 7,38 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).
239610	89	3,5-dicloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-benceno-1-sulfonamida	352,9 351,9	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7,69 – 7,83 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).
239486	90	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(2-clorofenil)metanosulfonamida	333,8	(500 MHz, MeOD) δ 4,99 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,31 – 7,41 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H).
239567	91	5-bromo-N-(5-bromo-4-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida	437,8	(500 MHz, MeOD) δ 4,04 (s, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,46 (d, 1H).
239637	92	N-(6-bromo-5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	444,7	(500 MHz, MeOD) δ 7,29 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,46 (s, 1H).
239654	93	1-(2-clorofenil)-N-(4-hidroxi-6-metanosulfonil-piridazin-3-il)metanosulfonamida	377,8	(500 MHz, MeOD) δ 3,28 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,25 – 7,39 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).
239532	94	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)metanosulfonamida	351,8	(250 MHz, MeOD) δ 4,78 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18 – 7,31 (m, 2H).
239477	95	3,5-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-benceno-1-sulfonamida	353,6	(500 MHz, MeOD) δ 6,48 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,03 (s, 2H).
239485	96	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida	333,8	(500 MHz, MeOD) δ 4,78 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,29 – 7,41 (m, 3H), 7,43 (s, 1H).
239565	97	N-(5-bromo-4-hidroxi-piridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 4,61 (s, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 11,99 (s, 1H).
239605	98	3-[(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)sulfamoil]-N,N-dietilbenzamida	384,1	(500 MHz, DMSO) δ 0,96 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 3,07 (s, 4H), 7,59 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 11,96 (s, 1H).



Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239635	99	1-(3,4-difluorofenil)-N-(4-hidroxi-6-metanosulfonil-piridazin-3-il)metanosulfonamida	379,9	(500 MHz, DMSO) δ 3,23 (s, 3H), 4,78 (d, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,32 – 7,51 (m, 2H).
239591	100	3-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonamida	332,9	(500 MHz, DMSO) δ 2,38 (s, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,04 (d, 1H).
239612	101	5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-(propan-2-iloxi)piridin-3-sulfonamida	422,0	(500 MHz, MeOD) δ 1,36 (d, 6H), 5,38 (hept, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (d, 1H).
239607	102	3-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida	402,8	(500 MHz, DMSO) δ 7,74 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).
239613	103	N-(5-ciano-3-hidroxi-pirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	358,8	(250 MHz, DMSO, 368K) δ 4,77 (s, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,70 (s, 1H).
239512	104	1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-hidroxi-6-(propan-1-sulfonil)piridazin-3-il]metanosulfonamida	-438,4	(400 MHz, MeOD) δ 1,04 (t, 3H), 1,74 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,43 (s, 2H).
239413	105	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)metanosulfonamida	-357,3	(400 MHz, MeOD) δ 3,61 (s, 6H), 4,67 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,38 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H).
239428	106	5-cloro-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida	363,1	(400 MHz, DMSO) δ 3,11 (s, 6H), 7,15 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 10,22 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).
239553	107	N-(2-cloro-4-hidroxi-pirimidin-5-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	367,8	(500 MHz, DMSO) δ 4,08 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).
239467	108	1-(3,5-diclorofenil)-N-[5-(etanosulfonil)-3-hidroxi-piridin-2-il]metanosulfonamida	-423,3	(400 MHz, MeOD) δ 8,22 (s, 1H), 1,17 (t, 3H), 3,14 (q, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,36 (s, 1H).
239478	109	3,4-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)benceno-1-sulfonamida	353,7	(500 MHz, MeOD) δ 6,46 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H).
239568	110	N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	367,0	(500 MHz, DMSO-d6) δ 4,61 (s, 3H), 7,52 (d, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 12,02 (s, 1H).
239524	111	1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonil)-4-hidroxi-piridazin-3-il]metanosulfonamida	426,2	(400 MHz, DMSO) δ 1,16 (t, 3H), 3,37 (q, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,11 (s, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,57 (m, 1H).

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239619	112	1-(3,5-diclorofenil)-N-(3-hidroxi-5-metanosulfonil-pirazin-2-il)metanosulfonamida	412,0	(250 MHz, DMSO, 368K) δ 3,22 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).
239491	113	2,5-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)tiofen-3-sulfonamida	360,1	(400 MHz, DMSO) δ 7,33 (s, 1H), 6,50 (s, 1H).
239502	114	5-bromo-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida	395,3	(500 MHz, DMSO) δ 4,03 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,70 (d, 1H).
239461	115	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(2,3-diclorofenil)metanosulfonamida	367,7	(500 MHz, MeOD) δ 5,05 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,29 – 7,36 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).
239501	116	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida	-368,3	(400 MHz, DMSO) δ 6,52 (d, 1H), 7,73 (dd, Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,97 (d, 1H).
239600	117	6-(azetidín-1-il)-5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida	418,9	(500 MHz, DMSO) δ 2,20 – 2,34 (m, 2H), 4,31 (t, 4H), 7,84 (s, 1H), 8,00 – 8,15 (m, 2H), 8,31 (s, 1H).
239525	118	1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-hidroxi-6-(propan-2-sulfonil)piridazin-3-il]metanosulfonamida	440,4	(400 MHz, MeOD) δ 1,31 (d, 6H), 3,55-3,60 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,47 (s, 2H).
239611	119	5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-etoxipiridin-3-sulfonamida	407,9	(500 MHz, MeOD) δ 1,39 (t, 3H), 4,46 (q, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,41 (d, 1H).
239411	120	5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida	407,1	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,16 (d, 6H), 7,16 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).
239628	121	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-3-ciano-benceno-1-sulfonamida	310,8	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 6,53 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).
239554	122	3-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-4-metoxi-benceno-1-sulfonamida	349,0	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,91 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,79 – 7,84 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,03 (m, 1H).
239555	123	3-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-4-metoxibenceno-1-sulfonamida	392,9	(500 MHz, DMSO) δ 3,91 (s, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,04 (s, 1H).
239457	124	1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-hidroxi-5-(propan-1-sulfonil)piridin-2-il]metanosulfonamida	439,1	(400 MHz, DMSO) δ 0,90 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 3,22 – 3,27 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,17 (s, 1H).

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239449	125	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida	367,7	(500 MHz, MeOD) δ 4,78 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,57 (s, 1H).
239450	126	1-(3,5-diclorofenil)-N-(4-hidroxi-6-metanosulfonilpiridazin-3-il)metanosulfonamida	412,2	(400 MHz, MeOD) δ 3,20 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,48 (s, 2H),
239465	127	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-1-(5-ciano-tiofen-3-il)metanosulfonamida	330,2	(400 MHz, MeOD) δ 4,91 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,76 – 7,84 (m, 2H).
239574	128	5-bromo-6-cloro-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]piridin-3-sulfonamida	431,9	(500 MHz, MeOD) δ , 6,91 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,54 (d, 1H)
239592	129	5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-(piperidin-1-il)piridin-3-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 1,61 (s, 6H), 7,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,43 (d, 1H).
239641	130	N-(5-cloro-6-ciano-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	392,0	(500 MHz, MeOD) δ 4,87 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,47 (t, 1H).
239466	131	N-[5-(ciclopentanosulfonil)-3-hidroxipiridin-2-il]-1-(3,5-diclorofenil)-metanosulfonamida	465,3	(400 MHz, DMSO) δ 1,59 (m, 4H), 1,84 (d, 4H), 3,79 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,27 (s, 1H).
239589	132	N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6-metilpiridin-3-sulfonamida	333,9	(500 MHz, MeOD) δ 2,60 (s, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,78 (d, 1H).
239576	133	1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]metanosulfonamida	400,9	(500 MHz, MeOD) δ 4,55 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 8,36 (s, 1H).
239671	134	N-(5-cloro-3-hidroxi-6-metanosulfonilpiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-metanosulfonamida	444,8	(500 MHz, MeOD) δ 3,31 (bs, 3H), 4,93 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,40 (s, 1H).
239573	135	1-(3,4-diclorofenil)-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]metanosulfonamida	400,8	(500 MHz, MeOD) δ 4,54 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,32 (s, 1H).
239481	136	N-(5-cloro-3-hidroxi-piridin-2-il)-6-(dimetil-amino)-5-metanosulfonil-piridin-3-sulfonamida	407,2	(400 MHz, DMSO) δ 3,22 (s, 6H), 3,44 (s, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,79 (d, 1H).
239575	137	5-bromo-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6-metoxipiridin-3-sulfonamida	427,9	(500 MHz, MeOD) δ 3,93 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,38 (s, 1H)
239566	138	N-(5-ciano-4-hidroxi-piridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	358,0	(500 MHz, DMSO-d6) δ 4,64 (s, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,10 (s, 1H).

