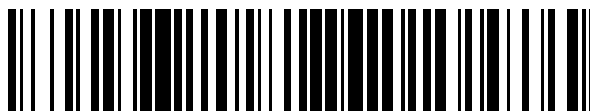


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 539**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
C07D 239/28	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
C07D 277/56	(2006.01)	C07D 233/06	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	C07D 333/38	(2006.01)
C07D 231/14	(2006.01)	C07D 249/08	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 265/36	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)	C07D 285/06	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)	C07D 295/155	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2006 PCT/US2006/044240**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2007 WO07059157**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2006 E 06844364 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 1957461**

54 Título: **Inhibidores de tipo bisamida de la señalización hedgehog**

30 Prioridad:

14.11.2005 US 735861 P

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

07.03.2017

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (50.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990, US y
CURIS, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GOLDSMITH, RICHARD A.;
SUTHERLIN, DANIEL P.;
ROBARGE, KIRK D. y
OLIVERO, ALAN G.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 604 539 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de tipo bisamida de la señalización hedgehog

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

10 La proteína hedgehog (Hh) se identificó por primera vez en *Drosophila melanogaster* como un gen de polaridad de segmento implicado en la regionalización del embrión (Nüsslein-Volhard et al., Roux. Arch. Dev. Biol. 193: 267-282 (1984)). Posteriormente se identificaron tres ortólogos de hedgehog de *Drosophila* (Sonic, Desert e Indian) que existen en todos los vertebrados incluyendo peces, aves y mamíferos. La Desert hedgehog (DHH) se expresa principalmente en los testículos, tanto en el desarrollo embrionario de ratón como en el roedor y ser humano adultos; Indian hedgehog (IHH) está implicada en el desarrollo óseo durante la embriogénesis y en la formación ósea en el adulto; y Sonic hedgehog (SHH) se expresa a altos niveles en la notocorda y placa ventral mesencefálica de embriones vertebrados en desarrollo. Ensayos de explantes in vitro así como la expresión ectópica de SHH en animales transgénicos han demostrado que SHH juega un papel clave en la regionalización del tubo neural (Echelard et al., supra.; Ericson et al., Cell 81: 747-56 (1995); Marti et al., Nature 375: 322-5 (1995); Krauss et al., Cell 75, 1432-44 (1993); Riddle et al., Cell 75: 1401-16 (1993); Roelink et al., Cell 81, 445-55 (1995); Hynes et al., Neuron 19: 15-26 (1997)). Hh también desempeña un papel en el desarrollo de extremidades (Krauss et al., Cell 75: 1431-44 (1993); Laufer et al., Cell 79, 993-1003 (1994)), somitas (Fan and Tessier-Lavigne, Cell 79, 1175-86 (1994); Johnson et al., Cell 79: 1165-73 (1994)), pulmones (Bellusci et al., Develop. 124: 53-63 (1997) y piel (Oro et al., Science 276: 817-21 (1997)). Asimismo, IHH y DHH están implicados en el desarrollo óseo, del intestino y de células germinales (Apelqvist et al., Curr. Biol. 7: 801-4 (1997); Bellusci et al., Dev. Suppl. 124: 53-63 (1997); Bitgood et al., Curr. Biol. 6: 298-304 (1996); Roberts et al., Development 121: 3163-74 (1995)).

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

35 En la superficie celular, se cree que la señal de Hh se transmite por la proteína Patched (Ptc) de 12 dominios transmembrana (Hooper and Scott, Cell 59: 751-65 (1989); Nakano et al., Nature 341: 508-13 (1989)) y el receptor de tipo acoplado a proteínas G Smoothed (Smo) (Alcedo et al., Cell 86: 221-232 (1996); van den Heuvel y Ingham, Nature 382: 547-551 (1996)). Tanto pruebas genéticas como bioquímicas apoyan un modelo de receptor en el que Ptc y Smo son parte de un complejo receptor multicomponente (Chen and Struhl, Cell 87: 553-63 (1996); Marigo et al., Nature 384: 176-9 (1996); Stone et al., Nature 384: 129-34 (1996)). Tras la unión de Hh a Ptc, se atenúa el efecto inhibitor normal de Ptc sobre Smo, permitiendo que Smo transduzca la señal de Hh a través de la membrana plasmática. Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual Ptc controla la actividad de Smo tiene que ser aclarado todavía.

45 La cascada de señalización iniciada por Smo da como resultado la activación de factores de transcripción Gli que se trasladan al núcleo en donde controlan la transcripción de genes diana. Se ha demostrado que los Gli influyen en la transcripción de los inhibidores de la vía de Hh tales como Ptc y Hip1 en un bucle de retroalimentación negativa que indica que se requiere un control estricto de la actividad de la vía de Hh para la diferenciación celular y formación de órganos apropiadas. La activación no controlada de la vía de señalización de Hh se asocia con malignidades, en particular las del cerebro, piel y músculo así como la angiogénesis. Una explicación de esto es que se ha demostrado que la vía de Hh regula la proliferación celular en adultos por la activación de genes implicados en la progresión del ciclo celular tales como la ciclina D que está involucrada en la transición G1-S. También, SHH bloquea la detención del ciclo celular mediada por p21, un inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas. La señalización de Hh está además implicada en el cáncer mediante la inducción de componentes en la vía de EGFR (EGF, Her2) implicados en la proliferación así como componentes en las vías de PDGF (PDGF α) y de VEGF implicados en la angiogénesis. Se han identificado mutaciones de pérdida de función en el gen Ptc en pacientes con el síndrome del nevo basocelular (BCNS), una enfermedad hereditaria caracterizada por carcinomas basocelulares múltiples (BCCs). Mutaciones disfuncionales del gen Ptc también se han asociado también con un gran porcentaje de tumores de carcinomas basocelulares esporádicos (Chidambaram et al., Cancer Research 56: 4599-601 (1996); Gailani et al., Nature Genet. 14: 78-81 (1996); Hahn et al., Cell 85: 841-51 (1996); Johnson et al., Science 272: 1668-71 (1996); Uden et al., Cancer Res. 56: 4562-5; Wicking et al., Am. J. Hum. Genet. 60: 21-6 (1997)). Se cree que la

pérdida de la función de Ptc causa una señalización de Smo no controlada en el carcinoma basocelular. De forma similar, se han identificado mutaciones activadoras de Smo en tumores BCC esporádicos (Xie et al., Nature 391: 90-2 (1998)), lo que enfatiza el papel de Smo como subunidad de señalización en el complejo receptor para SHH.

5 Se han investigado diversos inhibidores de la señalización hedgehog tales como ciclopamina, un alcaloide natural que ha mostrado que detiene el ciclo celular en G0-G1 e induce apoptosis en SCLC. Se cree que la ciclopamina inhibe Smo al unirse a su haz heptahelicoidal. Se ha demostrado que la forskolina inhibe la vía de Hh posteriormente a Smo activando la proteína quinasa A que mantiene los factores de transcripción Gli inactivos. A pesar de los avances con éstos y otros compuestos, sigue existiendo una necesidad de potentes inhibidores de la vía de señalización hedgehog.

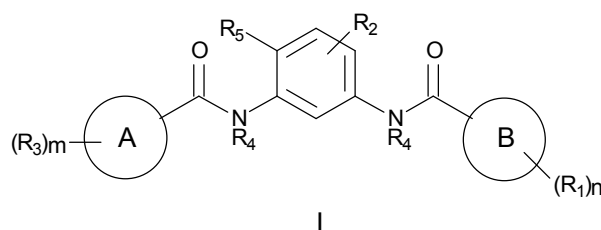
10 El documento WO 00/18738 A describe ciertos derivados de amida que son útiles como inhibidores de la enfermedad mediada por citoquinas. Dicho documento se refiere también a procedimientos para la fabricación de los derivados de amida de la invención, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo en virtud de la inhibición de la enfermedad mediada por citoquinas.

15 El documento WO 98/22103 A describe compuestos que inhiben la enzima quinasa raf (raf), una enzima que actúa aguas abajo de ras y desempeña un papel crucial en la transducción de señal hacia el núcleo. El documento se refiere también a métodos para fabricar los compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de enfermedades, especialmente cáncer, que están mediadas por la actividad de la quinasa raf.

20 El documento WO 2005/033288 A2 describe diversos métodos y compuestos para inhibir la activación de vías de señalización, tales como la vía Hedgehog por ejemplo, para inhibir estados de crecimiento aberrante resultantes de fenotipos tales como pérdida de la función de Ptc, ganancia de la función de hedgehog, o ganancia de la función de smoothened. Dicho documento describe además métodos y reactivos, que comprenden poner en contacto la célula con un agente, tal como un compuesto aromático, en una cantidad suficiente para actuar como agonista de una actividad de ptc normal, actuar como antagonista de una actividad de hedgehog normal, o actuar como antagonista de la actividad de smoothened, por ejemplo, para invertir o controlar el estado de crecimiento aberrante.

25 Compendio de la invención

En un aspecto de la invención, se proporciona el uso de un método para inhibir la señalización hedgehog en una célula que comprende poner en contacto dicha célula con un compuesto de la fórmula I:



en donde

el anillo A es benceno;

30 el anillo B es piridina;

R₁ is hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo o sulfonamida; en donde dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo y sulfonamida está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, oxo, o está sustituido con un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo o acilo;

35

o

R₁ es un carbociclo y un heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo, sulfonamida, un carbociclo o heterociclo; en donde dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo, sulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, oxo, o está sustituido con un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo o acilo;

40

R₂ es hidrógeno;

R₃ es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, un carbociclo o un heterociclo en donde cada alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfuro, sulfinilo,

45

sulfonilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, sulfonilo o alcoxilo;

cada R_4 es independientemente H o alquilo;

R_5 es cloro;

5 m es 0-3;

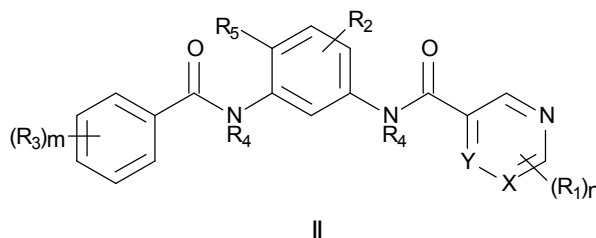
n es 0-4;

o una sal o solvato del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I en un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la señalización hedgehog en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I en un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I a un mamífero que lo necesite.

En otro aspecto de la presente invención se proporcionan nuevos compuestos que tienen la fórmula general (II)



15 en donde

X es CR_1 ;

Y es CR_1 ;

R_1 es hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo o sulfonamida; en donde dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo y sulfonamida está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, oxo, o está sustituido con un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo o acilo;

o

R_1 es un carbociclo y un heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo, sulfonamida, un carbociclo o heterociclo; en donde dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo, sulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, oxo, o está sustituido con un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo o acilo;

30 carbociclo es un anillo alifático mono-, bi-, o tricíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono, que es saturado o insaturado, aromático o no aromático;

heterociclo es un anillo mono-, bi-, o tricíclico, saturado o insaturado, aromático o no aromático que tiene de 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, en donde los átomos de anillo son 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno, azufre u oxígeno y el resto átomos de carbono;

35 R_2 es hidrógeno;

R_3 es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxilo, alcocarbonilo, carbamoilo, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, un carbociclo o un heterociclo, como se han definido anteriormente, en donde cada alquilo, acilo, alcoxilo, alcocarbonilo, carbamoilo, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, sulfonilo o alcoxilo;

40 R_4 es H o alquilo;

R₅ es cloro;

m es 0-3;

n es 0-4;

o una sal o solvato del mismo.

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

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

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

10 "Acilo" significa un sustituyente que contiene carbonilo, representado por la fórmula -C(O)-R en la que R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, un alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo en donde el alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo son como se han definido en esta memoria. Los grupos acilo incluyen alcanóilo (por ejemplo acetilo), aróilo (por ejemplo benzoílo), y heteroaróilo.

15 "Alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado (es decir, alquenilo, alquinilo), que tiene hasta 12 átomos de carbono a menos que se especifique lo contrario. Cuando se usa como parte de otro término, por ejemplo "alquilamino", la parte alquilo es preferiblemente una cadena hidrocarbonada saturada, sin embargo incluye también cadenas de carbonos hidrocarbonadas insaturadas tales como "alquenilamino" y "alquinilamino". "Alquilfosfinato" significa un grupo alquil-R(O)P- en donde R es H, alquilo, carbociclo-alquilo o heterociclo-alquilo. Los ejemplos de grupos alquilo preferidos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, n-heptilo, 3-heptilo, 2-metilhexilo, y similares. Las expresiones "alquilo inferior" "alquilo(C₁-C₄)" y "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" son sinónimas y se usan indistintamente para significar metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, ciclopropilo, 1-butilo, sec-butilo o t-butilo. A menos que se especifique, los grupos alquilo sustituidos pueden contener uno (preferiblemente), dos, tres o cuatro sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de los anteriores grupos alquilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a, cianometilo, nitrometilo, hidroximetilo, tritiloximetilo, propioniloximetilo, aminometilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, alquiloalcoxilometilo, aliloxilcarbonilaminometilo, carbamoiloximetilo, metoximetilo, etoximetilo, t-butoximetilo, acetoximetilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, trifluorometilo, 6-hidroxihexilo, 2,4-dicloro(n-butilo), 2-amino(iso-propilo), 2-carbamoiloxietilo y similares. El grupo alquilo puede también estar sustituido con un grupo carbociclo. Los ejemplos incluyen grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo, así como los correspondientes grupos -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, etc. Alquilos sustituidos preferidos son metilos sustituidos, por ejemplo un grupo metilo sustituido con los mismos sustituyentes que el grupo "alquilo(C_n-C_m)sustituido". Los ejemplos del grupo metilo sustituido incluyen grupos tales como hidroximetilo, hidroximetilo protegido (por ejemplo tetrahidropiranioloximetilo), acetoximetilo, carbamoiloximetilo, trifluorometilo, clorometilo, carboximetilo, bromometilo y yodometilo.

35 "Amidina" o "amidino" significa el grupo RRN-(NH)C- en donde cada R es independientemente H, OH, alquilo, alcoxilo, un carbociclo, un heterociclo, un alquilo sustituido con carbociclo o un alquilo sustituido con heterociclo; o ambos grupos R forman conjuntamente un heterociclo. Una amidina preferida es el grupo NH₂-(NH)C-.

40 "Amino" significa aminas primaria (es decir, -NH₂), secundaria (es decir, -NRH) y terciaria (es decir, -NRR) en donde R es independientemente alquilo, un carbociclo (por ejemplo arilo), un heterociclo (por ejemplo heteroarilo), alquilo sustituido con carbociclo (por ejemplo bencilo) o un alquilo sustituido con heterociclo, o alternativamente dos grupos R junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclo. Particulares aminas secundarias y terciarias son alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina y diaralquilamina. Particulares aminas secundarias y terciarias son metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y diisopropilamina.

45 "Grupo protector del grupo amino" como se usa en esta memoria se refiere a un derivado de los grupos comúnmente utilizados para bloquear o proteger un grupo amino mientras se realizan reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, así como muchos derivados con heteroátomos de N que se pueden separar para regenerar el grupo amino deseado. Grupos protectores del grupo amino preferidos son Boc, Fmoc y Cbz. Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", 2^a ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, capítulo 7; E. Haslam, "Grupos Protectores en Química Orgánica", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Capítulo 5, y T.W. Greene, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. La expresión "amino protegido" se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los anteriores grupos protectores del grupo amino.

55 "Arilo" cuando se usa solo o como parte de otro término significa un grupo carbocíclico aromático, ya sea condensado o no, que tiene indicado el número de átomos de carbono o, si no se indica ningún número, hasta 14

átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftaceno, y similares (ver por ejemplo Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13^a ed. Tabla 7-2). En una realización particular, arilo puede ser fenilo. Fenilo sustituido o arilo sustituido significa un grupo fenilo o grupo arilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, tales como 1-2, 1-3 o 1-4, elegidos, a menos que se especifique lo contrario, de halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, alquilo (por ejemplo alquilo(C₁-C₆)), alcoxilo (por ejemplo alcoxilo(C₁-C₆)), benciloxilo, carboxilo, carboxilo protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, aminometilo, aminometilo protegido, trifluorometilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, heterociclilo, arilo, u otros grupos especificados. Uno o más grupos metino (CH) y/o metileno (CH₂) en estos sustituyentes pueden estar a su vez sustituidos con un grupo similar a los indicados anteriormente. Los ejemplos de la expresión "fenilo sustituido" incluyen, pero no se limitan a, un grupo mono- o dhalofenilo tal como 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo y similares; un grupo mono- o dihidroxifenilo tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, sus derivados hidroxiprottegidos y similares; un grupo nitrofenilo tal como 3- o 4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo 4-cianofenilo; un grupo mono- o dialquilo inferior-fenilo tal como 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-etilfenilo, 3-n-propil-fenilo y similares; un grupo mono o dialcoxifenilo, por ejemplo 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-fenilo, 3-etoxifenilo, 4-isopropoxi-fenilo, 4-t-butoxi-fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo y similares; 3- ó 4-trifluorometilfenilo; un grupo mono- o dicarboxifenilo o fenilo carboxi-prottegido tal como 4-carboxifenilo; un mono- o di-hidroximetil-fenilo o fenilo hidroximetil-prottegido tal como 3-hidroximetil-prottegido-fenilo o 3,4-dihidroximetil-fenilo; un mono- o diaminometil-fenilo o aminometil-prottegido-fenilo tal como 2-aminometil-fenilo ó 2,4-aminometil-prottegido-fenilo; un mono- o di-N-(metilsulfonilamino)-fenilo tal como 3-(N-metilsulfonilamino)-fenilo. También, la expresión "fenilo sustituido" representa grupos fenilo disustituidos en los que los sustituyentes son diferentes, por ejemplo 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-nitrofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo, y similares, así como grupos fenilo trisustituidos en los que los sustituyentes son diferentes, por ejemplo 3-metoxi-4-benciloxi-6-metilsulfonilamino, 3-metoxi-4-benciloxi-6-fenilsulfonilamino, y grupos fenilo tetrasustituidos en los que los sustituyentes son diferentes tales como 3-metoxi-4-benciloxi-5-metil-6-fenilsulfonilamino. Los grupos fenilo sustituidos incluyen grupos 2-clorofenilo, 2-aminofenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-benciloxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxi-4-benciloxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-fenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-6-metil sulfonil aminofenilo. Los anillos arilo condensados pueden también estar sustituidos con cualquiera (por ejemplo 1, 2 ó 3) de los sustituyentes especificados en esta memoria de la misma manera que los grupos alquilo sustituidos.

