

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 782**

51 Int. Cl.:

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2013 PCT/US2013/068287**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14071298**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2013 E 13851306 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2914253**

54 Título: **Derivados que contienen sulfonamida cíclica como inhibidores de la ruta de señalización de hedgehog**

30 Prioridad:

05.11.2012 US 201261722490 P

15.03.2013 US 201361852112 P

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

23.04.2018

73 Titular/es:

NANTBIO, INC (100.0%)
9920 Jefferson Boulevard
Culver City, California 90232, US

72 Inventor/es:

TAO, CHUNLIN;
YU, CHENGZHI;
ARP, FORREST;
WEINGARTEN, PAUL y
SOON-SHIONG, PATRICK

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 664 782 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados que contienen sulfonamida cíclica como inhibidores de la ruta de señalización de hedgehog

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas y reivindicaciones de prioridad

Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de las solicitudes de patente estadounidense provisionales n.^{os} 61/722.490, presentada el 5 de noviembre de 2012 y 61/852.112 presentada el 15 de marzo de 2013.

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a un compuesto que contiene grupo sulfonamida cíclica, a un procedimiento para preparar el mismo y a una composición farmacéutica que comprende el mismo. El compuesto que contiene grupo sulfonamida es útil para tratar una variedad de trastornos, enfermedades y estados patológicos, y más específicamente para inhibir la ruta de señalización de hedgehog. El compuesto que contiene grupo sulfonamida es útil además para tratar enfermedades hiperproliferativas y enfermedades mediadas por angiogénesis.

Antecedentes de la invención

El gen hedgehog (*Hh*) se identificó por primera vez durante una investigación para encontrar mutantes letales embrionarios de *Drosophila melanogaster*, encontrándose que la mutación de *Hh* daba como resultado un patrón de segmentos alterado de la larva (Nusslein-Volhard, C.; Wieschaus, E. *Nature* 1980, 287, 795-801). Posteriormente, se identificó el gen en muchos otros invertebrados y vertebrados, incluyendo seres humanos. Tres homólogos de mamífero del gen *Hh*, denominados Sonic hedgehog (*Shh*), Desert hedgehog (*Dhh*) e Indian hedgehog (*Ihh*), se identificaron mediante examen combinado de bibliotecas de ADNc y genómicas de ratón (Echelard, Y.; Epstein, D. J.; *et al*, *Cell* 1993, 75, 1417-1430). *Hh* experimenta múltiples acontecimientos, incluyendo escisión autocatalítica del dominio C-terminal combinada con adición de un resto de colesterol en el sitio de escisión, y una palmitoilación N-terminal, para generar el ligando activo (Lee, J. J.; Ekker, S. C.; *et al*, *Science* 1994, 266, 1528-1537; Porter, J. A.; Young, K. E.; *et al*, *Science* 1996, 274, 255-259; Pepinsky, R. B.; Zeng, C. *et al*, *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 14037-14045).

El receptor de proteína *Hh* secretada es una proteína que atraviesa 12 veces la membrana, Patched (*Ptch*). De los dos homólogos de vertebrados de *Ptch* (*Ptch1* y *Ptch2*), el papel de *Ptch1* es el que se entiende mejor. En ausencia de ligando *Hh*, *Ptch* inhibe la actividad del efector aguas abajo Smoothed (*Smo*). La unión de *Hh* inactiva *Ptch*, dando como resultado la activación de *Smo* (Stone, D. M.; Hynes, M.; *et al*, *Nature* 1996, 384, 129-134). Estas proteínas modulan la función de *Gli* (Ci en *Drosophila*), el único factor de transcripción identificado hasta la fecha que funciona directamente aguas abajo de *Hh* y se transloca al núcleo, en donde controla la transcripción de genes diana. Se ha mostrado que *Gli* afecta a la transcripción de inhibidores de la ruta de *Hh* tales como *Ptc* y *Hip1* en un bucle de retroalimentación negativa, lo que indica que se requiere un control estrecho de la ruta de actividad de *Hh* para lograr una diferenciación celular y formación de órganos apropiada.

Los genes *Hh* tienen la capacidad de inducir proliferación tisular. Esta función es importante en embriogénesis y mantenimiento tisular, pero una activación inapropiada de la ruta puede dar como resultado tumorigénesis (Hunter, T. *Cell* 1997, 88, 333-346). Se estima que los tumores en aproximadamente el 25% de todas las muertes por cáncer implican una ruta aberrante de activación de *Hh*. La tumorigénesis o crecimiento tumoral puede resultar de una regulación por incremento anómala de ligando *Hh* o de la desregulación de la expresión o función de componentes aguas abajo mediante, por ejemplo, la pérdida de *Ptch*, mutaciones activantes de *Smo* (Xie, J.; Murone, M.; *et al*, *Nature* 1998, 391, 90-92), pérdida de *SuFu*, amplificación o translocación cromosómica de *Gli1* o amplificación génica de *Gli2* o estabilización de la proteína *Gli2* (Bhatia, N.; Thiagarajan, S.; *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 19320-19326).

Se han implicado papeles críticos de la señalización de HH-Gli en un gran número de cánceres humanos (revisado en Teglund S y Toftgard R. *Biochimica et Biophysica acta* 2010, 1805, 181-208): de carcinomas de células basales familiares a carcinomas de células basales esporádicos, meduloblastomas, cánceres de próstata, de pulmón, de páncreas, de mama y de colon, así como gliomas, leucemias, linfomas y melanomas. HH-Gli no sólo controla el crecimiento del volumen del tumor promoviendo la supervivencia y proliferación celulares, sino que también se requiere para la autorrenovación de células madre de cáncer en gliomas, leucemias y cánceres de colon. Por ejemplo, la inhibición de la actividad de HH-Gli en células epiteliales a través de interferencia de ARN (iARN) en carcinomas humanos *in vitro* y en xenoinjertos de ratón conduce a desaparición del tumor, inhibición del crecimiento metastásico y recidiva tumoral.