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239531	139	1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-hidroxi-6-(3-hidroxi-propanosulfonil)piridazin-3-il]metanosulfonamida	456,3	(400 MHz, MeOD) δ 1,85-1,951 (m, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,39 (s, 2H).
239499	140	N-[6-(ciclopentanosulfonil)-4-hidroxipiridazin-3-il]-1-(3,5-diclorofenil)-metanosulfonamida	466,2	400 MHz, MeOD) δ 1,70 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 3,91 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,49 (s, 2H).
239717	141	(+/-)-N-(5-bromo-3-hidroxi-pirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetano-1-sulfonamida	479,8	(500 MHz, MeOD) δ 5,93 – 6,06 (m, 1H), 7,50 – 7,65 (m, 4H).
239694	142	3-[(5-bromo-3-hidroxi-pirazin-2-il)sulfamoil]-N,N-dietilbenzamida	428,9	(500 MHz, MeOD) δ 2,65 (t, 3H), 2,83 (t, 3H), 4,81 (d, 2H), 5,13 (d, 2H), 8,81 (s, 1H), 9,17 - 9,25 (m, 2H), 9,59 - 9,63 (m, 1H), 9,70 (m, 1H).
239721	143	N-(2-cloro-5-hidroxi-pirimidin-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 4,90 (s, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).
239720	144	3,4-dicloro-N-(2-cloro-5-hidroxipirimidin-4-il)bencono-1-sulfonamida	353,7	(500 MHz, DMSO) δ 7,99 – 7,82 (m, 3H), 8,23 (d, 1H).
239735	145	3,5-dicloro-N-(2-cloro-5-hidroxipirimidin-4-il)bencono-1-sulfonamida	353,6	(500 MHz, DMSO) δ 7,91 (s, 1H), 7,97 (s, 3H).
239737	146	3-[(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)sulfamoil]-N,N-dietilbenzamida	384,9	(500 MHz, DMSO) δ 0,99 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 6,53 (s, 1H), 7,61 - 7,71 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,01 (m, 1H).
239722	147	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(4-ciano-fenil)metanosulfonamida	325,0	(500 MHz, DMSO) δ 4,88 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,83 (d, 2H).
239742	148	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(5-ciano-2-fluorofenil)metanosulfonamida	342,9	(500 MHz, DMSO) δ 4,88 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,90 - 8,02 (m, 2H).
239743	149	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(3-ciano-5-fluorofenil)metanosulfonamida	342,9	(500 MHz, DMSO) δ 4,87 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,82 - 7,96 (m, 1H).
239744	150	1-(2-cloro-5-cianofenil)-N-(2-cloro-5-hidroxipirimidin-4-il)metanosulfonamida	358,9	(250 MHz, DMSO) δ 5,09 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,94 - 8,00 (m, 2H).
239745	151	2-cloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-4-cianobenceno-1-sulfonamida	344,9	(250 MHz, DMSO) δ 6,62 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,24 (s, 1H).
239748	152	3-cloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-4-fluorobenceno-1-sulfonamida	337,8	(250 MHz, DMSO) δ 6,52 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,92 - 8,01 (m, 1H), 8,15 (dd, 1H).

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239750	153	3,5-dicloro-N-(5-ciano-4-hidroxipiridin-3-il)-benceno-1-sulfonamida	343,8	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,37 (s, 1H).
239754	154	3-cloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-5-fluorobenceno-1-sulfonamida	337,9	(500 MHz, DMSO) δ 6,58 (s, 1H), 7,73 – 7,79 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,85 (s, 1H).
239755	155	3,5-dicloro-N-(4-hidroxi-6-metanosulfonilpiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida	396,9	(500 MHz, MeOD-d4) δ 3,17 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,53 (s, 1H).
239756	156	3,5-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-benceno-1-sulfonamida	352,8	(500 MHz, MeOD-d4) δ 6,70 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,12 (s, 1H).
239760	157	1-(3,5-diclorofenil)-N-[5-hidroxi-2-(trifluorometil)-pirimidin-4-il]metanosulfonamida	402,0	(250 MHz, DMSO) δ 4,97 (s, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,65 (t, 1H), 8,24 (s, 1H).
239761	158	3-cloro-5-fluoro-N-[5-hidroxi-2-(trifluorometil)-pirimidin-4-il]benceno-1-sulfonamida	372,0	(250 MHz, DMSO) δ 7,72 – 7,85 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).
239762	159	3,5-dicloro-N-(3-hidroxi-5-metanosulfonilpirazin-2-il)benceno-1-sulfonamida	397,8	(500 MHz, MeOD-d4) δ 3,14 (s, 3H), 7,69 - 7,87 (m, 2H), 8,04 (d, 2H).
239763	160	3-cloro-4-[(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-sulfamoil]-N,N-dietilbenzamida	418,9	(500 MHz, MeOD) δ 1,15 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 3,27 (q, 2H), 3,57 (q, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,32 (d, 1H).
239769	161	3-cloro-5-[(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-sulfamoil]metil)-N,N-dietilbenzamida	433,3	(500 MHz, MeOD) δ 1,09 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 3,24 (d, 2H), 3,53 (d, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,51 (t, 1H).
239771	162	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-3-ciano-5-fluorobenceno-1-sulfonamida	328,8	(500 MHz, DMSO) δ 6,59 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,22 (bs, 2H).
239772	163	3-cloro-5-fluoro-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)-piridazin-3-il]benceno-1-sulfonamida	371,9	(500 MHz, DMSO) δ 6,95 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,87 (s, 1H).
239773	164	1-(3,4-diclorofenil)-N-[5-hidroxi-2-(trifluorometil)-pirimidin-4-il]metanosulfonamida	401,8	(250 MHz, DMSO) δ 4,95 (s, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,21 (s, 1H).
239775	165	N-(6-cloro-4-hidroxi-piridazin-3-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)-metanosulfonamida	373,6	(500 MHz, DMSO) δ 4,75 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,08 (s, 1H).
239776	166	3,5-dicloro-N-(4-hidroxi-6-metanosulfonilpiridazin-3-il)benceno-1-sulfonamida	398,0	(500 MHz, DMSO) δ 3,17 (s, 3H), 5,74 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,82 (d, 2H).

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239434	167	1-(3,5-diclorofenil)-N-(3-hidroxipiridin-4-il)-metanosulfonamida		(500 MHz, DMSO-d6) δ 4,31 (2, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,73 (bd, 1H), 7,77 (bs, 1H), 12,7 (bs, 1H).
239564	168	ácido 6-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonamido)-5-hidroxi-piridin-3-carboxílico		(500 MHz, DMSO-d6+TFA) δ 7,44 (s, 1 H), 7,50 (d, 1H), 8,07 (s, 1H).
239757	169	N-(2-cloro-3-hidroxi-piridin-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida		(500 MHz, DMSO-d6) δ 4,73 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 9,8 (bs, 1H), 10,1 (bs, 1H).
239766	170	3,5-dicloro-N-(2-cloro-3-hidroxipiridin-4-il)-benceno-1-sulfonamida		(500 MHz, DMSO-d6) δ 7,26 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,00 (t, 1H), 10,3 (bs, 2H).
239447	171	N-(3-hidroxipiridin-2-il)-3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonamida	-317	(500 MHz, DMSO) δ 6,82 (bs, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,52 (bs, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,33 (s, 1H)
239560	172	N-(5-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida	-365	(500 MHz, DMSO) δ 4,75 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 9,10 (bs, 1H), 12,25 (bs, 1H)
239562	173	N-(5,6-dicloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	-399	(500 MHz, DMSO) δ 4,62 (s, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 9,66 (bs, 1H), 12,70 (bs, 1H)
239580	174	N-(6-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida	-365	(500 MHz, DMSO) δ 4,60 (s, 2H), 6,80 (bs, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 9,30 (bs, 1H), 12,50 (bs, 1H)
239581	175	N-(6-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 4,60 (s, 2H), 6,78 (bs, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 9,30 (s, 1H), 12,50 (bs, 1H)
239583	176	5-bromo-N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida	-392	(500 MHz, DMSO) δ 4,00 (s, 3H), 6,86 (bs, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 10,02 (bs, 1H), 12,13 (bs, 1H)
239653	177	N-(5,6-dibromo-3-hidroxi-pirazin-2-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida	-488	(500 MHz, DMSO) δ 4,84 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,64 (d, 1H)
239672	178	N-(6-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 4,68 (s, 2H), 6,74 (bs, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 9,30 (bs, 1H), 12,50 (bs, 1H)