"Carbamoilo" significa un sustituyente que contiene aminocarbonilo representado por la fórmula -C(O)N(R)₂ en la que R es H, hidroxilo, alcoxilo, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo o alcoxilo sustituidos con carbociclo, o alquilo o alcoxilo sustituidos con heterociclo en donde alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo son como se han definido en esta memoria. Los grupos carbamoilo incluyen alquilaminocarbonilo (por ejemplo etilaminocarbonilo, Et-NH-CO-), arilaminocarbonilo (por ejemplo fenilaminocarbonilo), aralquilaminocarbonilo (por ejemplo benzoilaminocarbonilo) un heterocicloaminocarbonilo (por ejemplo pipericinilaminocarbonilo), y en particular un heteroarilaminocarbonilo (por ejemplo piridilaminocarbonilo).

"Carbociclilo", "carbocíclico", "carbociclo" y "carbociclo" solo y cuando se usa como un resto en un grupo complejo tal como un grupo carbocicloalquilo, se refiere a un anillo alifático mono-, bi-, o tricíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono y preferiblemente de 3 a 7 átomos de carbono que pueden ser saturados o insaturados, aromáticos o no aromáticos. Los grupos carbocíclicos saturados preferidos incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y más preferidos son ciclopropilo y ciclohexilo y el más preferido es ciclohexilo. Los carbociclos insaturados preferidos son aromáticos, por ejemplo los grupos arilo como se han definido previamente, siendo fenilo el más preferido. Las expresiones "carbociclilo sustituido", "carbociclo sustituido" y "carbociclo sustituido", a menos que se especifique lo contrario, significan estos grupos sustituidos con los mismos sustituyentes que el grupo "alquilo sustituido".

"Grupo protector de carboxilo", como se usa en esta memoria, se refiere a uno de los derivados éster del grupo ácido carboxílico comúnmente utilizado para bloquear o proteger el grupo de ácido carboxílico mientras se realizan reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de tales grupos protectores de ácidos carboxílicos incluyen 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilendioxi-bencilo, bencildrilo, 4,4'-dimetoxibencildrilo, 2,2',4,4'-tetrametoxibencildrilo, alquilo tal como t-butilo o t-amilo, tritilo, 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4"-trimetoxitritilo, 2-fenilprop-2-ilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, fenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, beta-(trimetilsilil)etilo, beta-(di(n-butil)metilsilil)etilo, p-toluensulfoniletilo, 4-nitrobencilsulfoniletilo, alilo, cinamilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo, y restos similares. La especie de grupo protector de carboxilo no es crítica siempre que el ácido carboxílico derivatizado sea estable en las condiciones de la(s) reacción(es) subsiguientes en otras posiciones de la molécula y se pueda separar en el momento apropiado sin perturbar el resto de la molécula. En particular, es importante no someter una molécula con carboxilos protegidos a bases nucleofílicas fuertes tales como hidróxido de litio o NaOH, o a condiciones reductoras utilizando hidruros metálicos altamente activados tales como LiAlH₄. (Tales condiciones severas de separación también deben evitarse cuando se separan grupos protectores del grupo amino y grupos protectores del grupo hidroxilo, que se discuten más adelante). Grupos protectores preferidos de ácidos carboxílicos

son los grupos alquilo (por ejemplo metilo, etilo, t-butilo), alilo, bencilo y p-nitrobencilo. Grupos protectores de carboxilo similares usados en las técnicas de cefalosporinas, penicilinas y péptidos se pueden usar también para proteger sustituyentes con grupos carboxilo. Más ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, capítulo 5; E. Haslam, "Grupos Protectores en Química Orgánica", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Capítulo 5, y T.W. Greene, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, Capítulo 5. La expresión "carboxilo protegido" se refiere a un grupo carboxilo sustituido con uno de los anteriores grupos protectores de carboxilo.

"Guanidina" significa el grupo -NH-C(NH)-NHR en el que R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, un alquilo sustituido con carbociclo, o un alquilo sustituido con heterociclo. Un grupo guanidina particular es -NH-C(NH)-NH₂.

"Grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclilo", o "heterociclo" solos o cuando se usan como un resto en un grupo complejo tal como un grupo heterocicloalquilo, se usan indistintamente y se refieren a cualquier anillo mono-, bi-, o tricíclico, saturado o insaturado, aromático (heteroarilo) o no aromático que tiene especificado el número de átomos, generalmente de 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, en donde los átomos de anillo son carbonos y al menos un heteroátomo (nitrógeno, azufre u oxígeno) y preferiblemente 1 a 4 heteroátomos. "Heterociclosulfonilo" significa un grupo -SO₂-heterociclo; "heterociclosulfonilo" significa un grupo -SO-heterociclo. Normalmente, un anillo de 5 miembros tiene 0 a 2 dobles enlaces y el anillo de 6 ó 7 miembros tiene 0 a 3 dobles enlaces y los heteroátomos de nitrógeno o de azufre pueden opcionalmente estar oxidados (por ejemplo SO, SO₂), y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede opcionalmente estar cuaternizado. Los heterociclos no aromáticos preferidos incluyen morfolinilo (morfolino), pirrolidinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2H-piranilo, tetrahidropiranilo, tiiranilo, tietanilo, tetrahidrotietanilo, aziridinilo, azetidino, 1-metil-2-pirrolilo, piperacino y piperidinilo. Un grupo "heterocicloalquilo" es un grupo heterociclo como se ha definido anteriormente unido covalentemente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Heterociclos preferidos de 5 miembros que contienen un átomo de azufre u oxígeno y de uno a tres átomos de nitrógeno incluyen tiazol-2-ilo y N-óxido de tiazol-2-ilo, tiadiazolilo, en particular 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, oxazolilo, preferiblemente oxazol-2-ilo, y oxadiazolilo, tal como 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo. Heterociclos de anillos de 5 miembros preferidos que contienen de 2 a 4 átomos de nitrógeno incluyen imidazolilo, preferiblemente imidazol-2-ilo; triazolilo, preferiblemente 1,3,4-triazol-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, y tetrazolilo, preferiblemente 1H-tetrazol-5-ilo. Heterociclos preferidos de 5 miembros benzo-condensados son benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y bencimidazol-2-ilo. Heterociclos preferidos de 6 miembros contienen de uno a tres átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de azufre u oxígeno, por ejemplo piridilo, tal como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, y pirid-4-ilo; pirimidilo, preferiblemente pirimid-2-ilo y pirimid-4-ilo; triazinilo, preferiblemente 1,3,4-triazin-2-ilo y 1,3,5-triazin-4-ilo; piridazinilo, en particular piridazin-3-ilo, y pirazinilo. Los N-óxidos de piridina y N-óxidos de piridazina y los grupos piridilo, pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, piridazinilo y 1,3,4-triazin-2-ilo son un grupo preferido. Sustituyentes para heterociclos opcionalmente sustituidos, y otros ejemplos de los sistemas anulares de 5 y 6 miembros discutidos anteriormente se pueden encontrar en W. Druckheimer et al., patente de U.S. No. 4.278.793.

"Heteroarilo" solo y cuando se usa como un resto en un grupo complejo tal como un grupo heteroaralquilo, se refiere a cualquier sistema anular aromático mono-, bi-, o tricíclico que tiene indicado el número de átomos en donde al menos un anillo es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo nitrógeno, oxígeno, y azufre, y preferiblemente al menos un heteroátomo es nitrógeno (*Lang's Handbook of Chemistry, supra*). Se incluyen en la definición todos los grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos heteroarilo anteriores se condensan con un anillo bencénico. Se prefieren heteroarilos en los que el heteroátomo es nitrógeno u oxígeno. Los siguientes sistemas anulares son ejemplos de los grupos heteroarilo (ya sean sustituidos o sin sustituir) designados por el término "heteroarilo": tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, oxazinilo, triazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditiazinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tetrazinilo, tiatriazinilo, oxatriazinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo y purinilo, así como derivados benzo-condensados, por ejemplo benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo e indolilo. Un grupo particularmente preferido de "heteroarilo" incluye; 1,3-tiazol-2-ilo, 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, sal sódica de 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-hidroxil-1,3,4-triazol-5-ilo, sal sódica de 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-tiol-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, sal sódica de 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, sal sódica de 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 4-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, N-óxido de pirid-2-ilo, 6-metoxi-2-(n-óxido)-piridaz-3-ilo, 6-hidroxipiridaz-3-ilo, 1-metilpirid-2-ilo, 1-metilpirid-4-ilo, 2-hidroxipirimid-4-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-ilo, sal sódica de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-ilo, sal sódica de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-metoxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2,6-dimetil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo

y 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo. Un grupo alternativo de "heteroarilo" incluye; 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, sal sódica de 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, sal sódica de 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, sal sódica de 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, sal sódica de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo, y 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo.

"Grupo protector de hidroxilo" como se usa en esta memoria se refiere a un derivado del grupo hidroxilo comúnmente utilizado para bloquear o proteger el grupo hidroxilo mientras se realizan reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen grupos tetrahidropiranioloxilo, benzoílo, acetoxilo, carbamoiloxilo, bencilo, y sililéteres (por ejemplo TBS, TBDPS). Más ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, capítulos 2-3; E. Haslam, "Grupos Protectores en Química Orgánica", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Capítulo 5, y T.W. Greene, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. La expresión "hidroxilo protegido" se refiere a un grupo hidroxilo sustituido con uno de los anteriores grupos protectores de hidroxilo.

"Opcionalmente sustituido", a menos que se indique lo contrario, significa que un grupo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 0, 1, 2, 3 ó 4) de los sustituyentes enumerados para ese grupo en el que dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En una realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 1 sustituyente. En otra realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 2 sustituyentes. En otra realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 3 sustituyentes.

"Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de adición tanto ácidas como básicas. "Sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres y que no son indeseables biológicamente o de otro modo, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, y los ácidos orgánicos se pueden seleccionar de clases alifáticas, cicloalifáticas aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas, y sulfónicas de ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares.

Las "sales de adición básica farmacéuticamente aceptables" incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, maganeso, aluminio, y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, TEA, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, pipericina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas poliamínicas y similares. Bases orgánicas no tóxicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetamina, dicitlohexilamina, colina, y cafeína.

"Fosfinato" significa -P(O)R-OR en donde cada R es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Grupos fosfinato particulares son fosfinatos de alquilo (es decir, -P(O)R-O-alquilo), por ejemplo -P(O)Me-OEt.

"Sulfamoílo" significa -SO₂-N(R)₂ en donde cada R es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Grupos sulfamoílo particulares son alquilsulfamoílo, por ejemplo metilsulfamoílo (-SO₂-NHMe); arilsulfamoílo, por ejemplo fenilsulfamoílo; aralquilsulfamoílo, por ejemplo bencilsulfamoílo.

"Sulfuro" significa -S-R en donde R es H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Grupos sulfuro particulares son mercapto, sulfuro de alquilo, por ejemplo sulfuro de metilo (-S-Me); sulfuro de arilo, por ejemplo sulfuro de fenilo; sulfuro de aralquilo, por ejemplo sulfuro de bencilo.

"Sulfinilo" significa un grupo -SO-R en donde R es alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Grupos sulfinilo particulares son alquilsulfinilo (es decir, -SO-alquilo), por ejemplo metilsulfinilo; arilsulfinilo (es decir, -SO-arilo) por ejemplo fenilsulfinilo; aralquilsulfinilo, por ejemplo bencilsulfinilo.

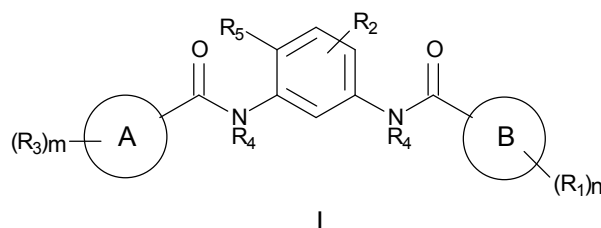
"Sulfonamida" significa -NR-SO₂-R en donde cada R es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo, un carbociclo o un heterociclo. Grupos sulfonamida particulares son

alquilsulfonamida (por ejemplo -NH-SO₂-alquilo), por ejemplo metilsulfonamida; arilsulfonamida (es decir, -NH-SO₂-arilo), por ejemplo fenilsulfonamida; aralquilsulfonamida, por ejemplo bencilsulfonamida.

5 "Sulfonilo" significa un grupo -SO₂-R en donde R es alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Grupos sulfonilo particulares son alquilsulfonilo (es decir, -SO₂-alquilo), por ejemplo metilsulfonilo; arilsulfonilo, por ejemplo fenilsulfonilo; aralquilsulfonilo, por ejemplo bencilsulfonilo.

La frase "y sus sales y solvatos" como se usa en esta memoria significa que los compuestos de la invención pueden existir en una o una mezcla de sales y formas solvatadas. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede estar sustancialmente puro en una forma particular de sal o solvato o bien puede ser mezclas de dos o más formas de sal o solvato.

10 La presente invención proporciona un método para inhibir la señalización hedgehog en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con compuestos que tienen la fórmula general I:



en donde el anillo A, anillo B, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, m y n son como se han definido en esta memoria.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan nuevos compuestos que tienen la fórmula general (I).

El anillo A es benceno.

15 El anillo B es piridina. En una realización particular, el anillo B es piridin-2-ilo.

En realizaciones particulares, el heterociclo (en todos los casos, por ejemplo, para A, B, R₁, R₃ y como un sustituyente) tiene solamente heteroátomos de N, solamente heteroátomos de O o solamente heteroátomos de S, o tiene una combinación de heteroátomos, por ejemplo átomos de N y S, átomos de N y O, átomos de O y S, o átomos de N, O y S.

20 R₁ es hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo o sulfonamida; en donde dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo y sulfonamida está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, oxo, o está sustituido con un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo o acilo. En una realización, R₁ es halógeno, alquilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, haloalquilo o alquilsulfonilalquilo.

25 En una realización particular R₁ es Cl, metilo, metoxilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, CF₃, bromometilo, metilsulfonilmetilo. En otra realización R₁ es heterocicloalquilo, heterocicloaminoalquilo. En una realización particular R₁ es piperacilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinometilo opcionalmente sustituido con metilo o etilo. En otra realización particular R₁ es 4-metilpiperidin-4-ilaminometilo.

30 Alternativamente, R₁ es un carbociclo y un heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo, sulfonamida, un carbociclo o heterociclo; en donde dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo, sulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, oxo, o está sustituido con un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo o acilo. En una realización, R₁ es piperacina opcionalmente sustituida con alquilo, acilo, o hidroxialquilo. En una realización particular R₁ es metilo, etilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, 3-metilbutanoilo, ciclopropilcarbonilo o hidroxietilo. En otra realización R₁ es 1,2,4-triazol-1-ilo. En otra realización R₁ es piperidina opcionalmente sustituida con hidroxilo. En una realización particular R₁ es 4-hidroxipiperidin-1-ilo. En otra realización R₁ es morfolino. En otra realización R₁ es fenilo.

40 En una realización, R₁ es alquilo, haloalquilo, arilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo en donde dicho arilo, heterociclo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo, alcanilo o hidroxialquilo. En una realización, R₁ es un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo o alcanilo. En una realización, R₁ es alquilo o haloalquilo. En una realización, R₁ es Me, CF₃, fenilo, 4-F-fenilo, piperacil-1-ilo, 4-metilpiperacil-1-ilo, 4-etilpiperacil-1-ilo, 4-acetilpiperacil-1-ilo, 3,5-dimetilpiperacil-1-ilo, 4-(2-hidroxi-etil)-piperacil-1-ilo, (4-metilpiperacil-1-il)metilo, (4-etilpiperacil-1-il)metilo, (4-acetilpiperacil-1-il)metilo, (3,5-dimetilpiperacil-1-il)metilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, (piperidin-1-il)metilo, (1-metilpiperidin-4-ilamino)metilo, morfolino, (3,5-dimetil)morfolino, morfolinometilo o 1H-1,2,4-triazol-1-ilo.

R₂ es H.