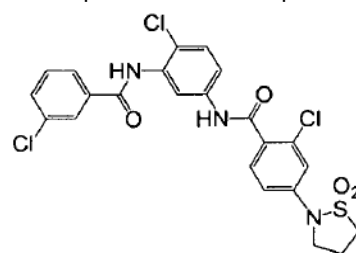
Por ejemplo, también se ha mostrado que *Hh* es un mediador temprano y tardío de la tumorigénesis de cáncer pancreático. *Shh* no se detectó en páncreas humanos adultos normales pero se expresaba de manera aberrante en el 70% de las muestras de adenocarcinoma pancreático (Thayer, S. P.; di Magliano, M. P.; *et al*, *Nature* 2003, 425, 851-856). Se ha indicado la participación de señalización de *Shh* en múltiples estadios de carcinogénesis pancreática y va acompañada por múltiples factores oncogénicos, incluyendo *K-Ras*, uno de los genes más frecuentemente mutados en cáncer pancreático (Morton, J. P.; Mongeau, M. E.; *et al*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007, 104, 5103-5108; Ji, Z.; Mei, F. C.; *et al*, *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 14048-14055). Se detectó señalización de

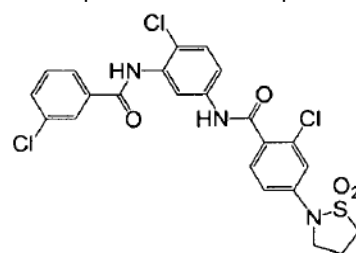
Hh activada en líneas celulares establecidas a partir de adenocarcinomas pancreáticos primarios y metastásicos, y el inhibidor de Smo ciclopamina indujo apoptosis en un subconjunto de las líneas celulares de cáncer pancreático tanto en cultivo como en ratones (Sheng, T.; Li, C.; *et al*, *Mol. Cancer* 2004, 3, 29).

La activación aberrante de la señalización de Hh-Gli en varios cánceres ha hecho que sea una diana atractiva para el descubrimiento de fármacos anticancerígenos. Se ha notificado una variedad de inhibidores de molécula pequeña de la ruta de señalización de hedgehog (Peukert S.; Miller-Moslin K. *Annual Rep. Med. Chem.* 2009, 44, 323-337; Heretsch P.; Tzagkaroulaki L.; Giannis A. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 6613-6624). Entre ellos, unos cuantos candidatos se han llevado a ensayos clínicos en diversas fases (Mas C.; Altaba, R. I. *Biochem. Pharm.* 2010, 80, 712-723). A pesar de estos esfuerzos apasionantes en curso, sigue habiendo todavía la necesidad de inhibidores potentes y seguros de la ruta de señalización de hedgehog dada la resistencia farmacológica emergente que está identificándose así como el papel crítico de la ruta de Hh en el desarrollo embrionario.

Sumario general de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente antitumoral que comprende un compuesto que contiene sulfonamida cíclica tal como se describe en la fórmula (1), formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, métodos para preparar compuestos novedosos y métodos y composiciones para usar los compuestos. Un



aspecto de la invención se refiere al compuesto que tiene la estructura: . Un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto anterior. Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos el compuesto anterior y un portador farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa una curva de respuesta a la dosis para NTW-3729 e inhibidores de control positivo (GDC-0449, Sant-1) en el ensayo de indicador de Gli-Bla.

La figura 2 representa una curva de respuesta a la dosis para NTW-3729 e inhibidores de control positivo (GDC-0449, Sant-1) del ensayo de SMO-BODIPY-CYC.

La figura 3 representa el transcurso temporal del tamaño tumoral para ratones $Ptch^{+/-}p53^{-/-}$ tratados con NTW-3729, vehículo (control negativo) y GDC-0449 (control positivo) en.

La figura 4 representa el transcurso temporal del cambio de peso para $Ptch^{+/-}p53^{-/-}$ tratados NTW-3729, vehículo (control negativo) y GDC-0449 (control positivo) en ratones $Ptch^{+/-}p53^{-/-}$.

La figura 5 representa el tamaño tumoral relativo en el día 7 para ratones $Ptch^{+/-}p53^{-/-}$ tratados con NTW-3729, vehículo (control negativo) y GDC-0449 (control positivo).

La figura 6 es otra representación del tamaño tumoral relativo en el día 7 para NTW-3729, vehículo (control negativo) y GDC-0449 (control positivo) en ratones $Ptch^{+/-}p53^{-/-}$.

La figura 7 representa el transcurso temporal de la supresión de ARNm de gli en ratones tratados con NTW-3729, vehículo (control negativo) y GDC-0449 (control positivo).

La figura 8 representa el transcurso temporal del tamaño tumoral en xenoinjertos de carcinoma pancreático (células MIAPaCa-2) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con Abraxane® (el vehículo es un control negativo).

La figura 9 representa el transcurso temporal del cambio de peso en xenoinjertos de carcinoma pancreático (células MIAPaCa-2) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con Abraxane® (el "vehículo" es un control negativo).

La figura 10 demuestra el efecto sinérgico sobre el crecimiento tumoral a los 21 días observado con la terapia de combinación de NTW-3729/Abraxane® en xenoinjertos de carcinoma pancreático (células MIAPaCa-2), vehículo (control negativo) y GDC-0449 (control positivo)).

La figura 11 representa el transcurso temporal del tamaño tumoral en xenoinjertos de carcinoma de pulmón (células A594) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con paclitaxel unido a albúmina nanoparticulada (Abraxane®) (el vehículo es un control negativo).

La figura 12 representa el transcurso temporal del cambio de peso en xenoinjertos de carcinoma de pulmón (células A594) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con Abraxane® (el vehículo es un control negativo).

La figura 13 representa el transcurso temporal del tamaño tumoral en xenoinjertos de carcinoma pancreático (células Panc-1) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con Abraxane® y/o gemcitabina (el vehículo es un control negativo).

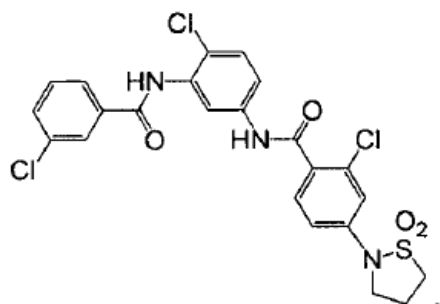
La figura 14 representa el transcurso temporal del cambio de peso en xenoinjertos de carcinoma pancreático (células Panc-1) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con Abraxane® y/o gemcitabina (el vehículo es un control negativo).

La figura 15 representa el tamaño tumoral relativo en xenoinjertos de carcinoma pancreático (células Panc-1) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con Abraxane® y/o gemcitabina (el vehículo es un control negativo).

El documento WO 2011/062939 se refiere a una combinación de inhibidores de la ruta de hedgehog y mTOR para el tratamiento de cáncer.