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239673	179	N-(6-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-4-propil-benceno-1-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 0,90 (t, 3H), 1,61 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 6,82 (bs, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 9,69 (bs, 1H), 12,11 (bs, 1H)
239674	180	3,4-dicloro-N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-benceno-1-sulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 6,85 (bs, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 10,15 (bs, 1H), 12,20 (bs, 1H)
239718	181	N-(6-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)metanosulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 4,68 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,48 (bs, 1H), 12,24 (bs, 1H)
239724	182	N-(6-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida	364	(500 MHz, DMSO) δ 3,98 (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 6,83 (bs, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,35 (bs, 1H), 12,57 (bs, 1H)
239726	183	N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)metanosulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 4,67 (s, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,20 (bs, 1H), 12,10 (bs, 1H)
239740	184	N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 3,97 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,18 (d, 1H)
239741	185	N-(6-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-1-[5-cloro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il] metanosulfonamida		(500 MHz, DMSO) δ 1,90 (m, 4H), 3,60 (t, 4H), 4,45 (s, 2H), 6,82 (bs, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 9,21 (bs, 1H), 12,46 (bs, 1H)
239758	186	N-(6-cloro-2-hidroxi-piridin-3-il)-1-[3-cloro-5-(etilsulfanil)fenil]metanosulfonamida	393	(500 MHz, DMSO) δ 1,27 (t, 3H), 3,00 (q, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,79 (señal ancha, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 9,30 (bs, 1H), 12,50 (bs, 1H).
239768	187	3,5-dicloro-N-[6-(etanosulfonil)-2-hidroxipiridin-3-il]benceno-1-sulfonamida	411	(500 MHz, DMSO) δ 1,13 (t, 3H), 3,35 (m, 2H), 7,53 (bs, 1H), 7,83 (bs, 1H), 7,92 (bs, 2H), 8,04 (t, 1H), 10,54 (bs, 1H), 12,83 (bs, 1H)
239774	188	1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonil)-2-hidroxipiridin-3-il]metanosulfonamida	425	(500 MHz, DMSO) δ 1,16 (t, 3H), 3,35 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 7,44 (bs, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,76 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 12,88 (bs, 1H)
239401	189	N-(5-ciano-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	357,8,	(500 MHz, MeOD) δ 4,89 (s, 2H). 7,27 - 7,38 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 8,18 (s, 1H).

Ref. ABR	Ej.	Nombre químico	M±H <sup>+</sup> (m/z)	<sup>1</sup> H RMN
239630	190	5-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida	333,9	(500 MHz, DMSO) δ 2,61 (s, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,69 (s, 1H).
239631	191	N-(5-cloro-4-hidroxi-piridin-3-il)-5-ciano-6-metoxipiridin-3-sulfonamida	340,9	(500 MHz, MeOD) δ 4,13 (s, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,70 (d, 1H).
239629	192	N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxi-5-fenilpiridin-3-sulfonamida	391,9	(500 MHz, DMSO) δ 3,94 (s, 3H), 7,41 – 7,51 (m, 3H), 7,56 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,03 – 8,11 (m, 2H), 8,50 (s, 1H).
239347	193	N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-5-fenil-piridin-3-sulfonamida	362,1	(400 MHz, DMSO) δ 7,14 (d, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,77 (dd, 2H), 8,55 (t, 1H), 9,05 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,66 (s, 2H).
239509	194	N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida	358,9	(500 MHz, MeOD) δ 4,84 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (s, 1H)
	195	5-bromo-6-cloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)piridin-3-sulfonamida	398,7	
	196	N-(5-bromo-4-hidroxipiridin-3-il)-3,5-diclorobenceno-1-sulfonamida		250 MHz, DMSO-d6) δ 7,78 (s, 2H), 7,81 – 7,88 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,06 – 8,22 (m, 1H)

## Ensayos Biológicos

### Reactivos biológicos preparados y purificados para ensayos relacionados con SA100A9

#### S100A9 humano recombinante de tipo salvaje

- 5 *Cultivación:* Se realizó la expresión de rhS100A9 ts por cultivaciones en matraz agitado del banco de células de trabajo BL21(DE3)/pET1120 (pLR757) con inducción con 0,5 mM de IPTG. Los sedimentos celulares se congelaron.

- 10 *Purificación de cuerpos de inclusión:* Los sedimentos de *E. coli* se descongelaron a TA con 150 mL de tampón de Lisis (50 mM de Tris/HCl, 1 mM de EDTA, 25% de Sacarosa, pH 8,0) y se sonicaron 3 x 15 s bajo hielo en un vaso de precipitado. Posteriormente, se agregaron 10 µL de 1 M de MgCl<sub>2</sub> (10 mM de conc. final)/mL de disolución de sedimento, 1 µL de 1 M de MnCl<sub>2</sub> (1 mM de conc. final)/mL de disolución de sedimento y 1 µL de 10 mg/mL de ADNasa I (10 µg/mL de conc. final)/mL de disolución de sedimento. Después de 30 min de incubación en TA, se agregó un tampón detergente (20 mM de Tris/HCl, pH 7.5, 2 mM de EDTA, 1% de Nonidet P-40) con inhibidor de proteasa (Complete Mini Protease Inhibitors, Roche), se agregaron 1-2 tabletas/25 mL en una relación en volumen de 1:1. La disolución se centrifugó a 14.000 x g, 5°C, durante 20 min. El sedimento se resuspendió con 90 mL de 0,5 % de Tritón X-100, 1 mM de EDTA por sonicación 3 x 15 s y se sedimentó por centrifugación nuevamente. Este procedimiento de lavado y sonicación se repitió 5 veces adicionales.

- 15 *Resuspensión y plegado:* Se usó agua Milli-Q en todas las disoluciones y etapas de diálisis. El sedimento final se resuspendió en 100 mL de 8 M de urea, 40 mM de DTT en 500 mM de tampón NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 1,8. Cuando la disolución estuvo clara, se centrifugó a 20.000 x g, 5°C durante 25 min. El sobrenadante que contenía los cuerpos de inclusión resuspendidos se ajustó a pH 2 con el tampón fosfato 500 mM, pH 1,8.

- 20 La primera diálisis del sobrenadante fue contra 5 L de 50 mM de tampón NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,5 mM de DTT, pH 2 durante 6 h. La segunda diálisis contra 5 L de 10 mM de tampón Na-acetato, 150 mM de NaCl, 1,5 mM de DTT, pH 4 durante 15 h. La tercera diálisis contra 5 L de 10 mM de tampón Na-acetato, 150 mM de NaCl, 1,5 mM de DTT, pH 4 durante 8 h. La cuarta diálisis contra 5 L de 20 mM de Tris/HCl, 150 mM de NaCl, 1,5 mM de DTT, pH 7,2 durante 16 h. La quinta diálisis contra 5 L de 20 mM de Tris/HCl, 1 mM de EDTA, 1 mM de EGTA, 1,5 mM de DTT, pH 8,5 durante 6



h. La centrifugación se hizo a 22.000 x g, 5°C durante 30 min.

*Purificación por cromatografía:* Todas las columnas y resinas de cromatografía se adquirieron en GE HealthCare, Suecia. El DTT se agregó a una concentración final de 1,5 mM. Una cromatografía de intercambio aniónico en una columna HiPrep Q FF 16/10 se corrió a una velocidad de flujo de 1,5 mL/min usando un gradiente de 0-1 M de NaCl en 20 mM de Tris, 1 mM de EDTA, 1 mM de EGTA, 1,5 mM de DTT, pH 8,5 para elución de las proteínas. El mismo tampón, sin NaCl, se usó para el equilibrado y lavado antes de la elución. Las fracciones combinadas que contenían rhS100A9wt se concentraron hasta 1,5 mL usando Centriprep YM-3 (Amicon, EEUU).

La cromatografía de exclusión por tamaño en una columna Superdex 75 16/790 se corrió a una velocidad de flujo de 0,5 mL/min usando un tampón HBS-N (10 mM de Hepes, 150 mM de NaCl, pH 7,4) suplementado con 10 mM de DTT. Un PD-10 se corrió para intercambio de tampón a 10 mM de Hepes, 150 mM de NaCl, pH 7,5.

### Ensayos de Unión Biacore

La interacción dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  de S100A9 con sus receptores objetivo - *por ejemplo*, RAGE, TLR4/MD2 y EMMPRIN - se estudió usando tecnología de resonancia de plasmón de superficie (SPR) (Björk *et al.* 2009). Brevemente, S100A9 se inyectó sobre RAGE, TLR4/MD2 o EMMPRIN, inmovilizados mediante aminas primarias en un chip sensor Biacore, en la presencia de concentraciones fisiológicas de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  permitiendo el análisis en tiempo real y libre de etiqueta de estas interacciones. RAGE y EMMPRIN humanos recombinantes, ambos fusionados con IgG1Fc humano, y TLR4/MD2 se adquirieron en R&D Systems. Obviamente, el ensayo puede ser invertido de forma que la S100A9 está inmovilizada y se inyecta RAGE, TLR4/MD2 o EMMPRIN. El experto en la técnica será capaz de realizar esencialmente el mismo ensayo dirigido a la interacción de S100A9 y TLR4/MD2 o EMMPRIN.

El ensayo mostró el efecto inhibitorio de compuestos inventivos estudiados en las interacciones de proteína-proteína entre S100A9 y RAGE, TLR4/MD2 o EMMPRIN, respectivamente, véase, la **Figura 2**.