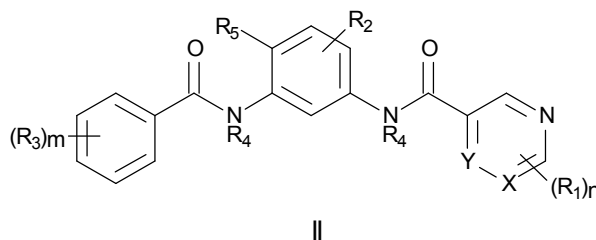
R₃ es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, un carbociclo o un heterociclo en donde cada alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, sulfonilo o alcoxilo. En una realización particular, R₃ es halógeno (por ejemplo F o Cl), alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo o un heterociclo. En una realización particular, R₃ es Me, F, Cl, -CH₂-SO₂-Me, -SO₂-Me, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, morfolino, tiomorfolino-metilo (en el que S está en la forma oxidada SO₂), 1,2,3-tiadiazol-4-ilo o N-metil-piperidinilo. En una realización particular, el anillo A está sustituido con grupos R₃ como sigue: o-Me, m-Me, p-Me, p-F, o-F, m-F, m-F y p-F, o-Cl, m-Cl, p-Cl, p-F y m-Cl, p-CH₂-SO₂-Me, p-SO₂-Me, o-Cl, p-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, p-1*H*-imidazol-1-ilo, o-morfolino, p-tiomorfolino-metilo (en el que S está en la forma oxidada SO₂), p-1,2,3-tiadiazol-4-ilo o p-N-metil-piperidinilo.

En una realización particular m es 0, es decir, R₃ está ausente. En otra realización particular m es 1-3. En una realización particular R₃ es 1.

R₄ en cada caso es independientemente H o alquilo. En una realización R₄ es independientemente H o metilo. En una realización R₄ es H en cada caso. En otra realización R₄ es metilo en cada caso.

R₅ es cloro.

En otro aspecto de la invención se proporcionan compuestos que tienen la fórmula general II:



en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, m y n son como se han definido en esta memoria y

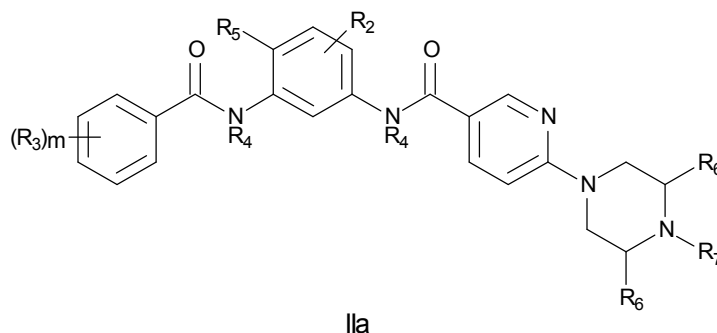
X es CR₁;

20 Y es CR₁; y

solvatos y sus solvatos.

X e Y son ambos CR₁.

En una realización particular, los compuestos de la invención tienen la fórmula general IIa:



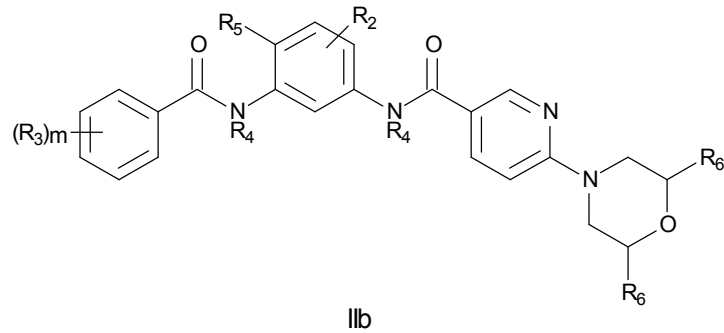
en donde R₂, R₃, R₄, R₅ y m son como se han definido en esta memoria;

25 R₆ es independientemente H o alquilo; y

R₇ es H, alquilo, alquilo hidroxil-sustituido o alcanoilo.

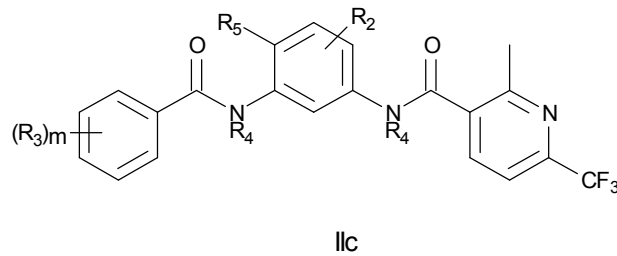
En una realización particular ambos R₆ son H. En una realización particular ambos R₆ son metilo. En una realización particular R₇ es H. En una realización particular R₇ es acetilo.

En una realización particular, los compuestos de la invención tienen la fórmula general IIb:



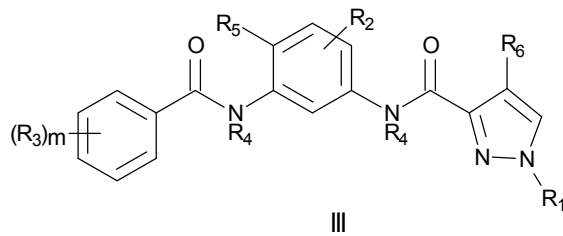
en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y m son como se han definido en esta memoria y R_6 es independientemente H o alquilo. En una realización particular ambos R_6 son H. En una realización particular ambos R_6 son metilo.

En una realización particular, los compuestos de la invención tienen la fórmula general IIc:



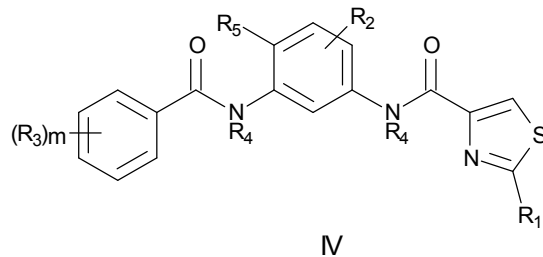
en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y m son como se han definido en esta memoria.

5 También se describen en esta memoria compuestos que tienen la fórmula general III:



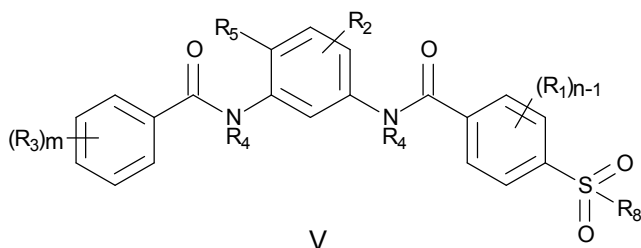
en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y m son como se han definido en esta memoria y R_6 es H o alquilo.

También se describen en esta memoria compuestos que tienen la fórmula general IV:



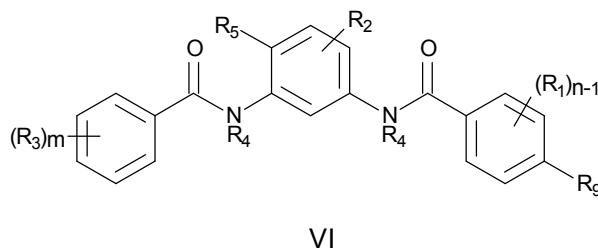
en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y m son como se han definido en esta memoria.

También se describen en esta memoria compuestos que tienen la fórmula general V:



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m y n son como se han definido en esta memoria; y R_8 es H, alquilo o haloalquilo.

También se describen en esta memoria compuestos que tienen la fórmula general VI:



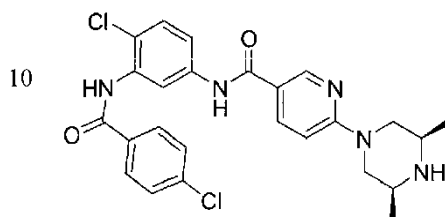
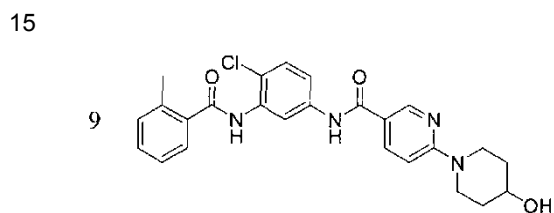
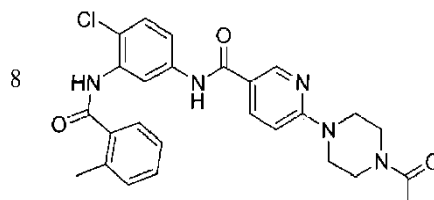
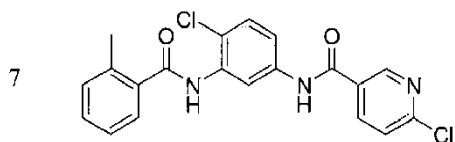
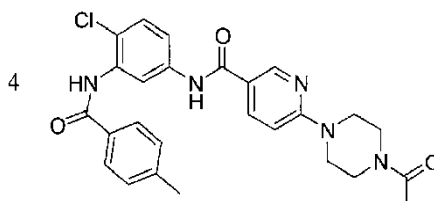
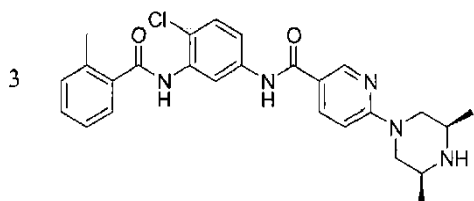
en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m y n son como se han definido en esta memoria; y R_9 es heteroarilo.

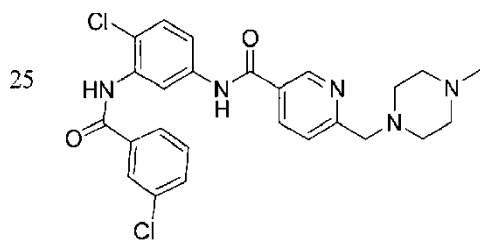
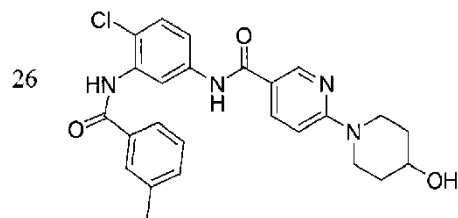
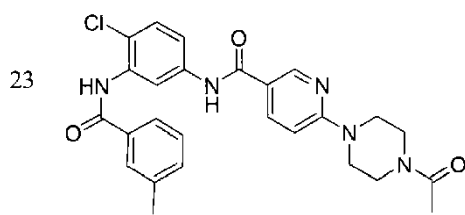
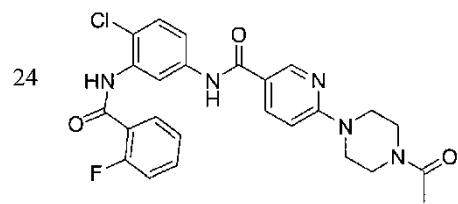
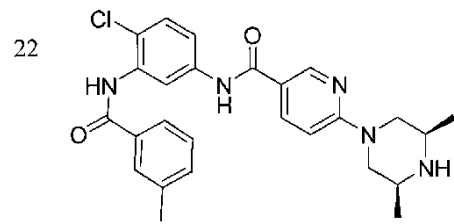
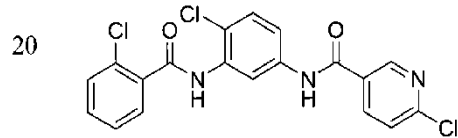
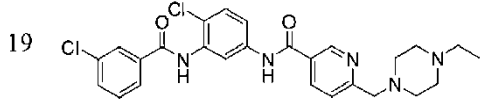
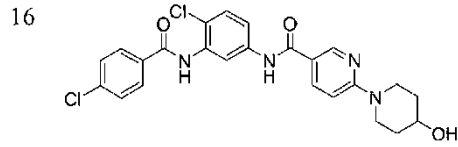
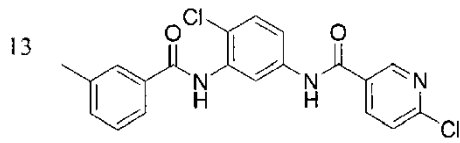
- 5 En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de los compuestos de la invención en un método para inhibir la señalización hedgehog en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, IIa-IIc.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de los compuestos de la invención en un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, IIa-IIc.

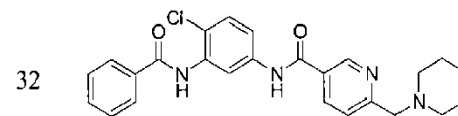
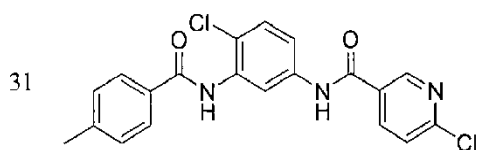
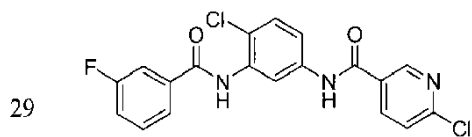
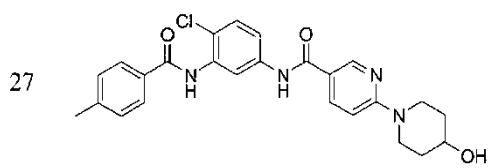
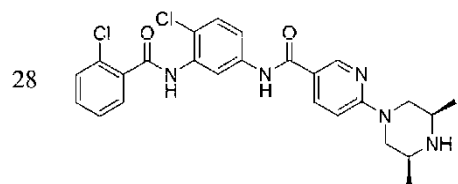
- 10 En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de los compuestos de la invención en un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la señalización hedgehog en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, IIa-IIc.

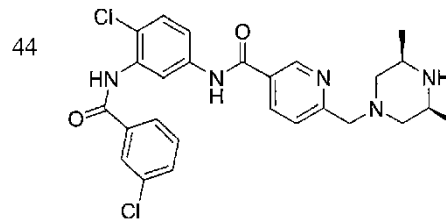
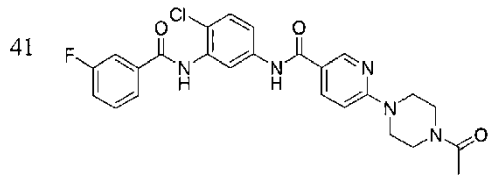
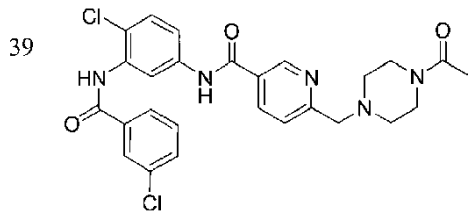
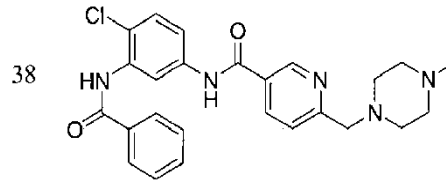
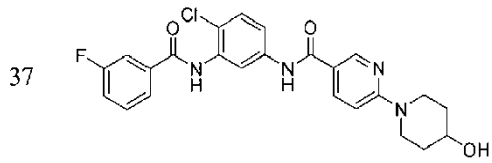
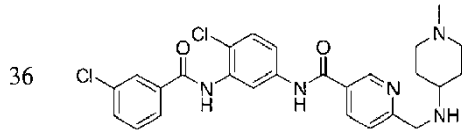
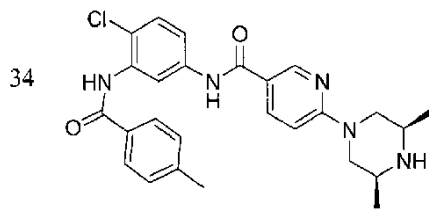
Los compuestos particulares de la invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:



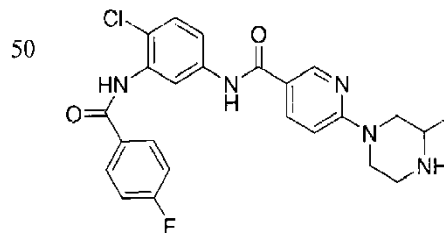
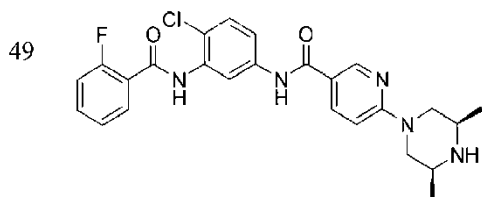
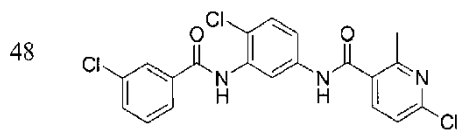
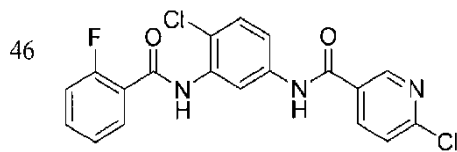


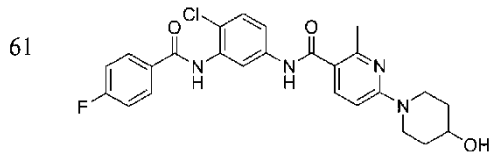
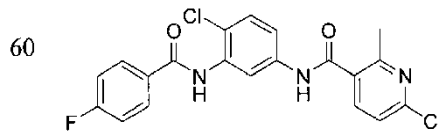
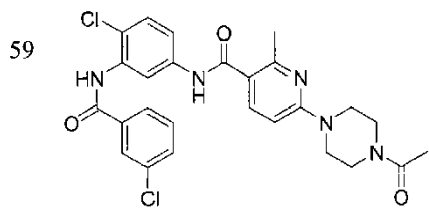
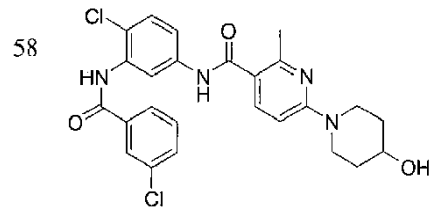
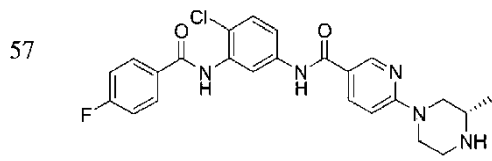
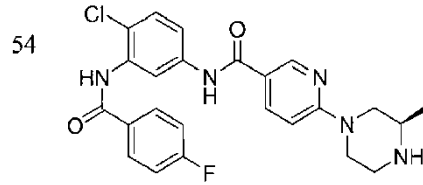
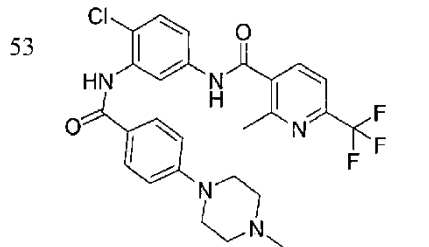
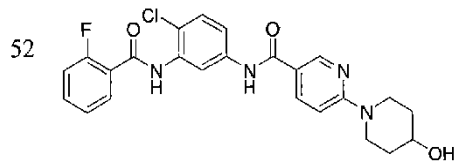
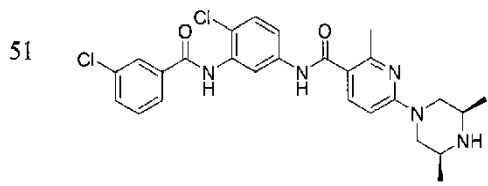
5