Sumario detallado de la invención

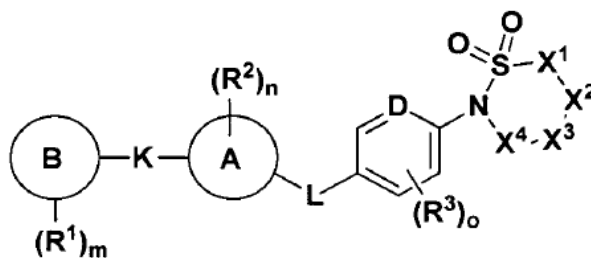
La presente invención se refiere al compuesto con la estructura:



Además, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto anterior.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende al menos el compuesto anterior, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente solicitud da a conocer compuestos de fórmula (1) que inhiben la señalización de hedgehog:



en la que

el anillo A es arilo, heterociclo o heteroarilo;

R¹ y R³ son cada uno independientemente acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquiltio, alquinilo, amino, aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo, carbamoilo, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, sulfamoilo, sulfinilo, sulfonamida o sulfonilo;

R² es acilo, alcoxilo, alquilo, alquiltio, cicloalquilo, ciano, halógeno o hidrógeno;

el anillo B se selecciona de

i) ausencia;

ii) arilo, heterociclo o heteroarilo;

K se selecciona de

iii) ausencia;

iv) $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$; en el que R^4 es alquilo, acilo, cicloalquilo o hidrógeno;

5 L es O, S, S=O, SO_2 , $(C=O)O$, NR^4 , $NR^4C=O$, NR^4SO_2 , SO_2NR^4 , $NR^4(C=O)NH$, $NR^4(C=S)NH$, $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$;

D es CR^3 o N;

X^1 se selecciona de

v) ausencia;

10 vi) CHR^5 o CR^5R^6 ; en los que R^5 o R^6 es acilo, alquilo, cicloalquilo o hidrógeno;

vii) O o NR^5 ; en el que X^2 , X^3 y X^4 son CHR^5 o CR^5R^6 ;

X^2 se selecciona de

i) ausencia;

ii) CHR^5 o CR^5R^6 ;

15 iii) O o NR^5 ; en el que X^1 , X^3 y X^4 son CHR^5 o CR^5R^6

X^3 se selecciona de

i) CHR^5 o CR^5R^6 ;

ii) O o NR^5 ; en el que X^1 , X^2 y X^4 son CHR^5 o CR^5R^6

X^4 se selecciona de

20 i) CHR^5 o CR^5R^6 ;

ii) $C=O$; en el que X^1 , X^2 y X^3 son CHR^5 o CR^5R^6 ;

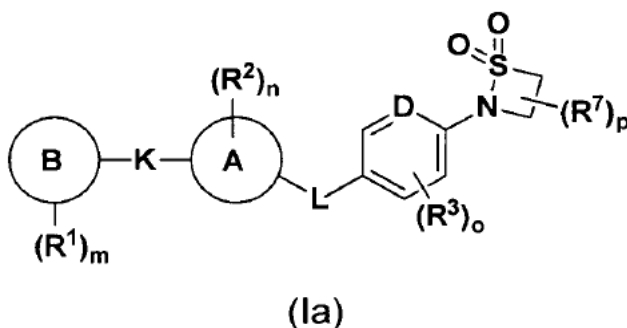
m es 0-3;

n es 0-3;

o es 0-3;

25 y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

Se dan a conocer además compuestos con la fórmula general (Ia)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

el anillo A es arilo, heterociclo o heteroarilo;

30 R^1 y R^3 son cada uno independientemente acilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo, alquilo C_{1-4} , alquiltio, alquinilo, amino, aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , carbamoilo, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, sulfamoilo, sulfinilo, sulfonamida o sulfonilo;

R^2 es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , halógeno o hidrógeno;

el anillo B es arilo, heterociclo o heteroarilo;

K se selecciona de

i) ausencia;

5 ii) $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$; en el que R^4 es alquilo, acilo, cicloalquilo o hidrógeno;

L es O, S, S=O, SO_2 , $(C=O)O$, NR^4 , $NR^4C=O$, NR^4SO_2 , SO_2NR^4 , $NR^4(C=O)NH$, $NR^4(C=S)NH$, $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$;

D es CR^3 o N;

R^7 es alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o hidrógeno;

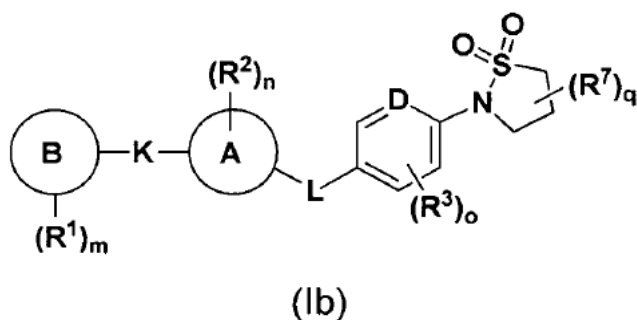
10 m es 0-3;

n es 0-3;

o es 0-3;

p es 0-2.

En otra divulgación, los compuestos tienen la fórmula general (Ib)



15

o una sal farmacéuticamente aceptable sal de los mismos, en la que:

el anillo A es arilo, heterociclo o heteroarilo;

R^1 y R^3 son cada uno independientemente acilo, acilamina, alcoxilo, alcoxicarbonilo, alquilo C_{1-4} , alquiltio, alquinilo, amino, aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , carbamilo, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, sulfamilo, sulfinilo, sulfonamida o sulfonilo;

20

R^2 es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , ciano, halógeno o hidrógeno;

el anillo B es arilo, heterociclo o heteroarilo;

K se selecciona de

i) ausencia;

25 ii) $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$; en el que R^4 es alquilo, acilo, cicloalquilo o hidrógeno;

L es O, S, S=O, SO_2 , $(C=O)O$, NR^4 , $NR^4C=O$, NR^4SO_2 , SO_2NR^4 , $NR^4(C=O)NH$, $NR^4(C=S)NH$, $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$;

D es CR^3 o N;

R^7 es alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o hidrógeno;

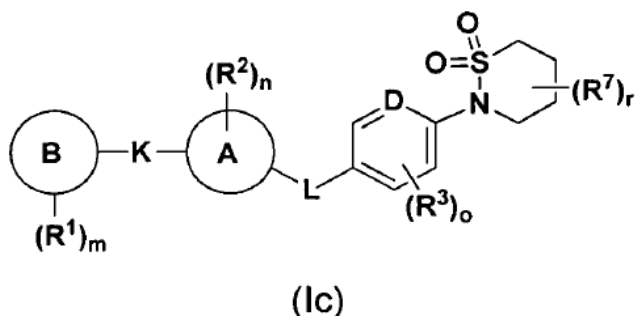
30 m es 0-3;

n es 0-3;

o es 0-3;

q es 0-3;

Se dan a conocer además compuestos con la fórmula general (Ic)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

5 el anillo A es arilo, heterociclo o heteroarilo;

R¹ y R³ son cada uno independientemente acilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo, alquilo C₁₋₄, alquiltio, alquinilo, amino, aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, carbamoilo, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, sulfamoilo, sulfinilo, sulfonamida o sulfonilo;

R² es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, ciano, halógeno o hidrógeno;

10 el anillo B es arilo, heterociclo o heteroarilo;

K se selecciona de

i) ausencia;

ii) (C=O)NR⁴ o (C=S)NR⁴; en el que R⁴ es alquilo, acilo, cicloalquilo o hidrógeno;