### Ensayo de inhibición, biot-hS100A9:hRAGE-Fc

Principio. El AlphaScreen (Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificado) contiene dos tipos de perlas, perlas Donantes Alfa y perlas Aceptoras (PerkinElmer). Después de la excitación láser a 680 nm un fotosensibilizador en la perla Donante convierte el oxígeno ambiental a un estado singlete más excitado. La molécula de oxígeno singlete se difunde (máximo 200 nm) para reaccionar con un derivado de tióxeno en la perla Aceptora y genera una reacción de quimioluminiscencia. Los fluoróforos en la perla Aceptora subsecuentemente emiten luz a 520–620 nm la cual puede ser detectada en el lector de placa de Etiqueta Múltiple EnVision® (PerkinElmer). Las perlas son sensibles a la luz y todo el trabajo con las perlas se realiza bajo condiciones de luz tenue o usando filtros verdes en fuentes de luz (Roscolux Chroma Green #389, Rosco).

En el Ensayo de Inhibición AlphaScreen descrito en la presente, se usaron perlas Aceptoras conjugadas a la proteína A (*Staphylococcus aureus*) junto con perlas Donantes recubiertas con estreptavidina (Perkin Elmer 6760617M). Las perlas Aceptoras se pre-incubaban con RAGE humano recombinante etiquetado con Fc (rhRAGE-Fc) permitiendo la unión del rhRAGE-Fc a la proteína A en las perlas. La S100A9 humana biotinilada (biot-hS100A9) se pre-incubaba con los compuestos de prueba moleculares bajos. Las pre-mezclas son entonces agregadas a los pocillos de una micro-placa e incubadas permitiendo la interacción entre biot-hS100A9 y rhRAGE-Fc. La adición posterior de perlas Donantes recubiertas con estreptavidina causa la unión de la estreptavidina a la hS100A9 biotinilada. Después de una incubación adicional, se mide la señal.

Sin compuestos inhibidores, la interacción de biot-hS100A9 con rhRAGE-Fc conducirá al acercamiento de estrecho de las perlas Aceptoras y Donantes generando de este modo una señal alta. Con un inhibidor presente, el complejo no se formará resultando en una señal disminuida.

### Químicos y reactivos.

- Kit de Detección AlphaScreen® General IgG (Proteína A), (PerkinElmer 6760617M)

Tampón HBS-P (GE Healthcare, BR-1003-68)

Tampón HBS-N (GE Healthcare, BR-1003-69)

$\text{CaCl}_2$  en HBS-P

$\text{ZnCl}_2$  en agua Milli-Q

DMSO

- hS100A9 Biotinilada, (biotinilada mediante cisteína por reactivo Yodoacetil-PEG2-Biotina Ligado a EZ (Pierce no. 21334), en HBS-N

rhRAGE-Fc (R&D Systems, 1145-RG-50), en HBS-P

Procedimiento. El método de ensayo AlphaScreen se usa para cribar el efecto inhibitor de diferentes muestras de compuestos a concentraciones fijadas o para la determinación de  $CI_{50}$  variando las concentraciones del compuesto. Las muestras de los compuestos de prueba y referencias se preparan a partir de disoluciones en DMSO. Los inhibidores de referencia relevantes y DMSO se usan como controles para la inhibición y no inhibición definidas, respectivamente en el ensayo. El porcentaje de inhibición en el ensayo para los compuestos de prueba y referencias se calculan comparando sus señales de ensayo obtenidas con los valores de señal para el control con DMSO solamente (sin compuesto).

- 5
- 10 La concentración de ensayo de hS100A9 biotinilado y rhRAGE-Fc dependen del lote, y se determinan y definen por experimentos de titulación cruzada separados usando este método de inhibición AlphaScreen para verificar el ajuste óptimo con relación a la intensidad de la señal y el logro de una inhibición definida con compuestos de referencia relevantes. Las concentraciones finales de ensayo de las perlas Aceptoras y Donantes son 20  $\mu\text{g/mL}$ .

Ajuste experimental para cribado, preparación de disoluciones y perlas.

- 15 Se prepara tampón de ensayo agregando  $\text{CaCl}_2$  y  $\text{ZnCl}_2$  a HBS-P y se usa recientemente preparado en el experimento.

Se prepara disolución de Biotina-hS100A9 para el experimento por dilución de una cantidad apropiada de disolución madre de biot-hS100A9 en tampón de ensayo (con  $\text{CaCl}_2$  y  $\text{ZnCl}_2$ ) e incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos.

- 20 Se prepara disolución de rhRAGE-Fc para el experimento por dilución de una cantidad apropiada de rhRAGE-Fc madre en tampón de ensayo.

Las perlas Aceptoras de Proteína A se diluyen en tampón de ensayo y se agregan a un volumen igual de la disolución de rhRAGE-Fc diluida preparada. Las perlas son sensibles a la luz. El vial se cubre con papel de aluminio y se incuba a temperatura ambiente en la oscuridad hasta que termina la incubación de biot-hS100A9+compuesto (véase abajo).

- 25 Las perlas Donantes recubiertas con estreptavidina se diluyen en tampón de ensayo. Las perlas son muy sensibles a la luz. El vial se cubre con papel de aluminio y se incuba a temperatura ambiente en la oscuridad hasta el uso (véase abajo).

Dilución de muestras e incubación con biot-hS100A9

Las muestras de compuestos de prueba, referencias apropiadas y control de DMS se diluyen en tampón de ensayo.

- 30 Los compuestos de prueba diluidos, referencias y control de DMSO se agregan a los pocillos en una placa de microtitulación de 96 pocillos Greiner (PP, fondo en u (no. 650201)) y se agregan cantidades apropiadas de disolución de biot-hS100A9 diluidas a cada pocillo con las muestras (conc. final de DMSO  $\leq 1,25\%$  (v/v)). La placa se cubre con un sello de placa y se incuba en la oscuridad en un agitador de placa orbital durante 1 h a temperatura ambiente.

- 35 Incubación de muestras de biot-hS100A9+compuesto y perlas Aceptoras de rhRAGE-Fc- en Optiplaca

Cuando termina la incubación de biot-hS100A9+compuesto, las disoluciones se transfieren a la Optiplaca (Optiplaca 384 blanca, Perkin Elmer no. 6007299) y la disolución de perla Aceptora de rhRAGE-Fc – se agrega a cada pocillo (usando luz filtrada verde). La placa se cubre con un sello de placa y se incuba en la oscuridad en una incubadora de placa a 25°C nominalmente durante 40 minutos.

- 40 Incubación de muestras de biot-hS100A9+compuesto y perlas Aceptoras y Donantes-rhRAGE-Fc- en Optiplaca

Después de la incubación la disolución de perla Donante se agrega a cada pocillo (usando luz filtrada verde). La placa se cubre con un sello de placa y se incuba en la oscuridad en una incubadora de placa a 25°C nominalmente. Después de 50 minutos, la placa se incuba (en la oscuridad) en la poyata cerca del instrumento EnVision® durante 10 minutos, para equilibrio de la temperatura.

- 45 Lectura de Optiplaca en Lector de Placa de Etiqueta múltiple de EnVision®

El sello de la placa se retira y la placa se coloca en el EnVision® durante 5 minutos antes de la lectura.

Cálculos Se calcula el porcentaje (%) de inhibición para cada muestra (compuesto de prueba o referencia) usando la fórmula:  $1 - (\text{Señal de la muestra} / \text{Señal de DMSO}) \times 100\%$ .

- 50 Los valores  $CI_{50}$  para un número de compuestos de la invención en el ensayo de inhibición S100A9-RAGE se listan en la Tabla 2.