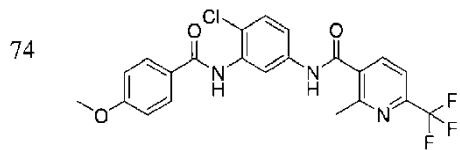
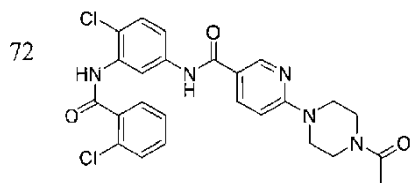
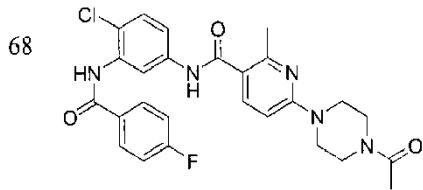
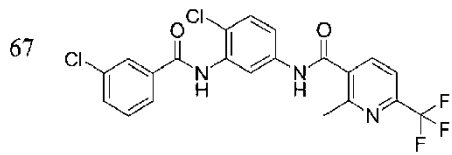


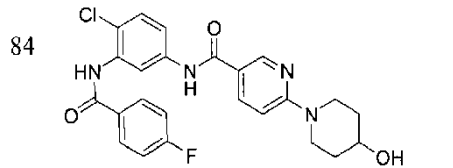
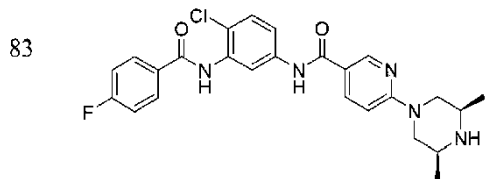
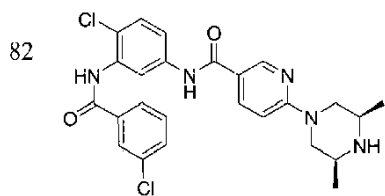
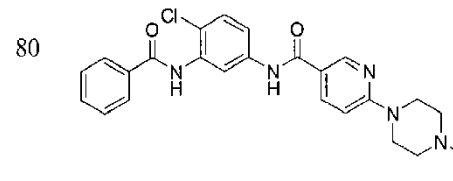
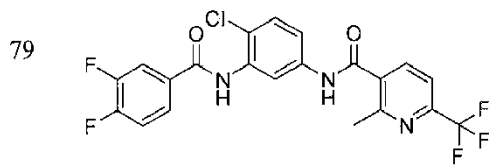
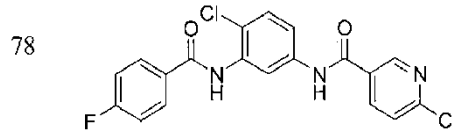
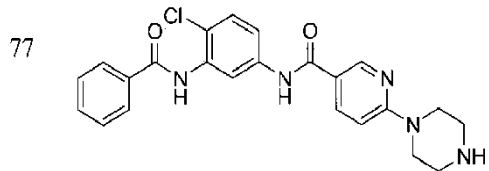
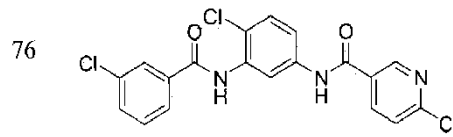
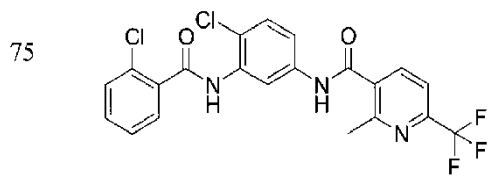
5



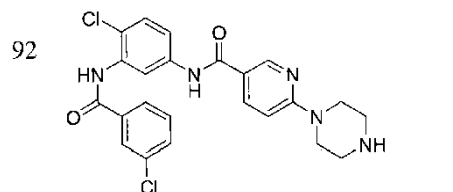
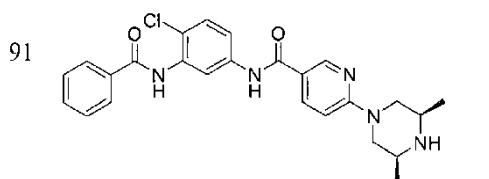
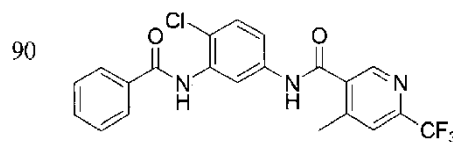
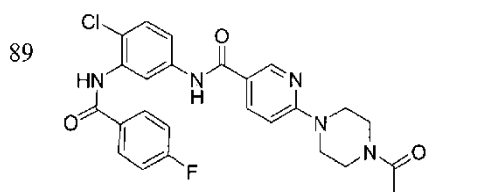
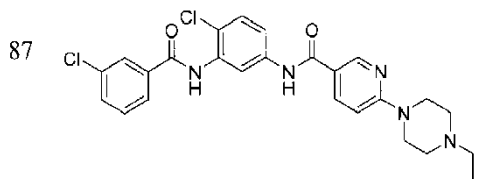
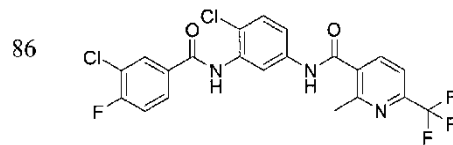
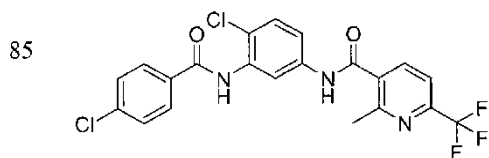


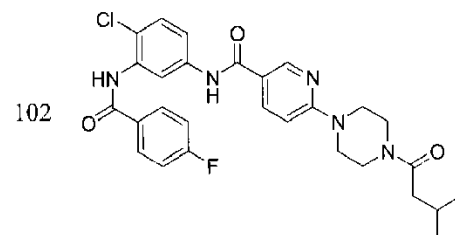
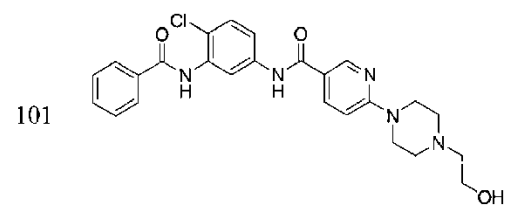
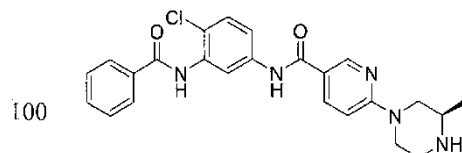
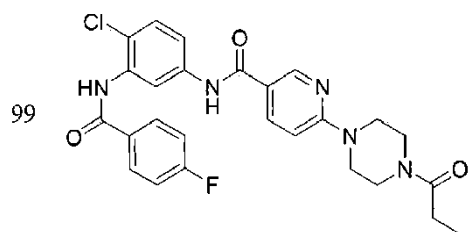
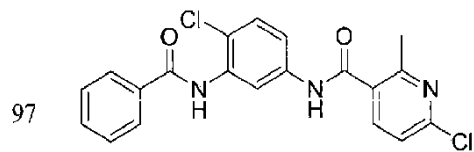
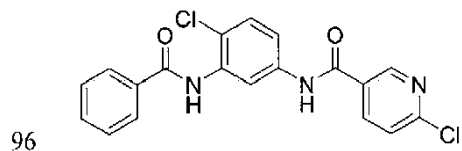
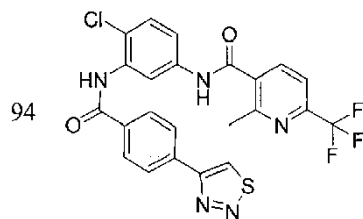
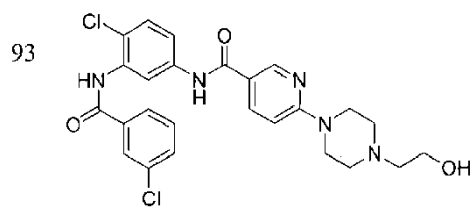
5



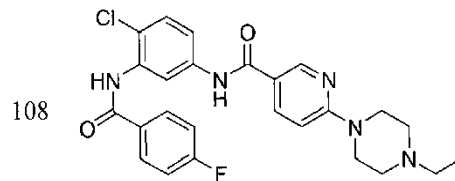
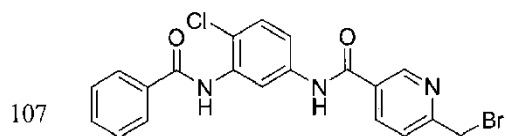
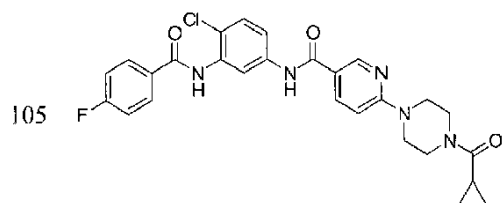
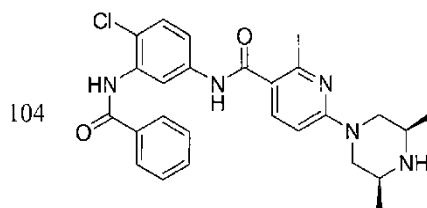
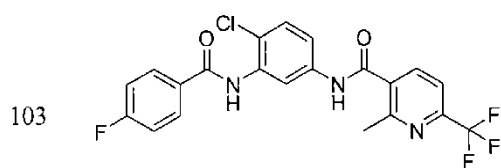


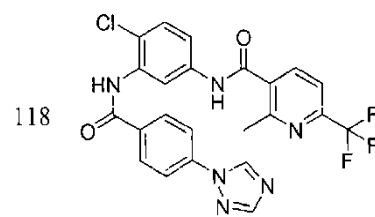
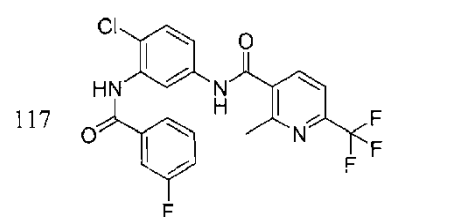
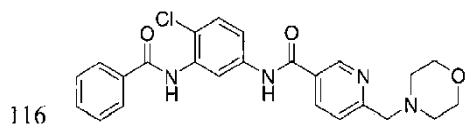
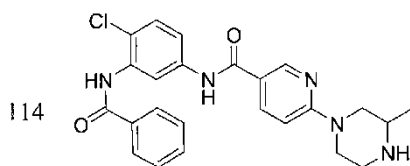
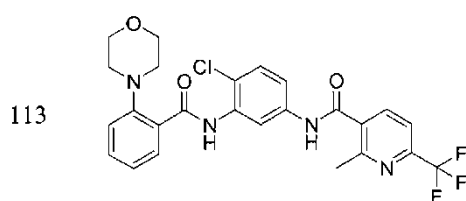
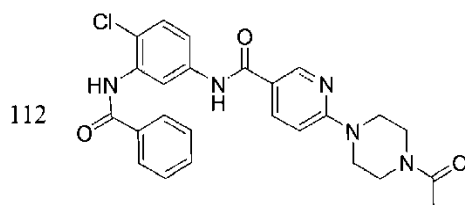
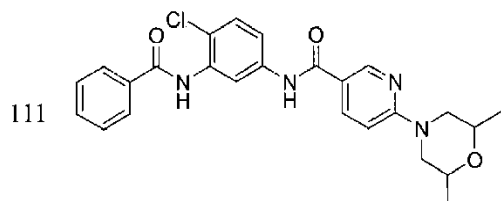
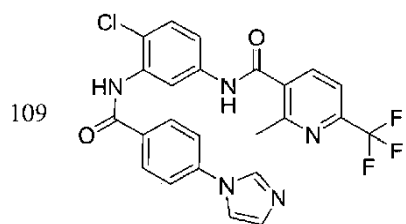
5



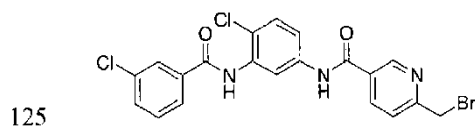
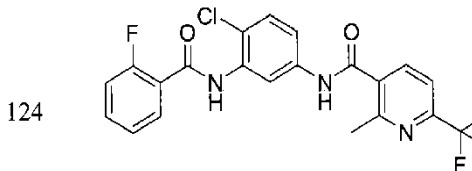
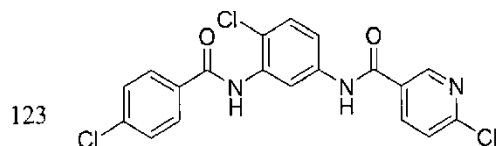
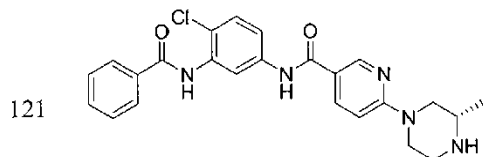
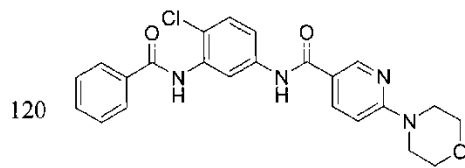
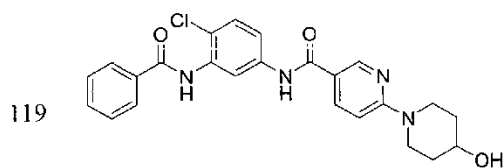