15 L es O, S, S=O, SO₂, (C=O)O, NR⁴, NR⁴C=O, NR⁴SO₂, SO₂NR⁴, NR⁴(C=O)NH, NR⁴(C=S)NH, (C=O)NR⁴ o (C=S)NR⁴;

D es CR³ o N;

R⁷ es alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ o hidrógeno;

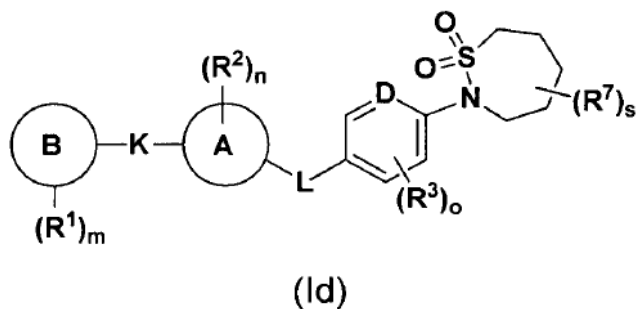
m es 0-3;

n es 0-3;

20 o es 0-3;

r es 0-4;

Se dan a conocer además compuestos con la fórmula general (Id)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

25 el anillo A es arilo, heterociclo o heteroarilo;

R^1 y R^3 son cada uno independientemente acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, alquilo C_{1-4} , alquiltio, alquinilo, amino, aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , carbamoilo, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, sulfamoilo, sulfinilo, sulfonamida o sulfonilo;

R^2 es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , ciano, halógeno o hidrógeno;

5 el anillo B es arilo, heterociclo o heteroarilo;

K se selecciona de

i) ausencia;

ii) $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$; en el que R^4 es alquilo, acilo, cicloalquilo o hidrógeno;

10 L es O, S, $S=O$, SO_2 , $(C=O)O$, NR^4 , $NR^4C=O$, NR^4SO_2 , SO_2NR^4 , $NR^4(C=O)NH$, $NR^4(C=S)NH$, $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$;

D es CR^3 o N;

R^7 es alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o hidrógeno;

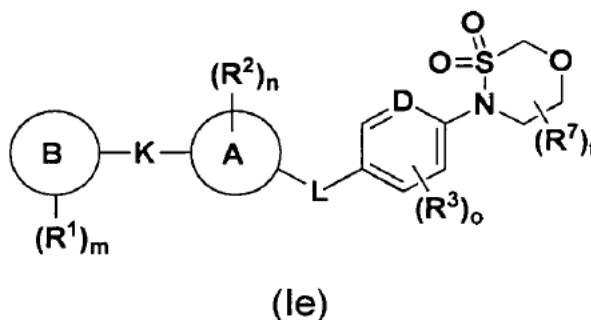
m es 0-3;

n es 0-3;

15 o es 0-3;

s es 0-5;

Se dan a conocer además compuestos con la fórmula general (Ie)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

20 el anillo A es arilo, heterociclo o heteroarilo;

R^1 y R^3 son cada uno independientemente acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, alquilo C_{1-4} , alquiltio, alquinilo, amino, aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , carbamoilo, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, sulfamoilo, sulfinilo, sulfonamida o sulfonilo;

R^2 es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , ciano, halógeno o hidrógeno;

25 el anillo B es arilo, heterociclo o heteroarilo;

K se selecciona de

i) ausencia;

ii) $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$; en el que R^4 es alquilo, acilo, cicloalquilo o hidrógeno;

30 L es O, S, $S=O$, SO_2 , $(C=O)O$, NR^4 , $NR^4C=O$, NR^4SO_2 , SO_2NR^4 , $NR^4(C=O)NH$, $NR^4(C=S)NH$, $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$;

D es CR^3 o N;

R^7 es alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o hidrógeno;

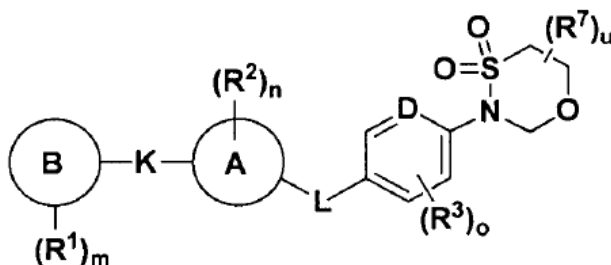
m es 0-3;

n es 0-3;

o es 0-3;

t es 0-3;

Se dan a conocer además compuestos con la fórmula general (If)



(If)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

el anillo A es arilo, heterociclo o heteroarilo;

R¹ y R³ son cada uno independientemente acilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo, alquilo C₁₋₄, alquiltio, alquinilo, amino, aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, carbamoilo, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, sulfamoilo, sulfinilo, sulfonamida o sulfonilo;

10

R² es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, ciano, halógeno o hidrógeno;

el anillo B es arilo, heterociclo o heteroarilo;

K se selecciona de

i) ausencia;

15

ii) (C=O)NR⁴ o (C=S)NR⁴; en el que R⁴ es alquilo, acilo, cicloalquilo o hidrógeno;

L es O, S, S=O, SO₂, (C=O)O, NR⁴, NR⁴C=O, NR⁴SO₂, SO₂NR⁴, NR⁴(C=O)NH, NR⁴(C=S)NH, (C=O)NR⁴ o (C=S)NR⁴;

D es CR³ o N;

R⁷ es alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ o hidrógeno;

20

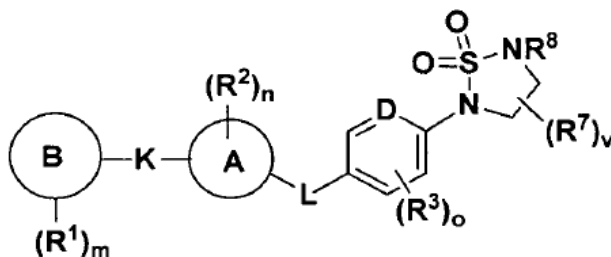
m es 0-3;

n es 0-3;

o es 0-3;

u es 0-3;

Se dan a conocer además compuestos con la fórmula general (Ig)



(Ig)

25

o una sal farmacéuticamente aceptable sal de los mismos, en la que:

el anillo A es arilo, heterociclo o heteroarilo;

R^1 y R^3 son cada uno independientemente acilo, alcoilo, alcóxicarbonilo, alquilo C_{1-4} , alquiltio, alquinilo, amino, aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , carbamoilo, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, sulfamoilo, sulfinilo, sulfonamida o sulfonilo;

R^2 es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , ciano, halógeno o hidrógeno;

el anillo B es arilo, heterociclo o heteroarilo;

K se selecciona de

i) ausencia;

ii) $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$; en el que R^4 es alquilo, acilo, cicloalquilo o hidrógeno;

L es O, S, S=O, SO_2 , $(C=O)O$, NR^4 , $NR^4C=O$, NR^4SO_2 , SO_2NR^4 , $NR^4(C=O)NH$, $NR^4(C=S)NH$, $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$;