Tabla 2

Ej. No.	Ref ABR	CI50 $\mu\text{M}$	Ej. No.	Ref ABR	CI50 $\mu\text{M}$
9	239247	0,12	114	239502	1,0
11	239249	>1	122	239554	>1
13	239269	3,1	127	239465	1,11
20	239315	<1	130	239641	0,39
32	239338	0,14	131	239466	0,12
36	239372	0,1	134	239671	0,53
40	239183	3,0	136	239481	>1
41	239239	>1	137	239575	1,8
59	238901	2,80	138	239566	3,9
62	238868	4,4	139	239531	<1
63	238581	4,6	141	239717	<1
70	239286	0,80	143	239721	0,18
73	239167	1,2	144	239720	<1
74	239129	2,6	155	239755	>1
75	239417	0,25	157	239760	<1
76	239462	<1	159	239762	1,8
85	239571	0,98	161	239769	5,1
88	239676	>1	163	239772	> 1
89	239610	2,10	167	239434	<1
94	239532	0,30	170	239766	<1
95	239477	0,7	172	239560	3,1
96	239485	0,41	173	239562	<1
97	239565	3,8	178	239672	>1
102	239607	2,2	179	239673	<1
103	239613	<1	182	239724	<1
107	239553	4,00	185	239741	<1
111	239524	0,1	186	239758	<1
112	239619	0,42	188	239774	<1
113	239491	2,0	189	239401	0,12

### 25 Modelo de MC38/ratón *in vivo*.

Se adquirieron ratones hembra C57Bl/6 de aproximadamente siete semanas de edad. Antes del comienzo de los estudios los ratones se aclimataron en el laboratorio durante al menos una semana. Los ratones fueron rutinariamente usados a la edad de 8 a 12 semanas. En todos los experimentos, un grupo control de ratones se seleccionó aleatoriamente. El grupo control fue manipulado exactamente como el grupo tratado pero sin administración de ningún compuesto de fármaco. La provocación de la enfermedad tumoral se hizo por inyecciones subcutáneas con 100.000 ó 500.000 células MC38-C215 en 100  $\mu\text{l}$  de matrigel (día 0). Esta línea celular era células de adenocarcinoma de colon MC38 murino transfectadas con C215, las cuales se cultivaron en medio R10 (RPMI-1640 con Ultraglutamina suplementado con 10% de suero bovino fetal, 50  $\mu\text{M}$  de  $\beta$ -mercaptoetanol y 0,5 mg/ml de Sulfato de G418). A partir del día 7, el crecimiento del tumor se midió tres veces a la semana con un calibrador y se calculó el volumen del tumor. El volumen del tumor se calculó como  $V = L \times W^2 \times 0,4$ , donde V es el volumen ( $\text{mm}^3$ ), L es la longitud (mm) y W es la anchura (mm) y  $L > 0 = W$  (Attia 1966). Cuando los tumores en el grupo control alcanzaron un tamaño adecuado, el experimento se terminó y todos los ratones se sacrificaron (usualmente en el día 12-16) y los tumores se diseccionaron y se determinó la masa del tumor. Los resultados se muestran en la **Figura 3**.

### Ensayo de profármaco

40 Se administraron ABR-239313, 239470 y 239749 a siete ratones C57 Bl/6 como un casete de formulación ya sea intravenosamente (4 animales, nominal 1 mg/kg) u oralmente (3 animales, nominal 5 mg/kg).

Se recogieron muestras de sangre en puntos de tiempo que varían desde 5 minutos hasta 7 horas después de la administración. Después de la extracción de la muestra, el plasma se separó directamente y se congeló hasta el

análisis.

El plasma así como las muestras de formulación se analizaron con respecto a la concentración de ABR-239313, 239470, 239749 y los compuestos desmetilados correspondientes, es decir, Ejemplos 9, 75 y 73 (ABR-239247, 239417 y 239167) por medio de LC-MS.

- 5 Las muestras se precipitaron con acetonitrilo acidificado y se centrifugaron antes de la inyección en el sistema de LC-MS (que consiste en un instrumento cuadrúpulo triple operado en modo de ionización MRM negativo, y una LC de fase inversa con gradiente rápido en una columna Symmetry Shield RP18, 2 x 30 mm, 3,5  $\mu$ m).

En la Tabla 3 se presentan las concentraciones de cada analito.

**Tabla 3**

			Profármaco	Parental	Profármaco	Parental	Profármaco	Parental
Ruta	Formulación	Tiempo	239313	239247	239470	239417	239749	239167
		(h)	Conc. ( $\mu$ M)	Conc. ( $\mu$ M)	Conc. ( $\mu$ M)	Conc. ( $\mu$ M)	Conc. ( $\mu$ M)	Conc. ( $\mu$ M)
-	Predosis	0	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
i.v.	Disolución	0,083	6,3	0,044	25,2	0,12	32,2	0,089
i.v.	Disolución	0,5	0,55	0,005	16,8	0,32	19,3	0,20
i.v.	Disolución	1	0,084	0,003	17,5	0,32	23,7	0,19
i.v.	Disolución	2	0,38	0,006	14,9	0,32	17,5	0,21
i.v.	Disolución	4	0,17	0,004	9,2	0,21	7,8	0,18
i.v.	Disolución	7	0,15	0,004	6,2	0,20	2,5	0,13
p.o.	Disolución	0,5	3,6	0,045	51,7	0,57	86,8	0,46
p.o.	Disolución	1	1,6	0,026	69,4	0,86	91,6	0,49
p.o.	Disolución	2	1,3	0,021	78,9	0,80	109,2	0,69
p.o.	Disolución	4	0,85	0,012	59,4	0,63	47,1	0,61
p.o.	Disolución	7	0,70	0,019	73,5	1,10	50,3	0,78
Disolución de formulación 0,1 mg/ml			41%	<0,1%	99%	<0,8%	108%	<0,7%
Disolución de formulación 1 mg/ml			82%	<0,1%	113%	<0,8%	118%	<0,7%

10

LLOQ = 0,05, 0,002, 0,02, 0,01, 0,02 y 0,01  $\mu$ M para 239313, 239247, 239470, 239417, 239749 y 239167, respectivamente.

**Abreviaturas usadas**

AcOH ácido acético

- 15 CHRМ medio de recuperación de hepatocito criopreservado

DCM diclorometano

DMF N,N-dimetil formamida

DMSO dimetil sulfóxido

DTT ditiotreitól

	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	EGTA	ácido etilenglicol tetraacético
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
5	FACS	separación celular activada por fluorescencia
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	hrs	horas
	IPTG	isopropil $\beta$ -D-1-tiogalactopiranosido
	KHB	tampón de bicarbonato de Krebs-Henseleit
10	min	minutos
	RMN	resonancia magnética nuclear
	PBS	salina amortiguada de fosfato
	PBST	disolución salina tamponada con fosfato Tween-20
	RT	temperatura ambiente
15	SFC	cromatografía de fluido supercrítico
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina

### Referencias

- 20 Acharyya S *et al.*, A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis. *Cell* 2012, 150(1), 165-7.
- Andersen K *et al.*, *J Org Chem*, 53(20), 4667, 1988
- Andersen K *et al.*, *J Org Chem*, 47(10), 1884, 1982
- Arai K *et al.*, S100A8 and S100A9 overexpression is associated with poor pathological parameters in invasive ductal carcinoma of the breast. *Curr Cancer Drug Targets* 2008, 8(4): 243-52
- 25 Attia M, *et al.* (1966). *Cancer Res.*, 26: 1787-1800
- Bhardwaj RS *et al.*, The calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 form a membrane-associated heterodimer in a subset of monocytes/macrophages present in acute but absent in chronic inflammatory lesions. *Eur J Immunol* 1992, 22:1891-97
- 30 Björk P *et al.*, Identification of human S100A9 as a novel target for treatment of autoimmune disease via binding to quinoline-3-carboxamides. *PLoS Biol.* 2009, 7(4):e97
- Cesaro A *et al.*, An inflammation loop orchestrated by S100A9 and calprotectin is critical for development of arthritis. *PLoS One* 2012, 7:e45478
- Chang KA *et al.*, The role of S100a9 in the pathogenesis in Alzheimer's disease: the therapeutic effects of S100a9 knockdown or knockout. *Neurodegener Dis* 2012, 10(1-4):27-9
- 35 Cheng P *et al.*, Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med* 2008, 205(10), 2235-49
- Deane R *et al.*, A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid b-mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2013. 122(4):1377-92
- 40 Foell D *et al.*, S100 proteins in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol* 2007, 81:28-37
- Foell D *et al.*, Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 3762-

3771.

Ghavami S *et al.*, S100A8/S100A9 at low concentration promotes tumor cell growth via RAGE ligation and MAP kinase-dependent pathway. *J Leukoc Biol* 2008, 83(6), 1484-92

5 Ha T *et al.*, S100a9 knockdown decreases the memory impairment and the neuropathology in Tg2576 mice, AD animal model. *PLoS one* 2010, 5(1):e8840

Hibino T *et al.*, S100A9 is a novel ligand of EMMPRIN that promotes melanoma metastasis. *Cancer Res* 2012 Nov 7 Epub anterior a la impresión

Hiratsuka S *et al.*, Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nat Cell Biol.* 8(12), 1369-75 (2006)

10 Hsieh J-H *et al.*, *J Comp-Aid Mol Des*, 22(9), 593, 2008.

Sol. Int. No. PCT/JP2007/070581; Publ. No. WO 2008050732

Sol. Int. No. PCT/EP2010/052589; Publ. No. WO 2010100127

Sol. Int. No. PCT/CA2010/000779; Publ. No. WO 2010132999

Sol. Int. No. PCT/EP2010/062300; Publ. No. WO 2011023677

15 Sol. Int. No. PCT/US2011/020414; Publ. No. WO 2011085126

Koshiro A, *Chem Pharm Bull*, 7, 725, 1959

Marenholz I *et al.*, S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *BBRC* 2004, 322:1111-22