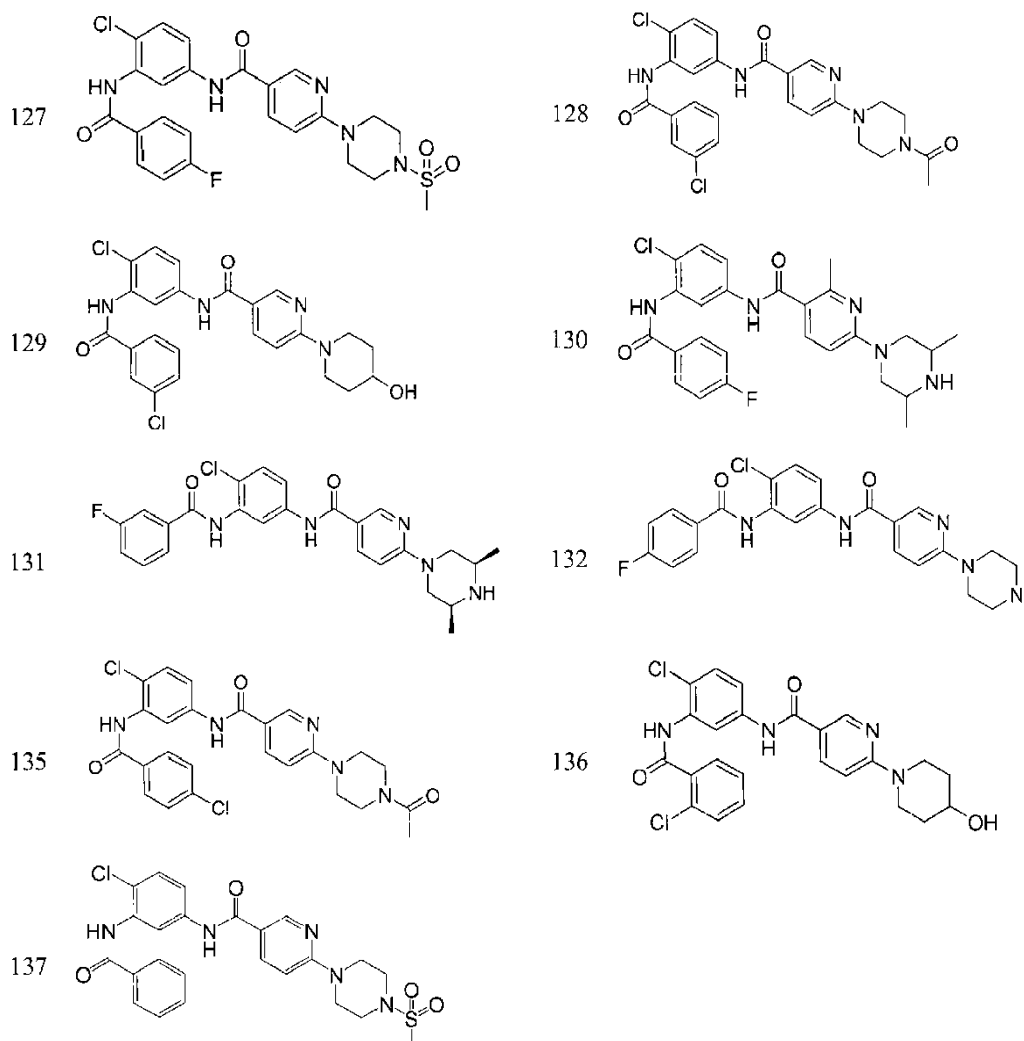
5





5



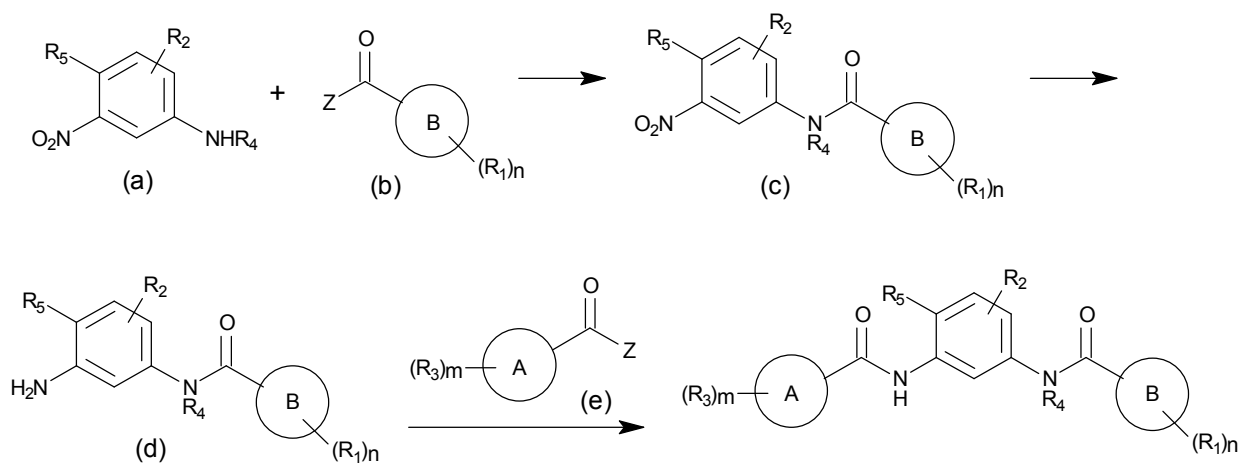


5

10

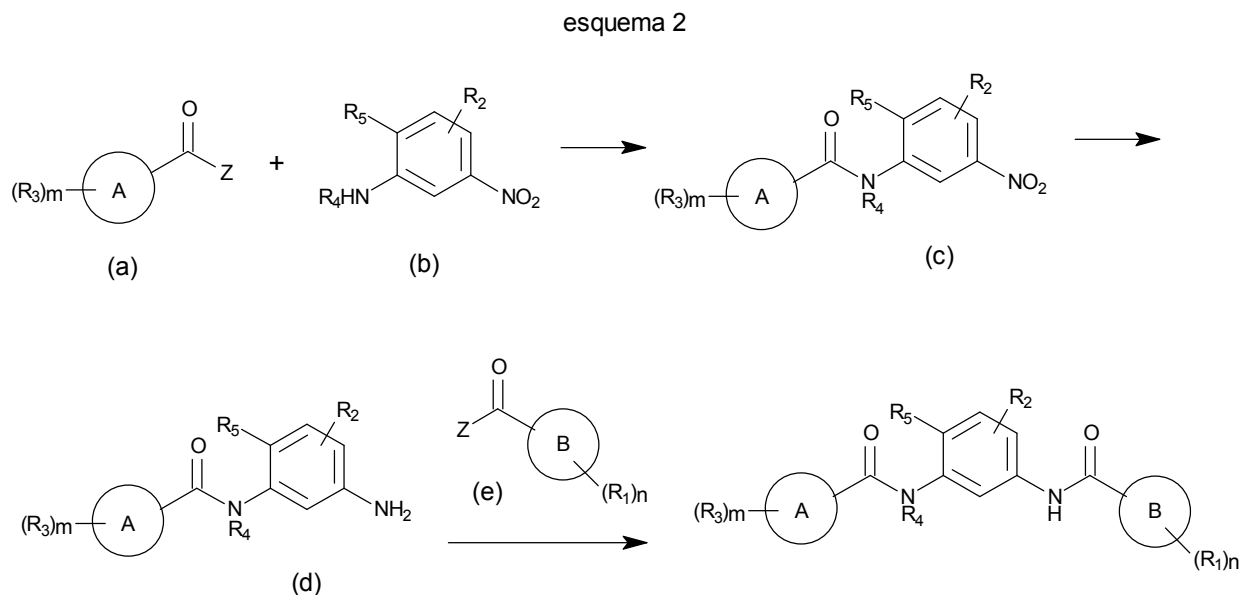
Los compuestos de la invención se preparan usando técnicas de síntesis orgánica estándar a partir de materiales de partida y reactivos disponibles comercialmente. Se entenderá que los procedimientos sintéticos utilizados en la preparación de compuestos de la invención dependerán de los sustituyentes particulares presentes en un compuesto y que se pueden requerir diversos procedimientos de protección y desprotección como es estándar en la síntesis orgánica. Los compuestos de la invención se pueden preparar copulando los anillos A, B y central a través de procedimientos de formación de enlaces amida establecidos según el siguiente esquema general 1:

esquema 1



en donde Z es un haluro (tal como cloro) o hidroxilo. La nitroanilina (a) se copula con un haluro de ácido o ácido carboxílico (b) para dar el compuesto intermedio (c) que se reduce posteriormente para dar amina (d). La amina (d) se copula después con haluro de ácido o ácido carboxílico (e) para dar el compuesto final.

5 Los compuestos de la invención se pueden preparar también copulando los anillos en una secuencia alternativa según el procedimiento general 2:



en el que la nitroanilina (b) se copula con un haluro de ácido o ácido carboxílico (a) para dar el compuesto intermedio (c) que se reduce posteriormente para dar amina (d). La amina (d) se copula después con haluro de ácido o ácido carboxílico (e) para dar el compuesto final.

10 Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos. En consecuencia, los compuestos pueden existir como diastereoisómeros, enantiómeros o sus mezclas. Las síntesis de los compuestos pueden utilizar racematos, diastereoisómeros o enantiómeros como materiales de partida o como compuestos intermedios. Los compuestos diastereoisómeros pueden separarse por métodos cromatográficos o de cristalización.

15 De forma similar, las mezclas enantioméricas se pueden separar usando los mismos procedimientos u otros conocidos en la técnica. Cada uno de los átomos de carbono asimétricos puede estar en la configuración R o S y ambas configuraciones están dentro del alcance de la invención.

La invención abarca también profármacos de los compuestos descritos anteriormente. Los profármacos adecuados incluyen grupos protectores de amino conocidos y grupos protectores de carboxilo que se liberan, por ejemplo hidrolizados, para dar el compuesto parental en condiciones fisiológicas. Una clase particular de profármacos son los

20 compuestos en los que un átomo de nitrógeno de un grupo amino, amidino, aminoalquilenamino, iminoalquilenamino o guanidino está sustituido con un grupo hidroxilo (OH), un grupo alquilcarbonilo (-CO-R), un alcocarbonilo (-CO-OR), un grupo aciloxialquil-alcocarbonilo (-CO-O-R-O-CO-R) en donde R es un grupo monovalente o divalente y como se ha definido anteriormente o un grupo que tiene la fórmula -C(O)-O-CP1P2-haloalquilo, en donde P1 y P2 son iguales o diferentes y son H, alquilo inferior, alcóxilo inferior, ciano, halo-alquilo inferior o arilo. Los compuestos

25 profármacos se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la invención descritos anteriormente con un compuesto acilo activado para unir un átomo de nitrógeno del compuesto de la invención al carbonilo del compuesto acilo activado. Los compuestos carbonilo activados adecuados contienen un grupo bien eliminable unido al carbono carbonílico e incluyen haluros de acilo, acilaminas, sales de acilpiridinio, acilalcóxidos, en particular acilfenóxidos, tales como p-nitrofenoxiacilo, dinitrofenoxiacilo, fluorofenoxiacilo, y difluorofenoxiacilo. Las reacciones

30 son generalmente exotérmicas y se realizan en disolventes inertes a temperaturas reducidas tales como -78 a aproximadamente 50°C. Las reacciones usualmente se realizan también en presencia de una base inorgánica tal como carbonato potásico o bicarbonato sódico, o una base orgánica tal como una amina, incluyendo piridina, TEA, etc. Una manera de preparar profármacos se describe en el documento USSN 08/843.369 presentado en Abril 15, 1997 (correspondiente a la publicación PCT WO9846576) cuyos contenidos se incorporan en esta memoria como

35 referencia en su totalidad.

Los compuestos de la invención inhiben la señalización hedgehog y son útiles en métodos para el tratamiento de cánceres asociados con señalización hedgehog aberrante, por ejemplo cuando Patched falla o inadecuadamente reprime Smoothed (fenotipo de pérdida de función de Ptc) y/o cuando Smoothed es activa independientemente de la represión de Patched (fenotipo de ganancia de función de Smo). Los ejemplos de tales tipos de cáncer

40 incluyen el carcinoma basocelular, tumores neuroectodérmicos tales como medullablastoma, meningioma,

hemangioma, glioblastoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de pulmón escamoso, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, condrosarcoma, carcinoma de mama, rhabdomyosarcoma, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de vías biliares, carcinoma renal, carcinoma de tiroides. Los compuestos de la invención se pueden administrar antes de, simultáneamente con, o después de la administración de otros tratamientos anticancerosos tales como radioterapia o quimioterapia. Los compuestos quimioterapéuticos citostáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, (i) antimetabolitos, tales como citarabina, fludarabina, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, gemcitabina, hidroxiaurea o metotrexato; (ii) agentes de fragmentación de ADN, tales como bleomicina, (iii) agentes de reticulación de ADN, tales como clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida o mostaza de nitrógeno; (iv) agentes intercalantes tales como adriamicina (doxorubicina) o mitoxantrona; (v) inhibidores de la síntesis de proteínas, tales como L-asparaginasa, cicloheximida, puromicina o toxina de difteria; (vi) venenos de topoisomerasa I, tales como camptotecina o topotecán; (vii) venenos de topoisomerasa II, tales como etopósido (VP-16) o tenipósido; (viii) agentes dirigidos por microtúbulos, tales como colcemid, colchicina, paclitaxel, vinblastina o vincristina; (ix) inhibidores de quinasas tales como flavopiridol, estaurosporina, STI571 (CPG 57148B) o UCN-01 (7-hidroxistaurosporina); (x) agentes de investigación diversos tales como tioplatino, PS-341, butirato de fenilo, ET-18-OCH₃, o inhibidores de farnesil transferasa (L-739749, L-744832); polifenoles tales como quercetina, resveratrol, piceatanol, galato de epigallocatequina, teaflavinas, flavanoles, procianidinas, ácido betulínico y sus derivados; (xi) hormonas tales como glucocorticoides o fenretinida; (xii) antagonistas de hormonas, tales como tamoxifeno, finasterida o antagonistas de LHRH. En una realización particular, los compuestos de la presente invención se coadministran con un compuesto citostático seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, doxorubicina, taxol, taxotere y mitomicina C.

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

Con el fin de sensibilizar a las células para la apoptosis, los compuestos de la presente invención pueden usarse también en combinación con radioterapia. La frase un "radioterapia" se refiere al uso de radiación electromagnética o de partículas en métodos de tratamiento de neoplasia. La radioterapia se basa en el principio de que altas dosis de radiación administrada a un área diana dará como resultado la muerte de las células que se reproducen tanto en tejidos tumorales como normales. El régimen de dosificación de radiación se define generalmente en términos de dosis absorbida de radiación (rad), tiempo y fraccionamiento, y debe ser cuidadosamente definido por el oncólogo. La cantidad de radiación que recibe un paciente dependerá de diversas consideraciones, que incluyen la ubicación del tumor en relación con otros órganos del cuerpo y la medida en que el tumor se ha diseminado. Ejemplos de agentes radioterapéuticos se proporcionan en, pero no se limitan a, la radioterapia y son conocidos en la técnica (Hellman, Principios de Radioterapia, Cáncer, en Principios I y Práctica de Oncología 24875 (Devita et al., 4^a ed., vol 1, 1993). Los avances recientes en radioterapia incluyen radiación de haz externo conformal tridimensional, radioterapia modulada por intensidad (IMRT), la radiocirugía estereotáctica y la braquiterapia (radioterapia intersticial), esta última colocando la fuente de radiación directamente en el tumor como "semillas" implantadas. Estas modalidades de tratamiento más nuevas distribuyen mayores dosis de radiación al tumor, lo que explica su mayor eficacia en comparación con la radioterapia de haz externo estándar.

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

Los compuestos de la invención inhiben la angiogénesis y por tanto son útiles en los métodos de tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por angiogénesis tales como tumores, en particular tumores sólidos tales como de colon, pulmón, páncreas, ovario, mama y glioma. Además, los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar la degeneración macular, por ejemplo degeneración macular húmeda relacionada con la edad. Los compuestos de la invención también son útiles para tratar enfermedades inflamatorias/inmunes tales como la enfermedad inflamatoria intestinal de Crohn, síndrome de Sjögren, asma, rechazo de trasplante de órganos, lupus

eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis y esclerosis múltiple. Los compuestos de la invención también son útiles como depilatorios.

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

La composición de la invención se formulará, dosificará y administrará de una manera consistente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el lugar de administración del agente, el método de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos por los médicos. La "cantidad eficaz" del compuesto a administrar se regirá por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para disminuir la señalización de la vía hedgehog o bien es la cantidad mínima necesaria para causar la reducción del tamaño, volumen o masa de un tumor que responde a la señalización hedgehog, o una reducción en el aumento del tamaño, volumen o masa de dicho tumor en relación con el aumento en ausencia de administración del compuesto de la invención. Alternativamente, "cantidad eficaz" del compuesto significa la cantidad necesaria para reducir el número de células malignas o la velocidad de aumento del número de células malignas. Alternativamente, "cantidad eficaz" es la cantidad del compuesto de la invención requerida para aumentar la supervivencia de pacientes afectados con un tumor sensible a la vía anti-hedgehog. Dicha cantidad puede estar por debajo de la cantidad que es tóxica para las células normales, o para el mamífero en su conjunto. Con respecto a las indicaciones no malignas, "cantidad eficaz" significa la cantidad de compuesto de la invención requerida para disminuir la gravedad de la indicación particular o sus síntomas.

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

El compuesto de la invención puede administrarse por cualquier medio adecuado, que incluye administración oral, tópica, transdérmica, parenteral, subcutánea, rectal, intraperitoneal, intrapulmonar, e intranasal, y, si se desea para tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea. Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es un comprimido que contiene aproximadamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, ó 500 mg del compuesto de la invención, combinado con aproximadamente 90-30 mg de lactosa anhidra, aproximadamente 5-40 mg de croscarmelosa sódica, aproximadamente 5-30 mg de poli(vinilpirrolidona) (PVP) K30, y aproximadamente 1-10 mg de estearato magnésico. Los ingredientes en polvo se mezclan conjuntamente primero, y después se mezclan con una disolución del PVP. La composición resultante puede secarse, granularse, mezclarse con el estearato magnésico y comprimirse hasta forma de tableta usando equipo convencional. Puede prepararse una formulación de aerosol disolviendo el compuesto, por ejemplo 5-400 mg, de la invención en una disolución tampón adecuada, por ejemplo un tampón fosfato, añadiendo un agente tónico, por ejemplo una sal tal como cloruro sódico, si se desea. La disolución se filtra normalmente, por ejemplo usando un filtro de 0,2 micrómetros, para separar impurezas y contaminantes. Las formulaciones tópicas incluyen pomadas, cremas, lociones, polvos, disoluciones, pesarios, sprays, aerosoles y cápsulas. Las pomadas y cremas se pueden formular con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes y/o disolventes adecuados. Tales bases pueden incluir agua y/o un aceite tal como una parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino o un disolvente tal como un poli(etilenglicol). Los agentes espesantes que se pueden usar incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, cera microcristalina y cera de abejas. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y pueden contener uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes. Los polvos para aplicación externa pueden formularse mediante cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo talco, lactosa o almidón. Se pueden formular gotas con una base acuosa o no acuosa que comprende también uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión.