D es CR^3 o N;

R^7 es alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o hidrógeno;

R^8 es alquilo C_{1-3} o hidrógeno;

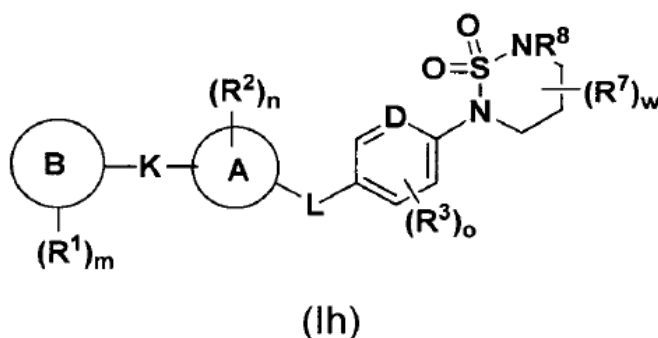
m es 0-3;

n es 0-3;

o es 0-3;

v es 0-2;

Se dan a conocer además compuestos con la fórmula general (Ih)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

el anillo A es arilo, heterociclo o heteroarilo;

R^1 y R^3 son cada uno independientemente acilo, alcoilo, alcóxicarbonilo, alquilo C_{1-4} , alquiltio, alquinilo, amino, aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , carbamoilo, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, sulfamoilo, sulfinilo, sulfonamida o sulfonilo;

R^2 es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , ciano, halógeno o hidrógeno;

el anillo B es arilo, heterociclo o heteroarilo;

K se selecciona de

i) ausencia;

ii) $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$; en el que R^4 es alquilo, acilo, cicloalquilo o hidrógeno;

L es O, S, S=O, SO_2 , $(C=O)O$, NR^4 , $NR^4C=O$, NR^4SO_2 , SO_2NR^4 , $NR^4(C=O)NH$, $NR^4(C=S)NH$, $(C=O)NR^4$ o $(C=S)NR^4$;

D es CR^3 o N;

R^7 es alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o hidrógeno;

R^8 es alquilo C_{1-3} o hidrógeno;

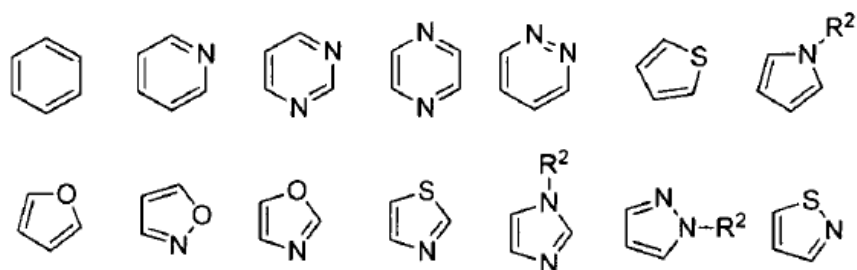
m es 0-3;

5 n es 0-3;

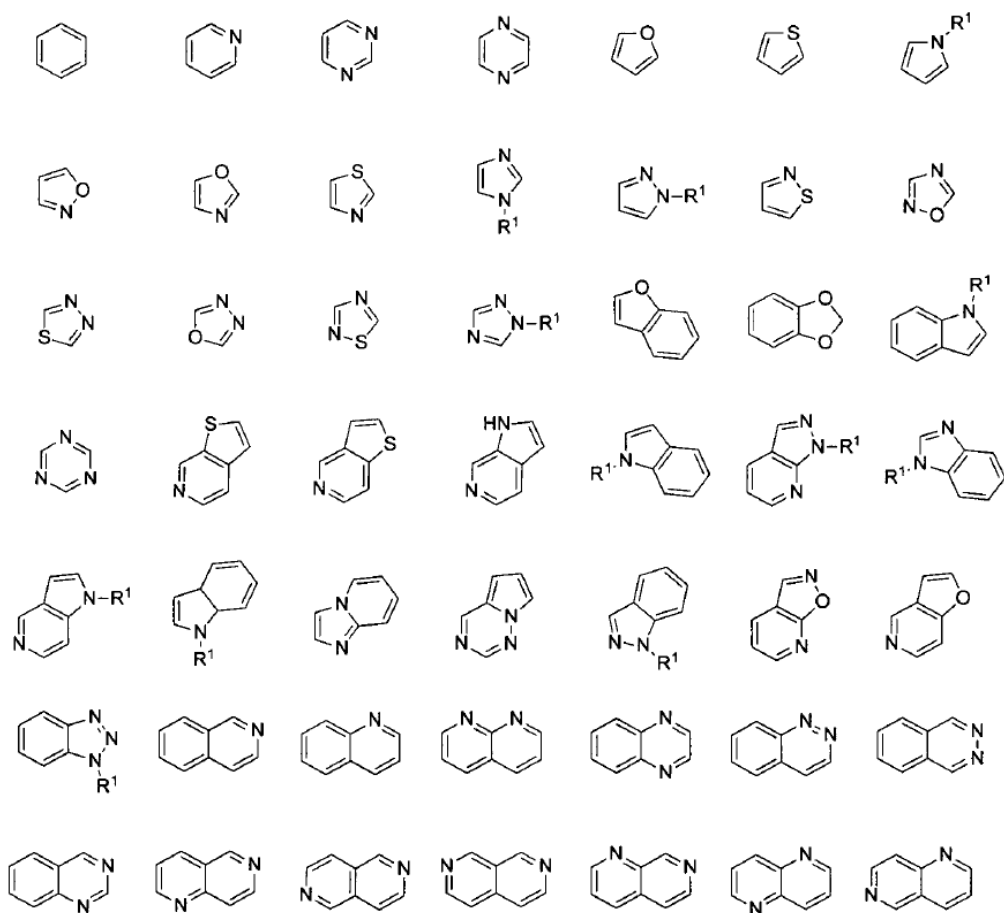
o es 0-3;

w es 0-3.