Nakagone T *et al.*, *Chem Pharm Bull*, 14(10), 1074, 1966

20 Riva M *et al.*, Induction of nuclear factor-kappaB responses by the S100A9 protein is Toll-like receptor-4-dependent. *Immunology* 2012, 137:172-182

Ryckman C *et al.*, Proinflammatory activities of S100: proteins S100A8, S100A9, and S100A8/A9 induce neutrophil chemotaxis and adhesion *J. Immunol.* 170, 3233-42 (2003)

25 Shepherd CE *et al.*, inflammatory S100A9 and S100A12 proteins in Alzheimers disease. *Neurobiol Aging* 2006, 27:1554-1563

Sinha P *et al.*, Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol* 2008, 181:4666-4675

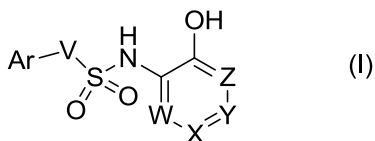
Srikrishna G *et al.*, S100A8 and S100A9: New insights into their roles in malignancy. *J Innate Immun* 2012, 4:31-40

30 van Lent P *et al.*, Active Involvement of Alarmins S100A8 and S100A9 in the Regulation of Synovial Activation and Joint Destruction During Mouse and Human Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2012, 64(5), 1466-76

Wang L *et al.*, Increased myeloid-derived suppressor cells in gastric cancer correlate with cancer stage and plasma S100A8/A9 proinflammatory proteins. *J Immunol* 2013, 190:794-804

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

en donde

W es N o CH;

X es N o CR<sub>1</sub>;

10 Y es N o CR<sub>2</sub>;

Z es N o CR<sub>3</sub>;

al menos uno y a lo sumo dos de W, X, Y y Z son N;

R<sub>1</sub> es H, halógeno, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, ciano, o alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más halógeno(s);

15 R<sub>2</sub> es H, halógeno, ciano, C(O)OH, C(O)Oalquilo C1-C3, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; hidroxi-alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, S(O)<sub>2</sub>cicloalquilo C3-C6 o S(O)<sub>2</sub>hidroxialquilo C1-C3;

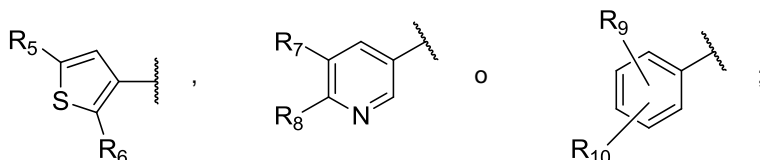
R<sub>3</sub> es H, halógeno o ciano;

V es (CHR<sub>4</sub>)<sub>m</sub>;

m es 0 ó 1;

R<sub>4</sub> es H o alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más halógeno(s);

20 Ar es



25 R<sub>5</sub> es H, halógeno o ciano;

R<sub>6</sub> es H o halógeno;

R<sub>7</sub> es H, halógeno, alquilo C1-C3, ciano, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3, o fenilo;

R<sub>8</sub> es H, halógeno, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; fenoxi, NHR<sub>11</sub>, o NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;

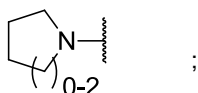
30 R<sub>9</sub> es H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alquiltio C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; o C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>10</sub> es H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alquiltio C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; o C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>11</sub> es alquilo C1-C3;

35 R<sub>12</sub> es alquilo C1-C3; o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ambos unidos, forman un anillo de fórmula



R<sub>13</sub> es H o alquilo C1-C3; y

R<sub>14</sub> es H o alquilo C1-C3;

siempre que el compuesto no se seleccione a partir de

3,4-difluoro-N-(2-hidroxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida,

5 N-[5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il]-4-metilbencenosulfonamida,

N-(1,2-dihidro-2-oxo-3-piridinil)-2-(trifluorometil)-bencenosulfonamida,

4-cloro-N-(1,2-dihidro-2-oxo-3-piridinil)-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida,

4-cloro-N-(3-hidroxi-2-piridinil)-bencenosulfonamida,

3-trifluorometil-N-(3-hidroxi-2-piridinil)-bencenosulfonamida,

10 4-metil-N-(3-hidroxi-2-piridinil)-bencenosulfonamida,

4-metil-N-(2-hidroxi-3-piridinil)-bencenosulfonamida, y

4-metil-N-(2,3-dihidro-3-oxo-4-piridazinil)-bencenosulfonamida o su tautómero

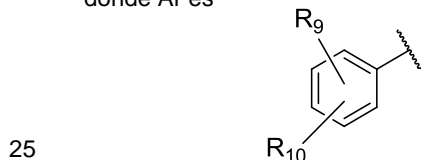
4-metil-N-(3-hidroxi-4-piridazinil)-bencenosulfonamida.

15 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R<sub>9</sub> es H o halógeno y R<sub>10</sub> es halógeno o ciano.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R<sub>7</sub> es H o halógeno, y R<sub>8</sub> es H, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F; o alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más F.

20 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son halógenos.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde Ar es



6. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 3, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde Ar es



7. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 4, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde Ar es



8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde Y es CR<sub>2</sub>.

40 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde W es N.



10. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde X es CH, Y es CR<sub>2</sub>, Z es CH, y R<sub>2</sub> es S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde X es N.
- 5 12. El compuesto de la reivindicación 11, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque W y X son N.
13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde Y y Z son ambos CH.
- 10 14. El compuesto de la reivindicación 11, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde Y es CH, Z es CR<sub>3</sub>, y R<sub>3</sub> es halógeno.
15. El compuesto de la reivindicación 11 o reivindicación 12, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde Y es CR<sub>2</sub>, Z es CH, y R<sub>2</sub> es halógeno o S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3.
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde Z es N.
- 15 17. El compuesto de la reivindicación 16, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde Z y W son N.
18. El compuesto de la reivindicación 16 o reivindicación 17, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde X es CH, Y es CR<sub>2</sub> y R<sub>2</sub> es halógeno, S(O)<sub>2</sub>alquilo C1-C3 o ciano.
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde m es 1 y R<sub>4</sub> es H.
- 20 20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde m es 0.
21. Un compuesto de conformidad con reivindicación 1, seleccionado a partir de
- 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida;
- N-(4-hidroxipiridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 25 N-(4-hidroxipiridin-3-il)-4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonamida;
- N-(4-hidroxipiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida;
- N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-fenilmetanosulfonamida;
- N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-sulfonamida;
- N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida;
- 30 6-cloro-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida;
- N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;
- N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-[(propan-2-il)amino]piridin-3-sulfonamida;
- 5-bromo-6-cloro-N-[3-hidroxi-5-(propan-2-il)piridin-2-il]piridin-3-sulfonamida;
- N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3-cianofenil)metanosulfonamida;
- 35 (+)-5-bromo-6-cloro-N-[3-hidroxi-5-(1-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il]piridin-3-sulfonamida;
- (-)-5-bromo-6-cloro-N-[3-hidroxi-5-(1-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il]piridin-3-sulfonamida;
- 5-bromo-6-cloro-N-(3-hidroxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida;
- N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)metanosulfonamida;
- N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(4-cianofenil)metanosulfonamida;
- 40 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-piridin-3-ilmetanosulfonamida;
- 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-sulfonamida;

- N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-difluorofenil)metanosulfonamida;  
 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)metanosulfonamida;  
 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)metanosulfonamida;
- 5 1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-hidroxipiridin-3-il)metanosulfonamida;  
 1-(3,5-diclorofenil)-N-(4-hidroxipiridin-3-il)metanosulfonamida;  
 3,5-dicloro-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)benceno-1-sulfonamida;  
 3,4-dicloro-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)benceno-1-sulfonamida;  
 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida;
- 10 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(4-clorofenil)metanosulfonamida;  
 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(2-clorofenil)metanosulfonamida;  
 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(2,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)metanosulfonamida;  
 1-(3,5-diclorofenil)-N-(3-hidroxi-5-metanosulfonilpiridin-2-il)metanosulfonamida;
- 15 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida;  
 3-cloro-5-[[5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)sulfamoil]metil}benzamida;  
 1-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(2,3-diclorofenil)metanosulfonamida;
- 20 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(2,6-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 (1*R*)-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)etano-1-sulfonamida;  
 (1*S*)-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)etano-1-sulfonamida;  
 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida;  
 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida;
- 25 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida;  
 N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)bencenosulfonamida;  
 N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-2,5-diclorotiofen-3-sulfonamida;  
 N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida;  
 5-bromo-N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-6-cloropiridin-3-sulfonamida;
- 30 N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-bromo-N-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;  
 N-(3-hidroxipiridin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida  
 6-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonamido)-5-hidroxipiridin-3-carboxilato de metilo;  
 6-bencenosulfonamido-5-hidroxipiridin-3-carboxilato de metilo;
- 35 4-bromo-3-fluoro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida;  
 N-(5-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-bromo-N-(5-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;