Ejemplos

La invención se entenderá más completamente con referencia a los ejemplos siguientes. Sin embargo, no se debe interpretar que limiten el alcance de la invención. Las abreviaturas usadas en esta memoria son las siguientes:

BuOH: butanol;

DIPEA: di-isopropiletilamina;

DMA: NN-dimetilacetamida;

DMAP: 4- dimetilaminopiridina;

5 DME: 1,2-dimetoxietano;

DMF: dimetilformamida;

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

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-Azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;

HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia

10 MPLC: cromatografía líquida de media presión (resolución media)

NBS: N-Bromosuccinimida;

TEA: trietilamina;

TASF: difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio;

THF: tetrahidrofurano;

15 EtOH: Etanol;

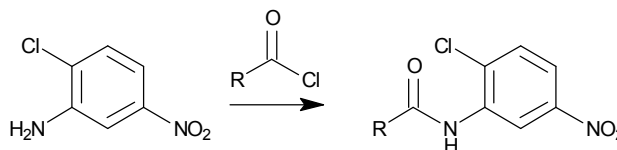
MeOH: Metanol;

μL : microlitro

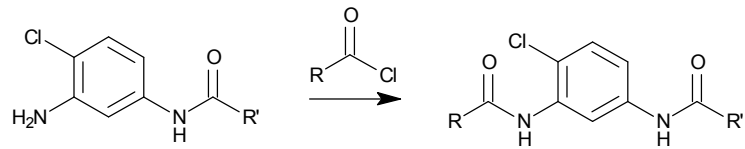
20 Todos los reactivos se obtuvieron comercialmente a menos que se indique lo contrario. Las reacciones se realizaron usando material de vidrio secado al horno bajo una atmósfera de nitrógeno. Los líquidos y disoluciones sensibles al aire y a la humedad se transfirieron mediante una jeringa o una cánula de acero inoxidable. Las disoluciones orgánicas se concentraron bajo presión reducida (aprox. 15 mm Hg) por evaporación rotatoria. A menos que se indique lo contrario, todos los disolventes usados se obtuvieron comercialmente. La purificación cromatográfica de los productos se llevó a cabo mediante el uso de un CombiFlash Companion de Isco y medios. Los tiempos de reacción se dan solo con fines ilustrativos. El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (TLC) y cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS). La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó sobre placas de gel de sílice 60 F₂₅₄ de EM Science (250 μm). La visualización del cromatograma desarrollado se realizó mediante desactivación fluorescente. Los resultados de LC-MS se obtuvieron con un instrumento 10AD LC de Shimadzu en una columna Phenomenex (50 x 4.6 mm, 5 μm) que funcionaba a 3 mL/min. Se usó un detector SPD-10A de Shimadzu monitorizando a 214 y 254 nm. La espectrometría de masas de cuadrupolo simple se realizó en un espectrómetro de masas Applied Biosystems. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en un espectrómetro Inova de Varian que funcionaba a 400 MHz para ¹H y se relacionaron internamente con tetrametilsilano (TMS) en partes por millón (ppm). Los datos para ¹H NMR se registran como sigue: desplazamiento químico (δ , ppm), multiplicidad (s, singlete); bs, singlete ancho; d, doblete; t, triplete; q, quartete; quint, quintete; sext, sextete; hept, heptete; m, multiplete; bm, multiplete ancho), y la integración. La estructura y la pureza de todos los productos finales se evaluaron mediante al menos una de las técnicas siguientes: LC-MS, NMR, TLC.

Ejemplo 1. Procedimientos generales

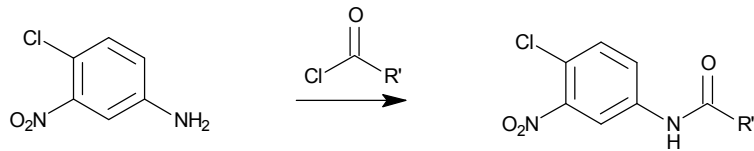
1. Formación de enlace amida con cloruros de ácido.



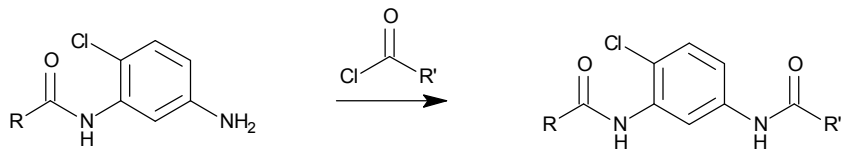
o



o

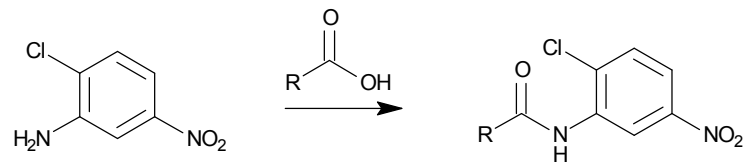


o

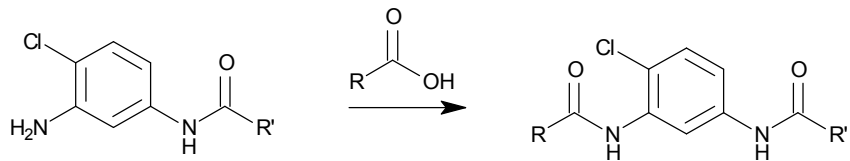


5 Se añadió cloruro de ácido (1,1 eq.) a una disolución de anilina (1,0 eq.) y TEA o piridina (1,5-2,0 eq.) en DMF a la temperatura indicada. La disolución se agitó durante 0,5-15 horas. La mezcla de reacción a temperatura ambiente se diluyó con un gran volumen de EtOAc. Esta mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso, después con NaCl acuoso y se secó (Na₂SO₄) y concentró.

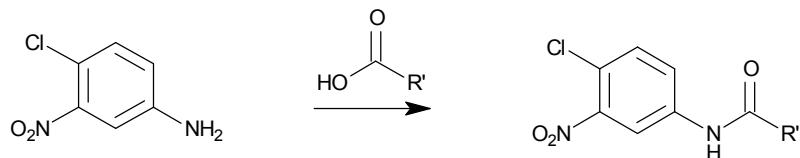
2. Formación de enlace amida con HATU



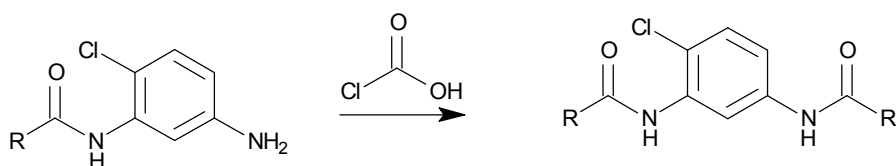
o



o

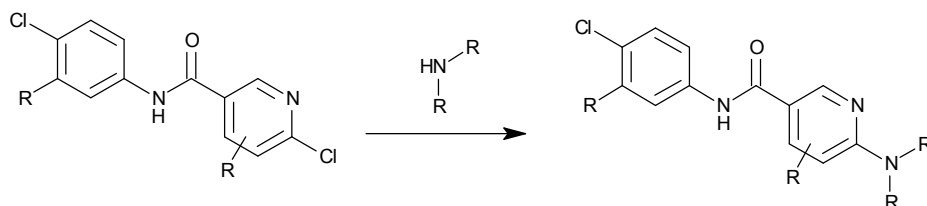


o



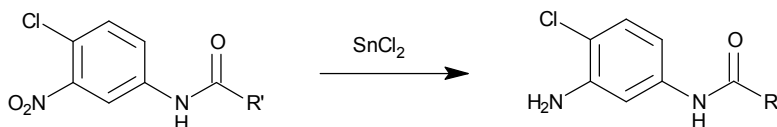
Se añadió anilina (1,0 eq.) a una mezcla agitada de ácido carboxílico (1,1 eq.), HATU (1,1eq.) y DIPEA (2,0 eq.) en DMF (0,25 a 0,5 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente (2-15 horas), después se diluyó con un gran volumen de EtOAc. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 acuoso, después con NaCl acuoso y se secó (Na_2SO_4) y concentró.

5 3. Adición de aminas a 2-cloropiridina o 2-cloro-6-metil-piridina

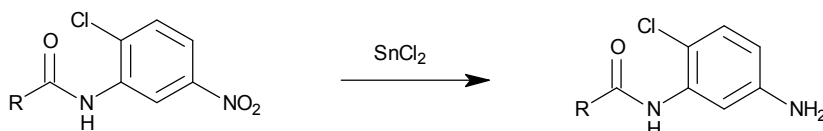


A una disolución de la piridina correspondiente (1,0 eq.) en *n*-BuOH se añadió amina secundaria (3-5 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 165-170°C durante 10 min a 2 hr en un tubo sellado. El BuOH se separó a presión reducida. El residuo no purificado se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado.

10 4. Reducción de nitrobenzeno intermedio con cloruro de estaño(II)



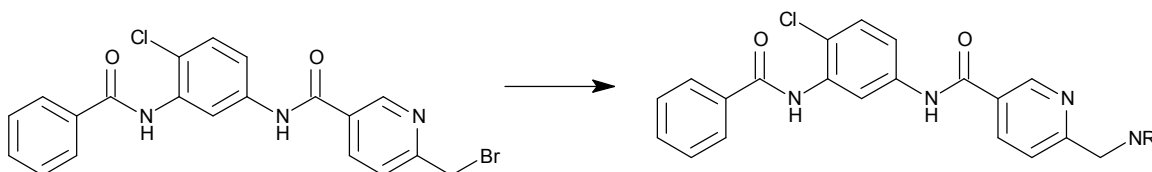
o



A una disolución agitada del compuesto intermedio de nitrobenzeno apropiado (1 mmol) en EtOH o EtOAc (0,25 M) se añadió cloruro de estaño (II) en porciones (3,0 eq.). La reacción se calentó a 78°C durante 1-3 horas, después se equilibró a temperatura ambiente. A continuación se añadió TEA (10 eq.) a la reacción. La suspensión resultante se concentró en un evaporador rotatorio para separar el disolvente orgánico y después se trituró con un gran volumen de EtOAc. El líquido y sólido se separaron por filtración a vacío y el filtrado se lavó con NaHCO_3 acuoso, después con NaCl acuoso y se secó (Na_2SO_4) y concentró.

15

5. Adición de aminas y aminas cíclicas a N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(bromometil)nicotinamida



20 A una disolución agitada de N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(bromometil)nicotinamida (0,11 mmoles, 1,0 eq.) en 200 μL de DMSO se añadió amina cíclica (1,1 eq.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente para dar el producto deseado.

Ejemplo 2. N-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida

5 Se usó 3-nitro-4-cloroanilina (Aldrich), (11,6 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de 2-metil-6-(trifluorometil)nicotinilo (12,7 mmoles). El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40%/Hex) para dar N-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido de color canela. MS (Q1) 360 (M)+

Ejemplo 3. N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida

Se usó N-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (11,42 mmoles) en el procedimiento general 4 para dar N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido blanco. MS (Q1) 330,0 (M)+

Ejemplo 4. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-4-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida

10 Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,376 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de benzoilo (0,30 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-4-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida. MS (Q1) 433,1 (M)+

Ejemplo 5. N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida

15 Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,182 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de 2-clorobenzoilo (0,228 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida. MS (Q1) 469 (M)+

Ejemplo 6. N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida

20 Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,182 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de 3-clorobenzoilo (0,228 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida. MS (Q1) 469 (M)+

Ejemplo 7. N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida

Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,182 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de 4-clorobenzoilo (0,228 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida. MS (Q1) 469 (M)+

25 Ejemplo 8. N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida

Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 2-fluorobenzoico (0,167 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida. MS (Q1) 452,3 (M)+

Ejemplo 9. N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida

30 Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 3-fluorobenzoico (0,167 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida. MS (Q1) 452,1 (M)+

Ejemplo 10. N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida

35 Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 4-fluorobenzoico (0,167 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida. MS (Q1) 452,0 (M)+

Ejemplo 11. N-(4-cloro-3-(3,4-difluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida

40 Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 3,4-difluorobenzoico (0,167 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3,4-difluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida. MS (Q1) 470,3 (M)+

Ejemplo 12. N-(4-cloro-3-(3-cloro-4-fluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida

Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (0,167 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-cloro-4-fluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida. MS (Q1) 486,1 (M)+

45 Ejemplo 13. N-(4-cloro-3-(2-morfolinobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida

Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 2-morfolinobenzoico (0,167 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(2-morfolinobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida. MS (Q1) 519,3 (M)+

Ejemplo 14. N-(4-cloro-3-(4-(4-metilpiperacín-1-il)benzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida

- 5 Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 4-(4-metilpiperacín-1-il)benzoico (0,167 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(4-(4-metilpiperacín-1-il)benzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida. MS (Q1) 532,0 (M)+

Ejemplo 15. N-(4-cloro-3-(4-metoxibenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida

- 10 Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 4-metoxibenzoico (0,167 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(4-(4-metoxibenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida. MS (Q1) 464,1 (M)+

Ejemplo 16. N-(3-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzamido)-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida

- 15 Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzoico (0,167 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzamido)-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida. MS (Q1) 518,1 (M)+

Ejemplo 17. N-(3-(4-(1H-imidazol-1-il)benzamido)-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida

Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 4-(1H-imidazol-1-il)benzoico (0,167 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-(4-(1H-imidazol-1-il)benzamido)-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida. MS (Q1) 500,0 (M)+

- 20 Ejemplo 18. N-(3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamido)-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida

Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 1H-(1,2,4-triazol-1-il)benzoico (0,167 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamido)-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida. MS (Q1) 501,0 (M)+

Ejemplo 19. N-(2-cloro-5-nitrofenil)benzamida

- 25 Se usó 2-cloro-5-nitroanilina (Aldrich), (10,0 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de benzoílo (12,2 mmoles). El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40%/Hex) para dar N-(2-cloro-5-nitrofenil)benzamida como un sólido de color canela. MS (Q1) 276,1 (M)+

Ejemplo 20. N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida

- 30 Se usó N-(2-cloro-5-nitrofenil)benzamidina (11,42 mmoles) en el procedimiento general 4 para dar N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida como un sólido blanco. MS (Q1) 247,1 (M)+

Ejemplo 21. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-morfolinonicotinamida

Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida (0,24 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 6-morfolinonicotínico (0,30 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-morfolinonicotinamida. MS (Q1) 437,0 (M)+

- 35 Ejemplo 22. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-2-metil-4-fenilpirimidin-5-carboxamida

Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida (0,24 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 2-metil-4-fenilpirimidin-5-carboxílico (0,30 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-2-metil-4-fenilpirimidin-5-carboxamida. MS (Q1) 443,1 (M)+

Ejemplo 23. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

- 40 Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida (0,24 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 1-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (0,30 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida. MS (Q1) 449,1 (M)+

Ejemplo 24. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-4-metil-2-fenilpirimidin-5-carboxamida

- 45 Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida (0,24 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 4-metil-2-fenilpirimidin-5-carboxílico (0,30 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-4-metil-2-fenilpirimidin-5-carboxamida. MS (Q1) 443,9 (M)+

Ejemplo 25. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida

Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida (2,0 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de 6-cloronicotinilo (2,2 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida. MS (Q1) 386,0 (M)

Ejemplo 26. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)-nicotinamida

- 5 Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 3 con 2,6-dimetilpiperacina (0,77 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(3S-,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)-nicotinamida. MS (Q1) 464,0 (M)+

Ejemplo 27. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(4-etilpiperacina-1-il)-nicotinamida

- 10 Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-etilpiperacina (0,77 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(4-etilpiperacina-1-il)-nicotinamida. MS (Q1) 464,0 (M)+

Ejemplo 28. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(4-(2-hidroxietil)piperacina-1-il)-nicotinamida

- 15 Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 3 con 2-piperacina-1-il)etanol (0,77 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(4-(2-hidroxietil)piperacina-1-il)-nicotinamida. MS (Q1) 480,1 (M)+

Ejemplo 29. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino)-nicotinamida

Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 3 con cis-2,6-dimetilmorfolina (0,77 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino)-nicotinamida. MS (Q1) 465,0 (M)+

- 20 Ejemplo 30. 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(3-benzamido-4-clorofenil)-nicotinamida

Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-acetilpiperacina (0,77 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(3-benzamido-4-clorofenil)-nicotinamida. MS (Q1) 478,0 (M)+

Ejemplo 31. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-il)-nicotinamida

- 25 Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 3 con piperidina-4-ol (0,77 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-il)-nicotinamida. MS (Q1) 451,2 (M)+

Ejemplo 32. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(3-metilpiperacina-1-il)-nicotinamida

- 30 Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,18 mmoles) en el procedimiento general 3 con 2-metilpiperacina (0,54 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(3-metilpiperacina-1-il)-nicotinamida. MS (Q1) 450,1 (M)+

Ejemplo 33. (R)-N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(3-metilpiperacina-1-il)-nicotinamida

- 35 Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,18 mmoles) en el procedimiento general 3 con (R)-2-metilpiperacina (0,54 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar (R)-N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(3-metilpiperacina-1-il)-nicotinamida. MS (Q1) 450,4 (M)+

Ejemplo 34. (S)-N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(3-metilpiperacina-1-il)-nicotinamida

Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,18 mmoles) en el procedimiento general 3 con (S)-2-metilpiperacina (0,54 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar (S)-N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(3-metilpiperacina-1-il)-nicotinamida. MS (Q1) 450,4 (M)+

- 40 Ejemplo 35. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(piperacina-1-il)-nicotinamida

Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 3 con Boc-piperacina (0,77 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa y se desprotegió con TFA para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(piperacina-1-il)-nicotinamida. MS (Q1) 451,2 (M)+

Ejemplo 36. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloro-2-metilnicotinamida

- 45 Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida (2,0 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de 6-cloro-2-metilnicotinilo (2,2 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloro-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 401,0 (M)+

Ejemplo 37. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)-2-metilnicotinamida

Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloro-2-metilnicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 3 con cis-2,6-dimetilpiperacina (0,77 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(3S-,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 464,0 (M)+

5 Ejemplo 38. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(bromometil)nicotinamida

Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida (1,0 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 6-(bromometil)nicotínico (21,1 mmoles) para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(bromometil)-nicotinamida. MS (Q1) 444,0 (M)+

Ejemplo 39. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(morfolinometil)nicotinamida

10 Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(bromometil)nicotinamida (0,11 mmoles) en el procedimiento general 5 con morfolina (0,12 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(morfolinometil)nicotinamida. MS (Q1) 450,0 (M)+

Ejemplo 40. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(piperidin-1-ilmetil)nicotinamida

15 Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(bromometil)nicotinamida (0,11 mmoles) en el procedimiento general 5 con piperidina (0,12 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(piperidin-1-ilmetil)nicotinamida. MS (Q1) 448,1 (M)+