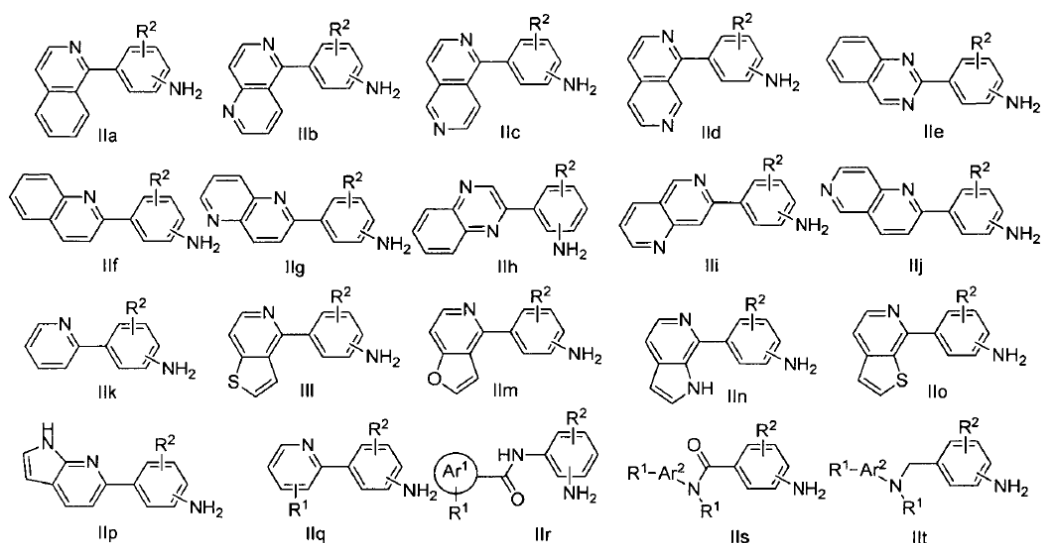
En una divulgación, A es un anillo seleccionado preferiblemente de los grupos a continuación:



10 En una divulgación, B es un anillo seleccionado preferiblemente de los grupos a continuación:



En otra divulgación, el fragmento de $(\text{R}^1)_m\text{-B-K-A}[(\text{R}^2)_n]\text{-L}$ (en el que K es ausencia y L es NH_2) en compuestos de esta invención que tienen la fórmula general (1) se representa como ArNH_2 (11) y se selecciona preferiblemente del siguiente grupo (IIa-IIt):



Las siguientes definiciones se refieren a los diversos términos usados anteriormente y a lo largo de toda la divulgación.

Los compuestos se describen generalmente en el presente documento usando la nomenclatura convencional. Para compuestos que tienen centros asimétricos, debe entenderse que (a menos que se especifique lo contrario) se abarcan todos los isómeros ópticos y mezclas de los mismos. Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden aparecer en formas Z y E, incluyéndose todas las formas isoméricas de los compuestos en la presente invención a menos que se especifique lo contrario. Cuando un compuesto existe en diversas formas tautoméricas, un compuesto mencionado no se limita a un tautómero especificado cualquiera, sino más bien pretende abarcar todas las formas tautoméricas. Se describen determinados compuestos en el presente documento usando una fórmula general que incluye variables (por ejemplo X, Ar.). A menos que se especifique lo contrario, cada variable dentro de una fórmula de este tipo se define independientemente de cualquier otra variable, y cualquier variable que aparezca más de una vez en una fórmula se define independientemente en cada aparición.

El término “halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “alquilo” en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical derivado de alcano monovalente (hidrocarburo) que contiene desde 1 hasta 12 átomos de carbono a menos que se defina otra cosa. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos en cualquier punto de unión disponible. Un grupo alquilo sustituido con otro grupo alquilo también se denomina “grupo alquilo ramificado”. Los grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y similares. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan, a uno o más de los siguientes grupos: alquilo, arilo, halo (tal como F, Cl, Br, I), haloalquilo (tal como CCl_3 o CF_3), alcoxilo, alquiltio, hidroxilo, carboxilo ($-\text{COOH}$), alquiloxicarbonilo ($-\text{C}(\text{O})\text{R}$), alquilcarboniloxilo ($-\text{OCOR}$), amino ($-\text{NH}_2$), carbamoilo ($-\text{NHCOOR}$ -o $-\text{OCONHR}-$), urea ($-\text{NHCONHR}-$) o tiol ($-\text{SH}$). En algunas realizaciones preferidas de la presente invención, los grupos alquilo se sustituyen con, por ejemplo, amino, heterocicloalquilo, tal como morfolina, piperazina, piperidina, azetidina, hidroxilo, metoxilo.

El término “cicloalquilo” en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a anillos de hidrocarburos completamente saturados y parcialmente insaturados de 3 a 9, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y similares. Además, un cicloalquilo puede estar sustituido. Un cicloalquilo sustituido se refiere a tales anillos que tienen uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alquino, nitro, ciano, oxo (=O), hidroxilo, alcoxilo, tioalquilo, -CO₂H, -C(=O)H, CO₂-alquilo, -C(=O)alquilo, ceto, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -NR'R'', -C(=O)NR'R'', -CO₂NR'R'', -C(=O)NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'C(=O)R'', -SO₂NR'R'' y -NR'SO₂R'', en los que cada uno de R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, y cicloalquilo, o R' y R'' forman juntos un anillo de heteroarilo o heterociclo.

El término “alquinilo” se refiere a grupos alquino de cadena lineal o ramificada, que tienen uno o más enlaces carbono-carbono insaturados, al menos uno de los cuales es un triple enlace. Los grupos alquinilo incluyen grupos alquinilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_4 , que tienen desde 2 hasta 8, de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos ilustrativos del grupo alquinilo incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo y hexenilo. Los grupos alquinilo pueden estar también sustituidos en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes a modo de ejemplo para grupos alquinilo incluyen los enumerados anteriormente para grupos alquilo tales como amino, alquilamino, etc. Los números en subíndice tras el símbolo “C” definen el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular.

El término “alcoxilo” solo o como parte de otro grupo indica un grupo alquilo tal como se describió anteriormente unido a través de una unión de oxígeno (-O-).

Los grupos alcoxilo preferidos tienen desde 1 hasta 8 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen el metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentiloxilo, isopentiloxilo, n-hexiloxilo, ciclohexiloxilo, n-heptiloxilo, n-octiloxilo y 2-etilhexiloxilo.

El término “alquiltio” se refiere a un grupo alquilo tal como se describió anteriormente unido por medio de un puente de azufre. Grupos alcoxilo y alquiltio preferidos son aquellos en los que un grupo alquilo está unido por medio del puente de heteroátomo. Los grupos alquiltio preferidos tienen desde 1 hasta 8 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen el metiltio, etiltio, n-propiltiol, n-butiltiol, y similares.

El término “alcanoílo” se refiere a grupos de fórmula: $-C(O)R$, en la que el grupo R es un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término “alcoxycarbonilo” en el presente documento solo o como parte de otro grupo indica un grupo alcoxilo unido a través de un grupo carbonilo. Un radical alcoxycarbonilo se representa mediante la fórmula: $-C(O)OR$, en la que el grupo R es un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término “arilo” en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo fenilo, fenilo sustituido y similares, así como a grupos que se condensan, por ejemplo, naftilo, fenantrenilo y similares. Un grupo arilo contiene por tanto al menos un anillo que tiene al menos 6 átomos, estando presentes hasta cinco de tales anillos, que contienen hasta 20 átomos en los mismos, con dobles enlaces alternos (resonantes) entre átomos de carbono adyacentes o heteroátomos adecuados. Los grupos arilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitarse a halógeno tal como I, Br, F o Cl; alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, alcoxilo, tal como metoxilo o etoxilo, hidroxilo, carboxilo, carbamoílo, alquiloxycarbonilo, nitro, alqueniloxilo, trifluorometilo, amino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ciano, alquilo $S(O)_m$ ($m=0, 1, 2$), o tiol.