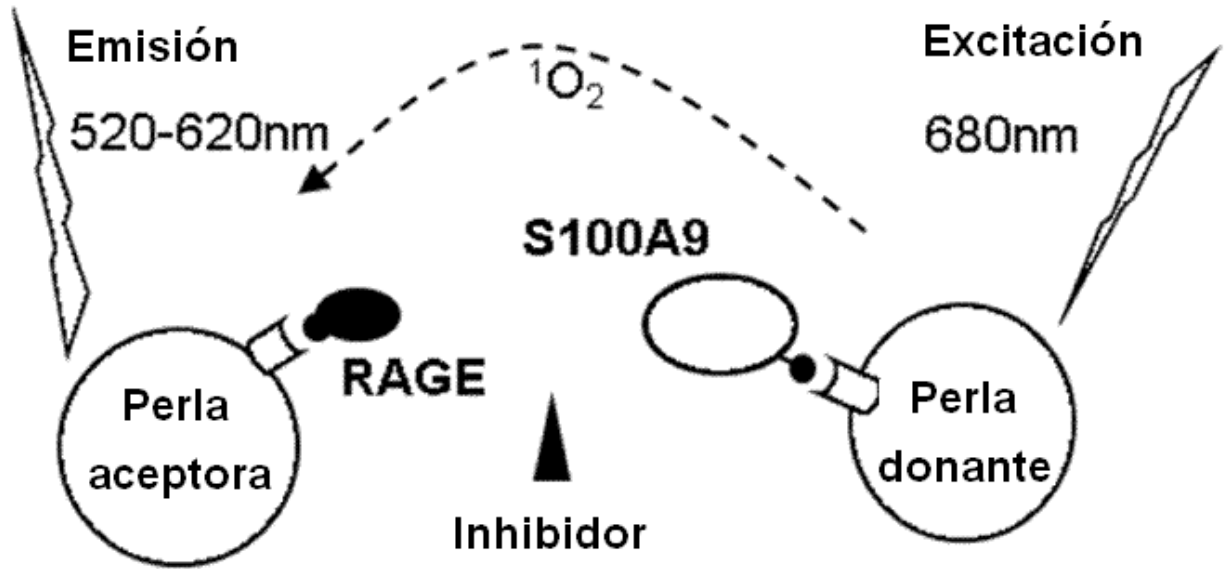
- 2,5-dicloro-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)tiofen-3-sulfonamida;  
 N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-bromo-6-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida;  
 5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;
- 5 5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida;  
 5-bromo-6-cloro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida;  
 5-bromo-N-(4-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;  
 2,5-dicloro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)tiofen-3-sulfonamida;  
 N-(4-hidroxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida;
- 10 3,4-difluoro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida;  
 3,4-dicloro-N-(4-hidroxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida;  
 N-(2-hidroxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-bromo-6-cloro-N-(2-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida;  
 2,5-dicloro-N-(2-hidroxipiridin-3-il)tiofen-3-sulfonamida;
- 15 N-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;  
 3,4-dicloro-N-(3-hidroxipiridin-4-il)benceno-1-sulfonamida;  
 2,5-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)tiofen-3-sulfonamida;  
 2,5-dicloro-N-(5-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)tiofen-3-sulfonamida;
- 20 N-(5-bromo-3-hidroxipirazin-2-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)metanosulfonamida;  
 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-hidroxi-5-(propan-2-sulfonil)piridin-2-il]metanosulfonamida;  
 N-(5-cloro-3-hidroxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-fenoxipiridin-3-sulfonamida;
- 25 N-(5-bromo-3-hidroxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2,4-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 1-(3,5-diclorofenil)-N-(4-hidroxi-6-yodopiridazin-3-il)metanosulfonamida;  
 N-(6-bromo-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 3-bromo-N-(5-bromo-4-hidroxipiridin-3-il)-4-metoxibenceno-1-sulfonamida;
- 30 N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida;  
 N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-fenoxipiridin-3-sulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 1-(3-clorofenil)-N-[5-(etanosulfonil)-3-hidroxipirazin-2-il]metanosulfonamida;  
 3,5-dicloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida;
- 35 N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2-clorofenil)metanosulfonamida;  
 5-bromo-N-(5-bromo-4-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;  
 N-(6-bromo-5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;

- 1-(2-clorofenil)-N-(4-hidroxi-6-metanosulfonilpiridazin-3-il)metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)metanosulfonamida;  
 3,5-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)benceno-1-sulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida;
- 5 N-(5-bromo-4-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 3-[(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)sulfamoil]-N,N-dietilbenzamida;  
 1-(3,4-difluorofenil)-N-(4-hidroxi-6-metanosulfonilpiridazin-3-il)metanosulfonamida;  
 3-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonamida;  
 5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-(propan-2-iloxi)piridin-3-sulfonamida;
- 10 3-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida;  
 N-(5-ciano-3-hidroxipirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-hidroxi-6-(propan-1-sulfonil)piridazin-3-il]metanosulfonamida;  
 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)metanosulfonamida;  
 5-cloro-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida;
- 15 N-(2-cloro-4-hidroxipirimidin-5-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 1-(3,5-diclorofenil)-N-[5-(etanosulfonil)-3-hidroxipiridin-2-il]metanosulfonamida;  
 3,4-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)benceno-1-sulfonamida;  
 N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonil)-4-hidroxipiridazin-3-il]metanosulfonamida;
- 20 1-(3,5-diclorofenil)-N-(3-hidroxi-5-metanosulfonilpirazin-2-il)metanosulfonamida;  
 2,5-dicloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)tiofen-3-sulfonamida;  
 5-bromo-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(2,3-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida;
- 25 6-(azetidina-1-il)-5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)piridin-3-sulfonamida;  
 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-hidroxi-6-(propan-2-sulfonil)piridazin-3-il]metanosulfonamida;  
 5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-etoxipiridin-3-sulfonamida;  
 5-bromo-N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-3-cianobenceno-1-sulfonamida;
- 30 3-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-4-metoxibenceno-1-sulfonamida;  
 3-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-4-metoxibenceno-1-sulfonamida;  
 1-(3,5-diclorofenil)-N-[3-hidroxi-5-(propan-1-sulfonil)piridin-2-il]metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 1-(3,5-diclorofenil)-N-(4-hidroxi-6-metanosulfonilpiridazin-3-il)metanosulfonamida;
- 35 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(5-cianotiofen-3-il)metanosulfonamida;  
 5-bromo-6-cloro-N-[4-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-3-sulfonamida;  
 5-bromo-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-(piperidin-1-il)piridin-3-sulfonamida;