Ejemplo 41. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-((4-metilpiperacina-1-il)metil)nicotinamida

20 Se usó N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(bromometil)nicotinamida (0,11 mmoles) en el procedimiento general 5 con 1-metilpiperacina (0,12 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(4-metilpiperacina-1-ilmetil)nicotinamida. MS (Q1) 464,0 (M)+

Ejemplo 42. N-(3-benzamido-4-clorofenil)-2-feniltiazol-4-carboxamida

Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida (0,20 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico (0,25 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-benzamido-4-clorofenil)-2-feniltiazol-4-carboxamida. MS (Q1) 434,0 (M)+

25 Ejemplo 43. N-(2-cloro-5-nitrofenil)nicotinamida

Se usó 2-cloro-5-nitroanilina (Aldrich, 28,97 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de nicotilo (31,87 mmoles). El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40%/Hex) para dar N-(2-cloro-5-nitrofenil)nicotinamida como un sólido de color marrón. MS (Q1) 278,1 (M)+

Ejemplo 44. N-(5-amino-2-clorofenil)nicotinamida

30 Se usó N-(2-cloro-5-nitrofenil)nicotinamida (18,0 mmoles) en el procedimiento general 4 para dar N-(5-amino-2-clorofenil)nicotinamida como un sólido blanco. MS (Q1) 248,1 (M)+

Ejemplo 45. N-(2-cloro-5-(2-cloro-4-(metilsulfonyl)benzamido)fenil)nicotinamida

35 Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)nicotinamida (0,40 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 2-cloro-4-(metilsulfonyl)benzoico (0,48 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(2-cloro-4-(metilsulfonyl)benzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 464,0 (M)+

Ejemplo 46. N-(2-cloro-5-nitrofenil)-4-fluorobenzamida

Se usó 2-cloro-5-nitroanilina (Aldrich, 28,97 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de 4-fluorobenzoilo (31,87 mmoles). El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40%/Hex) para dar N-(2-cloro-5-nitrofenil)fluorobenzamida como un sólido de color marrón. MS (Q1) 294,0 (M)+

40 Ejemplo 47. N-(5-amino-2-clorofenil)-4-fluorobenzamida

Se usó N-(2-cloro-5-nitrofenil)fluorobenzamida (18,0 mmoles) en el procedimiento general 4 para dar N-(5-amino-2-clorofenil)-4-fluorobenzamida como un sólido blanco. MS (Q1) 265,0 (M)+

Ejemplo 48. 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida

45 Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)-4-fluorobenzamida (1,5 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de 6-cloronicotilo (1,6 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 404,0 (M)+

Ejemplo 49. N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)-nicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 3 con cis-2,6-dimetilpiperacina (0,77 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(3S-,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 482,3 (M)+

5 Ejemplo 50. N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)nicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,17 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-hidroxipiperidina (0,868 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 469,1 (M)+

Ejemplo 51. 6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida

10 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,17 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-acetilpiperacina (0,868 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 495,0 (M)+

Ejemplo 52. 6-(4-metilsulfonilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida

15 Se usó N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(piperacin-1-il)nicotinamida (0,182 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de metanosulfonilo (0,20 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-(4-metilsulfonilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)-fenil)-nicotinamida. MS (Q1) 532,3 (M)+

Ejemplo 53. N-(3-(4-fluorobenzamido)-4-clorofenil)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)piridin-3-carboxamida

20 Se usó N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(piperacin-1-il)nicotinamida (0,182 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de propionilo (0,20 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-(4-fluorobenzamido)-4-clorofenil)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)piridin-3-carboxamida. MS (Q1) 510,3 (M)+

Ejemplo 54. 6-(4-(3-metilbutanoil)piperacin-1-il)-N-(3-(4-fluorobenzamido)-4-clorofenil)piridin-3-carboxamida

Se usó N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(piperacin-1-il)nicotinamida (0,182 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de isovalerilo (0,20 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-(4-(3-metilbutanoil)piperacin-1-il)-N-(3-(4-fluorobenzamido)-4-clorofenil)-piridin-3-carboxamida. MS (Q1) 538,5 (M)+

25 Ejemplo 55. N-(3-(4-fluorobenzamido)-4-clorofenil)-6-(4-ciclopropilcarbonilpiperacin-1-il)piridin-3-carboxamida

Se usó N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(piperacin-1-il)nicotinamida (0,182 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de ciclopropilo (0,20 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-(4-fluorobenzamido)-4-clorofenil)-6-(4-ciclopropilcarbonilpiperacin-1-il)piridin-3-carboxamida. MS (Q1) 522,3 (M)+

Ejemplo 56. N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-etilpiperacin-1-il)nicotinamida

30 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,17 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-etilpiperacina (0,868 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(4etilpiperacin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 482,3 (M)+

Ejemplo 57. N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(piperacin-1-il)nicotinamida

35 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,17 mmoles) en el procedimiento general 3 con Boc-piperacina (0,868 mmoles). El producto se desprotegió mediante tratamiento con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(piperacin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 554,0 (M)+

Ejemplo 58. N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(3-metilpiperacin-1-il)-nicotinamida

40 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,18 mmoles) en el procedimiento general 3 con 2-metilpiperacina (0,54 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(3-metilpiperacin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 468,3 (M)+

Ejemplo 59. (R)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(3-metilpiperacin-1-il)-nicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,18 mmoles) en el procedimiento general 3 con (R)-2-metilpiperacina (0,54 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar (R)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(3-metilpiperacin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 468,0 (M)+

45 Ejemplo 60. (S)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(3-metilpiperacin-1-il)-nicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,18 mmoles) en el procedimiento general 3 con (S)-2-metilpiperacina (0,54 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar (S)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(3-metilpiperacina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 468,3 (M)+

Ejemplo 61. 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida

- 5 Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)-4-fluorobenzamida (0,29 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de 6-cloro-2-metilnicotinilo (0,29 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 418,0 (M)+

Ejemplo 62. N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilnicotinamida

- 10 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida (0,17 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-hidroxipiperidina (0,868 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 500,0 (M)+

Ejemplo 63. N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(3,5-dimetilpiperacina-1-il)-2-metilnicotinamida

- 15 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida (0,15 mmoles) en el procedimiento general 3 con cis-2,6-dimetilpiperacina (0,77 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(3S-,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 496,0 (M)+

Ejemplo 64. 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida (0,17 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-acetilpiperacina (0,868 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 510,1 (M)+

- 20 Ejemplo 65. N-(2-cloro-5-(4-(metilsulfonilmetil)benzamido)fenil)nicotinamida

Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)nicotinamida (0,36 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 4-(metilsulfonilmetil)benzoico (0,36 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(2-cloro-5-(4-(metilsufonil)benzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 464,0 (M)+

Ejemplo 66. 3-cloro-N-(2-cloro-5-nitrofenil)benzamida

- 25 Se usó 2-cloro-5-nitroanilina (Aldrich, 25,7 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de 3-clorobenzóilo (26,5 mmoles). El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40%/Hex) para dar 3-cloro-N-(2-cloro-5-nitrofenil)benzamida como un sólido de color marrón. MS (Q1) 294,0 (M)+

Ejemplo 67. N-(5-amino-2-clorofenil)-3-clorobenzamida

- 30 Se usó 3-cloro-N-(2-cloro-5-nitrofenil)benzamida (18,0 mmoles) en el procedimiento general 4 para dar N-(5-amino-2-clorofenil)-3-clorobenzamida como un sólido blanco. MS (Q1) 281,0 (M)+

Ejemplo 68. N-(5-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamido)-2-clorofenil)-3-clorobenzamida

Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)-3-clorobenzamida (0,25 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoico (0,29 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(5-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamido)-2-clorofenil)-3-clorobenzamida. MS (Q1) 453,3 (M)+

- 35 Ejemplo 69. 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida

Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)-3-clorobenzamida (1,15 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de 6-cloronicotinilo (1,26 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 420,0 (M)+

Ejemplo 70. N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida

- 40 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,16 mmoles) en el procedimiento general 3 con cis-2,6-dimetilpiperacina (0,83 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 498,0 (M)+

Ejemplo 71. N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)nicotinamida

- 45 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,16 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-hidroxipiperidina (0,83 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 485,4 (M)+

Ejemplo 72. 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,16 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-acetilpiperacina (0,83 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 512,0 (M)+

Ejemplo 73. N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-etilpiperacina-1-il)nicotinamida

- 5 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,16 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-etilpiperacina (0,83 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-etilpiperacina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 498,1 (M)+

Ejemplo 74. N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(piperacina-1-il)nicotinamida

- 10 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,16 mmoles) en el procedimiento general 3 con Boc-piperacina (0,868 mmoles). El producto se desprotegió mediante tratamiento con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(piperacina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 470,1 (M)+

Ejemplo 75. N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-(2-hidroxietil)piperacina-1-il)-nicotinamida

- 15 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,143 mmoles) en el procedimiento general 3 con 2-(piperacina-1-il)etanol (0,71 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-(2-hidroxietil)piperacina-1-il)-nicotinamida. MS (Q1) 498,0 (M)+

Ejemplo 76. 6-(bromometil)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida

Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)-3-clorobenzamida (1,0 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 6-(bromometil)nicotínico (2,1 mmoles) para dar 6-(bromometil)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 478,1 (M)+

- 20 Ejemplo 77. N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-((4-etilpiperacina-1-il)metil)-nicotinamida

Se usó 6-(bromometil)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,2 mmoles) en el procedimiento general 5 con 1-etilpiperacina (0,4 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-etilpiperacina-1-il)metilnicotinamida. MS (Q1) 512,2 (M)+

Ejemplo 78. N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-((4-metilpiperacina-1-il)metil)-nicotinamida

- 25 Se usó 6-(bromometil)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,2 mmoles) en el procedimiento general 5 con 1-metilpiperacina (0,4 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-etilpiperacina-1-il)metilnicotinamida. MS (Q1) 498,1 (M)+

Ejemplo 79. N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-((1-metilpiperidina-4-ilamino)metil)nicotinamida

- 30 Se usó 6-(bromometil)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,2 mmoles) en el procedimiento general 5 con 1-metilpiperidina-4-amina (0,4 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-((1-metilpiperidina-4-ilamino)-metil)nicotinamida. MS (Q1) 512,3 (M)+

Ejemplo 80. 6-((4-acetilpiperacina-1-il)metil)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-nicotinamida

- 35 Se usó 6-(bromometil)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,2 mmoles) en el procedimiento general 5 con 1-acetilpiperacina (0,4 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-((4-acetilpiperacina-1-il)metil)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 526,0 (M)+

Ejemplo 81. N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)metil)nicotinamida

Se usó 6-(bromometil)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,2 mmoles) en el procedimiento general 5 con cis-2,6-dimetilpiperacina (0,4 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)metil)nicotinamida. MS (Q1) 512,3 (M)+

- 40 Ejemplo 82. 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida

Se usó N-(5-amino-2-clorofenil)-3-clorobenzamida (0,29 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 6-cloro-2-metilnicotínico (0,29 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 434,0 (M)+

Ejemplo 83. N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)-2-metilnicotinamida

- 45 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida (0,14 mmoles) en el procedimiento general 3 con cis-2,6-dimetilpiperacina (0,70 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 512,0 (M)+

Ejemplo 84. N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilnicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida (0,16 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-hidroxipiperdina (0,83 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 499,1 (M)+

5 Ejemplo 85. 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida (0,16 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-acetilpiperacina (0,83 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 526,1 (M)+

Ejemplo 86. 6-cloro-N-(4-cloro-3-nitrofenil)nicotinamida

10 Se usó 3-nitro-4-cloroanilina (Aldrich, 23,18 mmoles) en el procedimiento general 1 con cloruro de 6-cloronicotililo (46,36 mmoles). El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40%/Hex) para dar 6-cloro-N-(4-cloro-3-nitrofenil)nicotinamida como un sólido de color canela. MS (Q1) 312,0 (M)+

Ejemplo 87. 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-nitrofenil)nicotinamida

15 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-nitrofenil)nicotinamida (1,6 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-acetilpiperacina (4,8 mmoles para dar 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-nitrofenil)-nicotinamida. MS (Q1) 404,4 (M)+

Ejemplo 88. 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(3-amino-4-clorofenil)nicotinamida

Se usó 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-nitrofenil)nicotinamida (2,47 mmoles) en el procedimiento general 4 para dar 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(3-amino-4-clorofenil)nicotinamida como un sólido blanco. MS (Q1) 374,1 (M)+

Ejemplo 89. 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)nicotinamida

20 Se usó 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(3-amino-4-clorofenil)nicotinamida (0,18 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 2-clorobenzoico (0,26 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 512,3 (M)+

Ejemplo 90. 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida

25 Se usó 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(3-amino-4-clorofenil)nicotinamida (0,18 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 2-fluorobenzoico (0,26 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 496,1 (M)+

Ejemplo 91. N-(3-amino-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-nitrofenil)nicotinamida (18,0 mmoles) en el procedimiento general 4 para dar N-(3-amino-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida como un sólido blanco. MS (Q1) 282,1 (M)+

30 Ejemplo 92. 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida

Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,16 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 3-fluorobenzoico (0,83 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 404,3 (M)+

Ejemplo 93. N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)-nicotinamida

35 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,117 mmoles) en el procedimiento general 3 con 2,6-dimetilpiperacina (0,35 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 482,1 (M)+

Ejemplo 94. N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-nicotinamida

40 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,117 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-hidroxipiperdina (0,35 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 469,0 (M)+

Ejemplo 95. 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida

45 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,117 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-acetilpiperacina (0,35 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(3-fluoro-3-(3-clorobenzamido)fenil)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 496,1 (M)+

Ejemplo 96. 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida

Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,16 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 2-fluorobenzoico (0,83 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 404,3 (M)+

Ejemplo 97. N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)-nicotinamida

- 5 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,177 mmoles) en el procedimiento general 3 con 2,6-dimetilpiperacina (0,70 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)-6-(3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 482,1 (M)+

Ejemplo 98. N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-il)-nicotinamida

- 10 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,177 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-hidroxipiperidina (0,70 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 469,0 (M)+

Ejemplo 99. 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)nicotinamida

- 15 Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,71 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 4-clorobenzoico (0,78 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 419,8 (M)+

Ejemplo 100. N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,19 mmoles) en el procedimiento general 3 con cis-2,6-dimetilpiperacina (0,57 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)-6-(3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 498,0 (M)+

- 20 Ejemplo 101. N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-il)-nicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,19 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-hidroxipiperidina (0,57 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 485,4 (M)+

Ejemplo 102. 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)nicotinamida

- 25 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,16 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-acetilpiperacina (0,83 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 512,3 (M)+

Ejemplo 103. 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)nicotinamida

- 30 Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,2 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 2-clorobenzoico (0,8 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 419,8 (M)+

Ejemplo 104. N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida

- 35 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,2 mmoles) en el procedimiento general 3 con cis-2,6-dimetilpiperacina (0,8 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)-6-(3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 498,1 (M)+

Ejemplo 105. N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-il)-nicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,2 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-hidroxipiperidina (0,8 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 485,1 (M)+

- 40 Ejemplo 106. 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)nicotinamida

Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,71 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 4-metilbenzoico (0,78 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 400,1 (M)+

Ejemplo 107. N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida

- 45 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)nicotinamida (0,19 mmoles) en el procedimiento general 3 con cis-2,6-dimetilpiperacina (0,57 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)-6-(3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 478,3 (M)+

Ejemplo 108. N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-nicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,18 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-hidroxipiperdina (0,54 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperdin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 465,3 (M)+

5 Ejemplo 109. 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)-nicotinamida

Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)-nicotinamida (0,16 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-acetilpiperacina (0,83 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)-nicotinamida. MS (Q1) 492,3 (M)+

Ejemplo 110. 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-metilbenzamido)fenil)nicotinamida

10 Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,71 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 2-metilbenzoico (0,78 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-metilbenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 400,1 (M)+

Ejemplo 111. N-(4-cloro-3-(2-metilbenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida

15 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-metilbenzamido)fenil)nicotinamida (0,186 mmoles) en el procedimiento general 3 con cis-2,6-dimetilpiperacina (0,744 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(2-metilbenzamido)fenil)-6-(3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 478,3 (M)+

Ejemplo 112. N-(4-cloro-3-(2-metilbenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-nicotinamida

20 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,18 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-hidroxipiperdina (0,54 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(2-metilbenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperdin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 465,3 (M)+

Ejemplo 113. 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(2-metilbenzamido)fenil)-nicotinamida

Se usó 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(3-amino-4-clorofenil)nicotinamida (0,18 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 2-metilbenzoico (0,26 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-(2-metilbenzamido)-4-clorofenil)-6-(4-acetilpiperacina-1-il)piridin-3-carboxamida. MS (Q1) 492,0 (M)+

25 Ejemplo 114. 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)nicotinamida

Se usó N-(3-amino-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida (0,71 mmoles) en el procedimiento general 2 con ácido 3-metilbenzoico (0,78 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 400,1 (M)+

Ejemplo 115. N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida

30 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)nicotinamida (0,186 mmoles) en el procedimiento general 3 con cis-2,6-dimetilpiperacina (0,744 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)-6-(3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 478,3 (M)+

Ejemplo 116. N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-nicotinamida

35 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida (0,18 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-hidroxipiperdina (0,54 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperdin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 465,3 (M)+

Ejemplo 117. 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)-nicotinamida

40 Se usó 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)-nicotinamida (0,16 mmoles) en el procedimiento general 3 con 1-acetilpiperacina (0,83 mmoles). El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6-(4-acetilpiperacina-1-il)-N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)-nicotinamida. MS (Q1) 492,3 (M)+

Ejemplo 118. Ensayos de inhibición de la señalización de hedgehog

45 Líneas celulares indicadoras de ratón - células 10T1/2-GliLuc [S12] (derivadas de la línea celular C3H10T1/2, ATCC #CCL-226); Fibroblastos embrionarios de ratón); medio de crecimiento: medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10%, penicilina 10 unidades/mL, estreptomycin 100 ug/mL, glutamina 2 mM, y HEPES 10 mM.