El término “amino” en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a $-NH_2$, un “amino” puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como acilo, alquilo, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo, carbonilo o carboxilo. Estos sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con un ácido carboxílico, cualquiera de los sustituyentes de alquilo o arilo expuestos en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos amino se sustituyen con carboxilo o carbonilo para formar derivados de N-acilo o N-carbamoílo.

El término “heteroátomo” se refiere a cualquier átomo distinto de carbono, por ejemplo, N, O o S.

El término “heteroarilo” en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos monocíclicos de 5 ó 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 ó 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros aromáticos sustituidos y no sustituidos que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o desde uno hasta cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de 4 o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono.

Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillos de heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxilo, tioalquilo, $-CO_2H$, $-C(=O)H$, $-CO_2$ -alquilo, $-C(=O)$ alquilo, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxilo, feniltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, $-NR'R''$, $-C(=O)NR'R''$, $-CO_2NR'R''$, $-C(=O)NR'R''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'C(=O)R''$, $-SO_2NR'R''$ y $-NR'SO_2R''$, en los que cada uno de R' y R'' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido y cicloalquilo, o R' y R'' juntos forman un anillo de heteroarilo o heterociclo.

Preferiblemente los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, diazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Preferiblemente los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxaxolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, dihydroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

Preferiblemente los grupos heteroarilo tricíclicos incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El término “heterociclo” o “heterocicloalquilo” en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo cicloalquilo (no aromático) en el que uno de los átomos de carbono en el anillo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado de O, S o N. El “heterociclo” tiene desde 1 hasta 3 anillos condensados, colgantes o de espiro, al menos uno de los cuales es un anillo heterocíclico (es decir, uno o más átomos de anillo es un heteroátomo, siendo los átomos de anillo restantes carbono). El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido, lo que significa que el anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones de anillo sustituibles con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (preferiblemente alquilo inferior), heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxilo (preferiblemente alcoxilo inferior), nitro, monoalquilamino (preferiblemente un alquilamino inferior), dialquilamino (preferiblemente un alquilamino), ciano, halo, haloalquilo (preferiblemente trifluorometilo), alcanóilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (preferiblemente alquilamido inferior), alcoxialquilo (preferiblemente un alcoxilo inferior; alquilo inferior), alcoxycarbonilo (preferiblemente un alcoxycarbonilo inferior), alquilcarboniloxilo (preferiblemente un alquilcarboniloxilo inferior) y arilo (preferiblemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido con grupos halo, alquilo inferior y alcoxilo inferior. Un grupo heterocíclico puede estar unido generalmente por medio de cualquier anillo o átomo sustituyente, siempre que resulte un compuesto estable. Los grupos heterocíclicos unidos a N se unen por medio de un átomo de nitrógeno del componente.

Normalmente, un anillo heterocíclico comprende de 1 a 4 heteroátomos; dentro de determinadas realizaciones cada anillo heterocíclico tiene 1 ó 2 heteroátomos por anillo. Cada anillo heterocíclico contiene generalmente desde 3 hasta 8 miembros de anillo (se mencionan anillos que tienen desde hasta 7 miembros de anillo en determinadas realizaciones), y heterociclos que comprenden anillos condensados, colgantes o de espiro contienen normalmente desde 9 hasta 14 miembros de anillo que consisten en átomos de carbono y contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre.

Los ejemplos de “heterociclo” incluyen piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, imidazolidina y tiazolida.

El término “carbamoilo” en el presente documento se refiere a un aminocarbonilo que contiene un sustituyente representado por la fórmula $C(O)N(R)_2$ en la que R es H, hidroxilo, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo o alcoxilo sustituido con carbociclo o alquilo o alcoxilo sustituido con heterociclo en el que el alquilo, alcoxilo, carbociclo y los heterociclos son tal como se definen en el presente documento. Los grupos carbamoilo incluyen alquilaminocarbonilo (por ejemplo etilaminocarbonilo, $Et-NH-CO-$), arilaminocarbonilo (por ejemplo fenilaminocarbonilo), aralquilaminocarbonilo (por ejemplo benzoilaminocarbonilo), heterocicloaminocarbonilo (por ejemplo piperizinilaminocarbonilo), y en particular un heteroarilaminocarbonilo (por ejemplo piridilaminocarbonilo).

El término “sulfamoilo” en el presente documento se refiere a $-SO_2-N(R)_2$ en el que cada R es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Grupos sulfamoilo particulares son alquilsulfamoilo, por ejemplo metilsulfamoilo ($-SO_2-NHMe$); arilsulfamoilo, por ejemplo fenilsulfamoilo; aralquilsulfamoilo, por ejemplo bencilsulfamoilo.

El término “sulfinilo” en el presente documento se refiere a $-SOR$ en el que 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.

El término “sulfoamida” en el presente documento se refiere a $-NR-SO_2-R$ en el que cada R es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo, un carbociclo o un heterociclo. Grupos sulfonamida particulares son alquilsulfonamida (por ejemplo $-NH-SO_2$ -alquilo), por ejemplo metilsulfonamida; arilsulfonamida (por ejemplo $-NH-SO_2$ -arilo), por ejemplo fenilsulfonamida; aralquilsulfonamida, por ejemplo bencilsulfonamida.