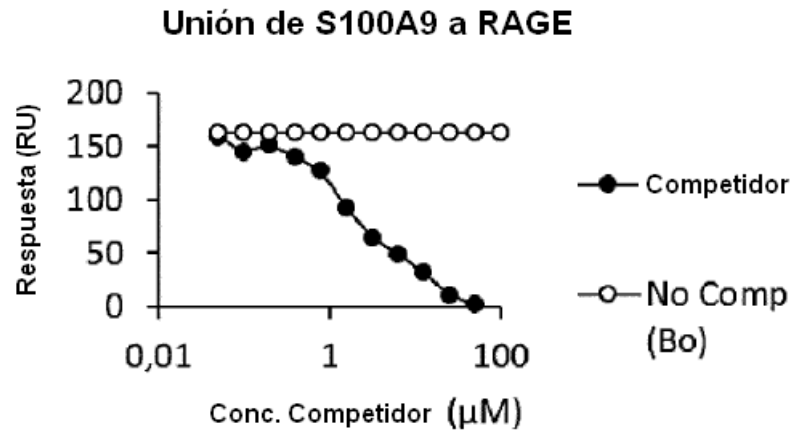
- N-(5-cloro-6-ciano-3-idroxi-piridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 N-[5-(ciclopentanosulfonilo)-3-idroxi-piridin-2-il]-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 N-[4-idroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6-metilpiridin-3-sulfonamida;  
 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-idroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metanosulfonamida;
- 5 N-(5-cloro-3-idroxi-6-metanosulfonilpiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-metanosulfonamida;  
 1-(3,4-diclorofenil)-N-[4-idroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metanosulfonamida;  
 N-(5-cloro-3-idroxi-piridin-2-il)-6-(dimetilamino)-5-metanosulfonilpiridin-3-sulfonamida;  
 5-bromo-N-[4-idroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;  
 N-(5-ciano-4-idroxi-piridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;
- 10 1-(3,5-diclorofenil)-N-[4-idroxi-6-(3-idroxi-propanosulfonilo)piridazin-3-il]metanosulfonamida;  
 N-[6-(ciclopentanosulfonilo)-4-idroxi-piridazin-3-il]-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 (+/-)-N-(5-bromo-3-idroxi-pirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoro-etano-1-sulfonamida;  
 3-[(5-bromo-3-idroxi-pirazin-2-il)sulfamoil]-N,N-dietilbenzamida;  
 N-(2-cloro-5-idroxi-pirimidin-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;
- 15 3,4-dicloro-N-(2-cloro-5-idroxi-pirimidin-4-il)benceno-1-sulfonamida;  
 3,5-dicloro-N-(2-cloro-5-idroxi-pirimidin-4-il)benceno-1-sulfonamida;  
 3-[(6-cloro-4-idroxi-piridazin-3-il)sulfamoil]-N,N-dietilbenzamida;  
 N-(6-cloro-4-idroxi-piridazin-3-il)-1-(4-cianofenil)metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-idroxi-piridazin-3-il)-1-(5-ciano-2-fluorofenil)metanosulfonamida;
- 20 N-(6-cloro-4-idroxi-piridazin-3-il)-1-(3-ciano-5-fluorofenil)metanosulfonamida;  
 1-(2-cloro-5-cianofenil)-N-(2-cloro-5-idroxi-pirimidin-4-il)metanosulfonamida;  
 2-cloro-N-(6-cloro-4-idroxi-piridazin-3-il)-4-cianobenceno-1-sulfonamida;  
 3-cloro-N-(6-cloro-4-idroxi-piridazin-3-il)-4-fluorobenceno-1-sulfonamida;  
 3,5-dicloro-N-(5-ciano-4-idroxi-piridin-3-il)benceno-1-sulfonamida;
- 25 3-cloro-N-(6-cloro-4-idroxi-piridazin-3-il)-5-fluorobenceno-1-sulfonamida;  
 3,5-dicloro-N-(4-idroxi-6-metanosulfonilpiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida;  
 3,5-dicloro-N-(6-cloro-4-idroxi-piridin-3-il)benceno-1-sulfonamida;  
 1-(3,5-diclorofenil)-N-[5-idroxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanosulfonamida;  
 3-cloro-5-fluoro-N-[5-idroxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]benceno-1-sulfonamida;
- 30 3,5-dicloro-N-(3-idroxi-5-metanosulfonilpirazin-2-il)benceno-1-sulfonamida;  
 3-cloro-4-[(6-cloro-4-idroxi-piridazin-3-il)sulfamoil]-N,N-dietilbenzamida;  
 3-cloro-5-[(6-cloro-4-idroxi-piridazin-3-il)sulfamoil]metil]-N,N-dietilbenzamida;  
 N-(6-cloro-4-idroxi-piridazin-3-il)-3-ciano-5-fluorobenceno-1-sulfonamida;  
 3-cloro-5-fluoro-N-[4-idroxi-6-(trifluorometil)piridazin-3-il]benceno-1-sulfonamida;
- 35 1-(3,4-diclorofenil)-N-[5-idroxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-idroxi-piridazin-3-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)metanosulfonamida;  
 3,5-dicloro-N-(4-idroxi-6-metanosulfonilpiridazin-3-il)benceno-1-sulfonamida;

- 1-(3,5-diclorofenil)-N-(3-hidroxipiridin-4-il)metanosulfonamida;  
 ácido 6-(2,5-diclorotiofen-3-sulfonamido)-5-hidroxipiridin-3-carboxílico;  
 N-(2-cloro-3-hidroxipiridin-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 3,5-dicloro-N-(2-cloro-3-hidroxipiridin-4-il)benceno-1-sulfonamida;
- 5 N-(3-hidroxipiridin-2-il)-3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonamida;  
 N-(5-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 N-(5,6-dicloro-2-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;
- 10 5-bromo-N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;  
 N-(5,6-dibromo-3-hidroxipirazin-2-il)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-4-propilbenceno-1-sulfonamida;  
 3,4-dicloro-N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)benceno-1-sulfonamida;
- 15 N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida;  
 N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)metanosulfonamida;  
 N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-1-[5-cloro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metanosulfonamida;
- 20 N-(6-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)-1-[3-cloro-5-(etilsulfanil)fenil]metanosulfonamida;  
 3,5-dicloro-N-[6-(etanosulfonil)-2-hidroxipiridin-3-il]benceno-1-sulfonamida;  
 1-(3,5-diclorofenil)-N-[6-(etanosulfonil)-2-hidroxipiridin-3-il]metanosulfonamida;  
 N-(5-ciano-3-hidroxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida;  
 5-cloro-N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida;
- 25 N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-5-ciano-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;  
 N-(5-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)-6-metoxi-5-fenilpiridin-3-sulfonamida;  
 N-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-5-fenilpiridin-3-sulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)-1-(3-cloro-5-cianofenil)metanosulfonamida;  
 5-bromo-6-cloro-N-(6-cloro-4-hidroxipiridazin-3-il)piridin-3-sulfonamida; y
- 30 N-(5-bromo-4-hidroxipiridin-3-il)-3,5-diclorobenceno-1-sulfonamida;  
 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para usarse en terapia.
- 35 23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para usarse en el tratamiento de cáncer, un trastorno inflamatorio, un trastorno de autoinmunidad, o un trastorno neurodegenerativo.

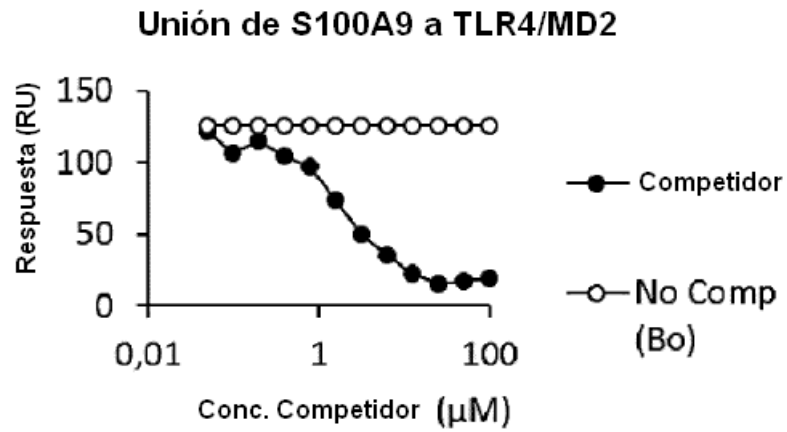
Fig. 1



**Fig. 2A**



**Fig. 2B**



**Fig. 2C**

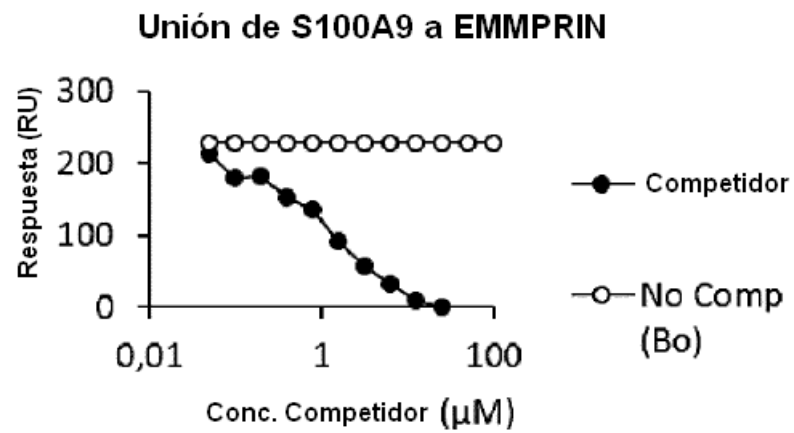




Fig. 3A

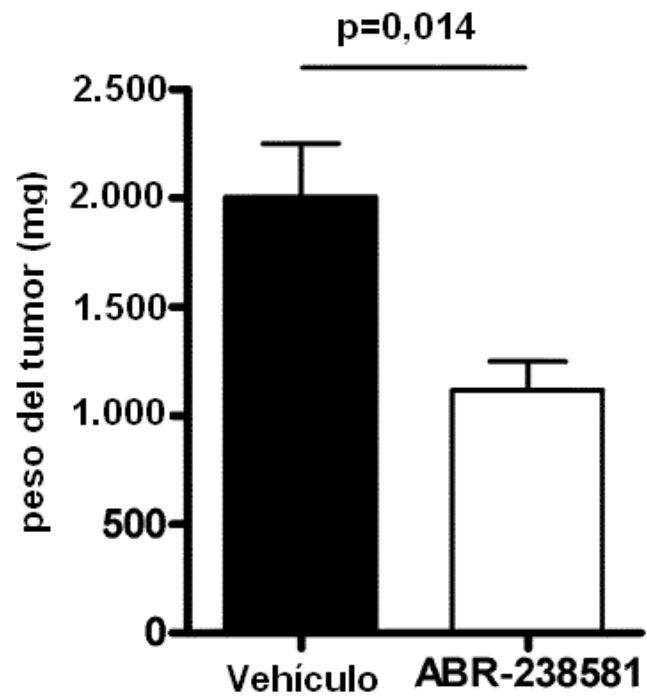


Fig. 3B