Líneas celulares indicadoras de ser humano - células HEPM-GliLuc [M224] - (derivadas de HEPM, mesénquima palatal embrionario humano, ATCC #CRL-1486); medio de crecimiento: medio esencial mínimo (MEM; con sales de

Earle) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10-20%, penicilina 10 unidades/mL, estreptomicina 100 ug/mL, glutamina 2 mM, y HEPES 10 mM pH 7,2.

Sonic hedgehog - conjugado octilado N-terminal de SHh humana recombinante

5 Placas de microtitulación (MTPs) - Para el ensayo de luciferasa, se siembran en placa las células en MTPs (blancas, fondo plano, visibilidad clara) de 96 pocillos.

Medio de ensayo de luciferasa - DMEM suplementado con FBS al 0,5%, penicilina 10 unidades/mL, estreptomicina 100 ug/mL, glutamina 2 mM, y HEPES 10 mM, pH 7,2.

Mezcla de PBS/Ca/Mg - Disolución salina tamponada con fosfato (PBS) suplementada con CaCl₂ 0,5 mM y MgCl₂ 1 mM.

10 Procedimiento de ensayo

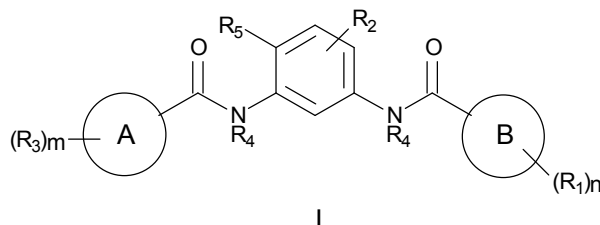
15 Células S12 y MZ24 modificadas genéticamente para contener un gen indicador de luciferasa dirigido por el promotor de Gli sensible a hedgehog se mantuvieron en placas de cultivo tisular en medio de crecimiento a 37°C y CO₂ al 5%. Se realizaron pases de los cultivos celulares en subconfluencia cada 3-4 días. (1:20 a 1:40 para s12; 1:3 a 1:10 para MZ24). Las células se recogieron y se diluyeron en medio de crecimiento de tal manera que pudieron colocarse en una placa de microtitulación a 10.000-20.000 células (s12), o 20.000-30.000 células (MZ24), por 100 ul, por pocillo. Las células se incubaron adicionalmente durante ~24-48 horas a 37°C y CO₂ al 5%.

20 Después de ~24-48 horas de incubación el medio de crecimiento de las placas de microtitulación fue reemplazado por medio de ensayo de luciferasa (100 ul por pocillo), con y sin conjugado de Sonic hedgehog-octilo, a 0,1-0,3 ug/ml (S12) ó 0,5-1,0 ug/ml (MZ24), y compuestos de prueba. Después las células se incubaron adicionalmente durante 24 horas más.

25 Las placas de microtitulación se sometieron entonces al estuche de ensayo (LucLite™) de gen indicador de luciferasa, con modificaciones en el procedimiento del fabricante en el que se retiró el medio y el sustrato se reconstituyó con PBS/Ca/Mg: tampón de lisis 1:1 en lugar del tampón de lisis solo. En resumen, se mezcló 1:1 el PBS/Ca/Mg con tampón de lisis y se añadieron 10 mL a cada vial de sustrato (del estuche de ensayo 1000). Entonces se desechó el medio de ensayo de la placa de microtitulación, y se añadieron 100 ul de esta mezcla de sustrato a cada pocillo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 20-30 minutos y después se determinaron las unidades relativas de luz (RLUS) que representan el nivel de expresión relativo del gen indicador de luciferasa, con un lector Topcount (Packard) o un lector Analyst (Molecular Devices). Los compuestos de la invención probados en los ensayos demostraron una expresión de Gli reducida en las líneas celulares indicadoras
30 indicando la inhibición de señalización de la vía hedgehog.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula I para usar en el tratamiento de enfermedades mediadas por angiogénesis seleccionadas de un tumor sólido, degeneración macular o enfermedad inflamatoria/inmune, en donde dicha enfermedad inflamatoria/inmune es la enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de Sjögren, asma, rechazo de trasplante de órganos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis o esclerosis múltiple.



en donde

el anillo A es benceno;

el anillo B es piridina;

- 10 carbociclo es un anillo alifático mono-, bi-, o tricíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono, que es saturado o insaturado, aromático o no aromático;

heterociclo es un anillo mono-, bi-, o tricíclico, saturado o insaturado, aromático o no aromático que tiene de 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, en donde los átomos de anillo son 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno, azufre u oxígeno y el resto átomos de carbono;

- 15 R₁ is hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo o sulfonamida; en donde dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo y sulfonamida está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, oxo, o está sustituido con un carbociclo o heterociclo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo o acilo;

- 20 o

R₁ es un carbociclo o un heterociclo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo, sulfonamida, un carbociclo o heterociclo, como se ha definido anteriormente; en donde dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo, sulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, oxo, o está sustituido con un carbociclo o heterociclo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo o acilo;

R₂ es hidrógeno;

- 30 R₃ es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, un carbociclo o un heterociclo, como se han definido anteriormente, en donde cada alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, sulfonilo o alcoxilo;

cada R₄ es independientemente H o alquilo;

R₅ es cloro;

- 35 m es 0-3;

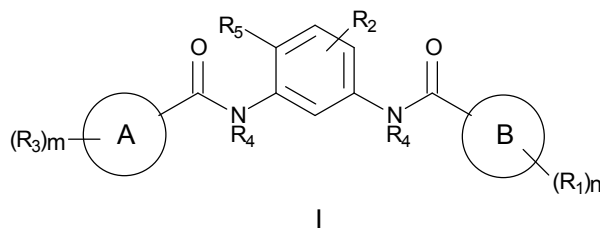
n es 0-4;

o una sal o solvato del mismo.

2. Un compuesto para usar en el tratamiento de enfermedades mediadas por angiogénesis según la reivindicación 1, en donde la enfermedad de tumor sólido es una enfermedad de tumor de colon, pulmón, páncreas, ovario, mama o glioma y la enfermedad de degeneración macular es degeneración macular húmeda relacionada con la edad.

40

3. Uso de un compuesto según la fórmula I para la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de enfermedades mediadas por angiogénesis seleccionadas de un tumor sólido, degeneración macular o enfermedad inflamatoria/inmune, en donde dicha enfermedad inflamatoria/inmune es la enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de Sjögren, asma, rechazo de trasplante de órganos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis o esclerosis múltiple:



en donde

el anillo A es benceno;

el anillo B es piridina;

- 10 carbociclo es un anillo alifático mono-, bi-, o tricíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono, que es saturado o insaturado, aromático o no aromático;

heterociclo es un anillo mono-, bi-, o tricíclico, saturado o insaturado, aromático o no aromático que tiene de 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, en donde los átomos de anillo son 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno, azufre u oxígeno y el resto átomos de carbono;

- 15 R_1 is hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo o sulfonamida; en donde dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo y sulfonamida está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, oxo, o está sustituido con un carbociclo o heterociclo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo o acilo;

o

- 20 R_1 es un carbociclo o un heterociclo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo, sulfonamida, un carbociclo o heterociclo, como se ha definido anteriormente; en donde dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo, sulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, oxo, o está sustituido con un carbociclo o heterociclo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo o acilo;

R_2 es hidrógeno;

- 30 R_3 es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, un carbociclo o un heterociclo, como se han definido anteriormente, en donde cada alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, sulfonilo o alcoxilo;

cada R_4 es independientemente H o alquilo;

R_5 es cloro;

m es 0-3;

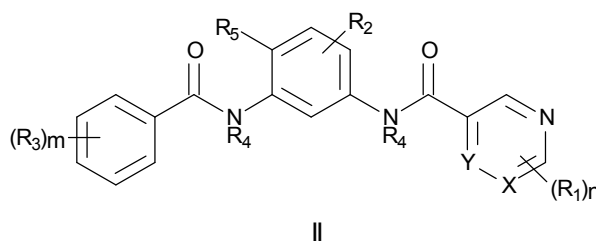
- 35 n es 0-4;

o una sal o solvato del mismo.

4. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en donde la enfermedad de tumor sólido es una enfermedad de tumor sólido de colon, pulmón, páncreas, ovario, mama, o glioma, y la enfermedad de degeneración macular es degeneración macular húmeda relacionada con la edad.

- 40 5. El compuesto para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R_1 es alquilo, haloalquilo, arilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo en donde dicho arilo, heterociclo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo, alcanilo o hidroxialquilo.

6. El compuesto para usar según la reivindicación 5, en donde R_1 es Me, CF_3 , fenilo, 4-F-fenilo, piperacín-1-ilo, 4-metilpiperacín-1-ilo, 4-etilpiperacín-1-ilo, 4-acetilpiperacín-1-ilo, 3,5-dimetilpiperacín-1-ilo, 4-(2-hidroxi-etil)-piperacín-1-ilo, (4-metilpiperacín-1-il)metilo, (4-etilpiperacín-1-il)metilo, (4-acetilpiperacín-1-il)metilo, (3,5-dimetilpiperacín-1-il)metilo, 4-hidroxipiperidín-1-ilo, (piperidín-1-il)metilo, (1-metilpiperidín-4-ilamino)metilo, morfolino, (3,5-dimetil)morfolino, morfolinometilo o 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo.
7. El compuesto para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, ó 5 a 6, en donde R_3 es halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo o un heterociclo.
8. El compuesto para usar según la reivindicación 7, en donde R_3 es Me, F, Cl, $-CH_2-SO_2-Me$, $-SO_2-Me$, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, morfolino, tiomorfolino-metilo (en el que el S está en la forma oxidada SO_2), 1,2,3-tiadiazol-4-ilo o N-metil-piperizinilo.
9. El compuesto para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, ó 5 a 8, en donde ambos grupos R_4 son H.
10. El compuesto para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, ó 5 a 9, en donde dicha enfermedad es el cáncer, en donde el cáncer es un cáncer de tumor sólido.
11. El compuesto para usar según la reivindicación 10, en donde dicha enfermedad es carcinoma basocelular, medullablastoma, meningioma, hemangioma, glioblastoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de pulmón escamoso, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, condrosarcoma, carcinoma de mama, rhabdomyosarcoma, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de vías biliares, carcinoma renal o carcinoma de tiroides.
12. Un compuesto de la fórmula II:



20 en donde:

X es CR_1 ;

Y es CR_1 ;

25 R_1 is hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo o sulfonamida; en donde dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo y sulfonamida está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, oxo, o está sustituido con un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo o acilo;

o

30 R_1 es un carbociclo o un heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo, sulfonamida, un carbociclo o heterociclo; en donde dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, carbamoilo, acilamina, sulfamoilo, sulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, oxo, o está sustituido con un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo o acilo;

35 carbociclo es un anillo alifático mono-, bi-, o tricíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono, que es saturado o insaturado, aromático o no aromático;

heterociclo es un anillo mono-, bi-, o tricíclico, saturado o insaturado, aromático o no aromático que tiene de 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, en donde los átomos de anillo son 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno, azufre u oxígeno y el resto átomos de carbono;

40 R_2 es hidrógeno;

R_3 es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, un carbociclo o un heterociclo, como se han definido anteriormente, en donde cada alquilo, acilo, alcoxilo,

alcoxicarbonilo, carbamoilo, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, sulfonilo o alcoxilo;

R₄ es H o alquilo;

R₅ es cloro;

5 m es 0-3;

n es 0-4;

o una sal o solvato del mismo.

13. El compuesto según la reivindicación 12 para usar en el tratamiento del cáncer en un mamífero, en donde el cáncer es un cáncer de tumor sólido.

10 14. El compuesto para usar según la reivindicación 13, en donde dicho cáncer es carcinoma basocelular, medullablastoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de mama, rabdomiosarcoma, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de las vías biliares.

15 15. El compuesto según la reivindicación 12 para usar en el tratamiento de enfermedades mediadas por angiogénesis seleccionadas de un tumor sólido, degeneración macular o las siguientes enfermedades inflamatorias/inmunes: enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de Sjögren, asma, rechazo de trasplante de órganos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis o esclerosis múltiple en un mamífero.

20 16. El uso del compuesto según la reivindicación 12 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por angiogénesis seleccionadas de un tumor sólido, degeneración macular o las siguientes enfermedades inflamatorias/inmunes: enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de Sjögren, asma, rechazo de trasplante de órganos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis o esclerosis múltiple.

17.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-(3-benzamido-4-clorofenil)-4-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida;

25 N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

30 N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

N-(4-cloro-3-(3,4-difluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

N-(4-cloro-3-(3-cloro-4-fluorobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

N-(4-cloro-3-(2-morfolinobenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

N-(4-cloro-3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)benzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

35 N-(4-cloro-3-(4-metoxibenzamido)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

N-(3-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzamido)-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida;

N-(3-(4-(1H-imidazol-1-il)benzamido)-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida;

N-(3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamido)-4-clorofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida;

N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-morfolinonicotinamida;

40 N-(3-benzamido-4-clorofenil)-2-metil-4-fenilpirimidin-5-carboxamida;

N-(3-benzamido-4-clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-benzamido-4-clorofenil)-4-metil-2-fenilpirimidin-5-carboxamida;

- N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloronicotinamida;
- N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)-nicotinamida;
- N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(4-etilpiperacin-1-il)nicotinamida;
- N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(4-(2-hidroxietyl)piperacin-1-il)-nicotinamida;
- 5 N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(2,6-(dimetilmorfolino)nicotinamida;
- 6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(3-benzamido-4-clorofenil)nicotinamida;
- N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)nicotinamida;
- N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(3-metilpiperacin-1-il)nicotinamida;
- (R)-N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(3-metilpiperacin-1-il)nicotinamida;
- 10 (S)-N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(3-metilpiperacin-1-il)nicotinamida;
- N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(piperacin-1-il)nicotinamida;
- N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-cloro-2-metilnicotinamida;
- N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)-2-metil-nicotinamida;
- N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(bromometil)nicotinamida;
- 15 N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(morfolinometil)nicotinamida;
- N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-(piperidin-1-ilmetil)nicotinamida;
- N-(3-benzamido-4-clorofenil)-6-((4-metilpiperacin-1-il)metil)nicotinamida;
- N-(3-benzamido-4-clorofenil)-2-feniltiazol-4-carboxamida;
- 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida;
- 20 N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)nicotinamida;
- N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)nicotinamida;
- 6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida;
- 6-(4-metilsulfonilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-nicotinamida;
- N-(3-(4-fluorobenzamido)-4-clorofenil)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)piridin-3-carboxamida;
- 25 6-(4-(3-metilbutanoil)piperacin-1-il)-N-(3-(4-fluorobenzamido)-4-clorofenil)piridin-3-carboxamida;
- N-(3-(4-fluorobenzamido)-4-clorofenil)-6-(4-ciclopropilcarbonilpiperacin-1-il)piridin-3-carboxamida;
- N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-etilpiperacin-1-il)nicotinamida;
- N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(piperacin-1-il)nicotinamida;
- N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(3-metilpiperacin-1-il)nicotinamida;
- 30 (R)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(3-metilpiperacin-1-il)-nicotinamida;
- (S)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(3-metilpiperacin-1-il)-nicotinamida;
- 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida;
- N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilnicotinamida;
- N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-6-(3,5-dimetilpiperacin-1-il)-2-metilnicotinamida;
- 35 6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-fluorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida;
- 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida;
- N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)nicotinamida;

- N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-nicotinamida;
 6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-etilpiperacin-1-il)nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(piperacin-1-il)nicotinamida;
- 5 N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-(2-hidroxietyl)piperacin-1-il)-nicotinamida;
 6-(bromometil)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-((4-etilpiperacin-1-il)metil)-nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-((4-metilpiperacin-1-il)metil)-nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-((1-metilpiperidin-4-il amino)metil)nicotinamida;
- 10 6-((4-acetilpiperacin-1-il)metil)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)metil)nicotinamida;
 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)-2-metilnicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilnicotinamida;
- 15 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-2-metilnicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)-2-metilnicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilnicotinamida;
 6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(3-clorobenzamido)fenil)-2-metil-nicotinamida;
 6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)nicotinamida;
- 20 6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida;
 6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)-nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-nicotinamida;
 6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida;
- 25 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(2-fluorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-nicotinamida;
 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)nicotinamida;
- 30 N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-nicotinamida;
 6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)nicotinamida;
 6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-nicotinamida;
- 35 6-cloro-N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)nicotinamida;
 N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-nicotinamida;

6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(4-metilbenzamido)fenil)-nicotinamida;

6-cloro-N-(4-cloro-3-(2-metilbenzamido)fenil)nicotinamida;

N-(4-cloro-3-(2-metilbenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)nicotinamida;

N-(4-cloro-3-(2-metilbenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-nicotinamida;

5 6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(2-metilbenzamido)fenil)-nicotinamida;

6-cloro-N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)nicotinamida;

N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il)nicotinamida;

N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-nicotinamida; y

6-(4-acetilpiperacin-1-il)-N-(4-cloro-3-(3-metilbenzamido)fenil)-nicotinamida.