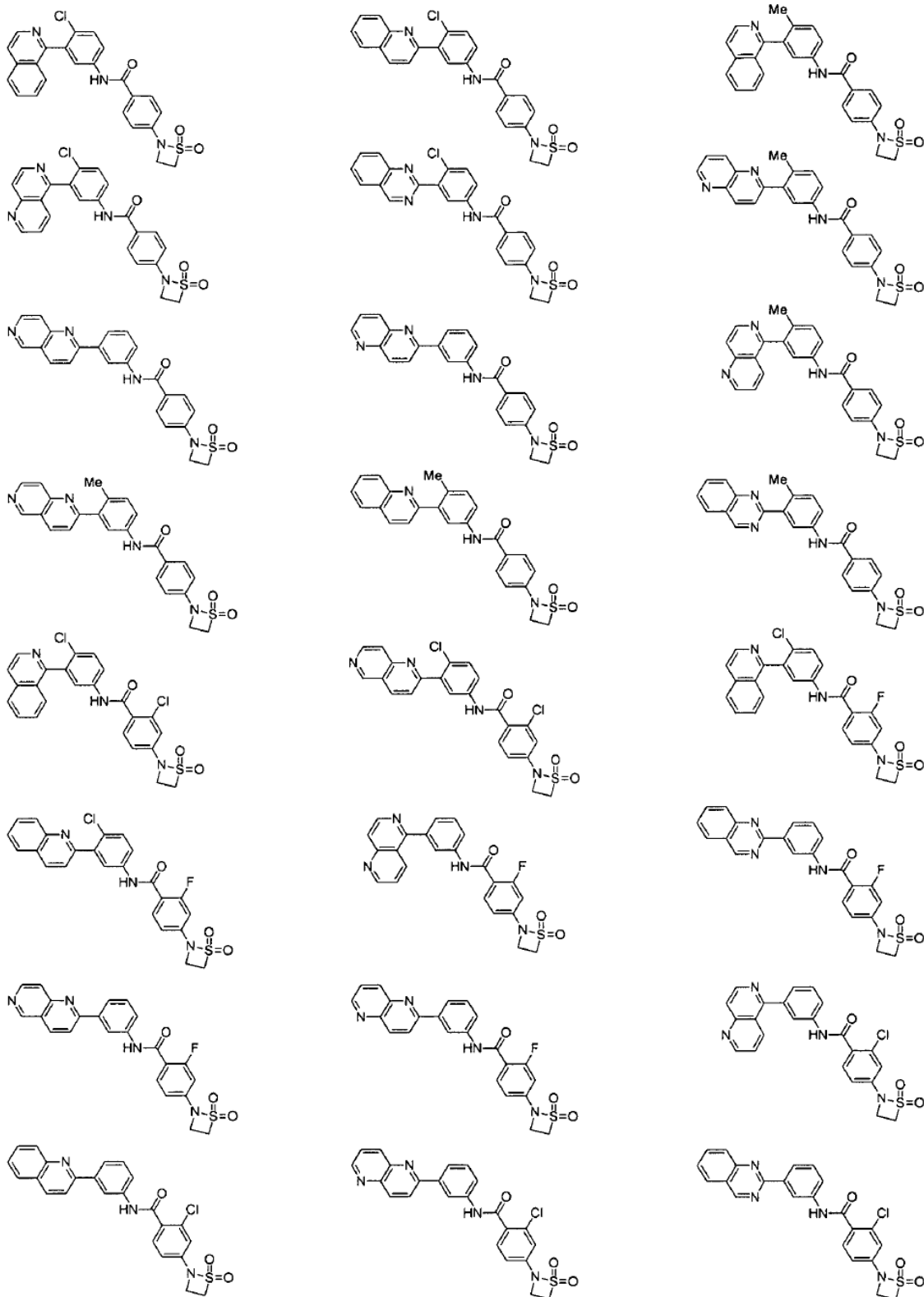
El término “sulfonilo” en el presente documento se refiere a grupo $-SO_2-R$ en el que R es alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Grupos sulfonilo particulares son alquilsulfonilo (por ejemplo $-SO_2$ -alquilo), por ejemplo metilsulfonilo; arilsulfonilo, por ejemplo fenilsulfonilo; aralquilsulfonilo, por ejemplo bencilsulfonilo.

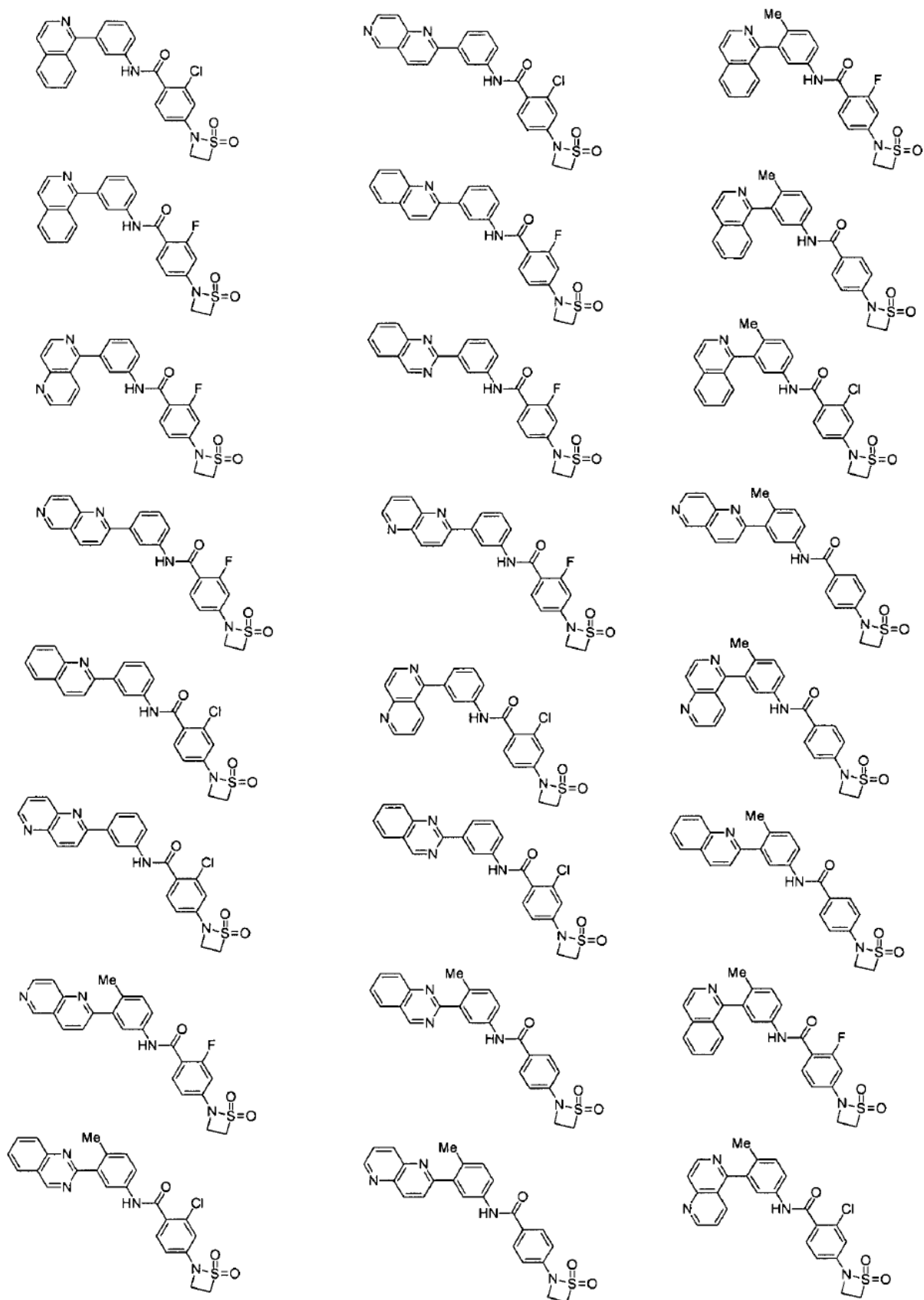
Se usa un guión (“-”) que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ se une a través del átomo de carbono.

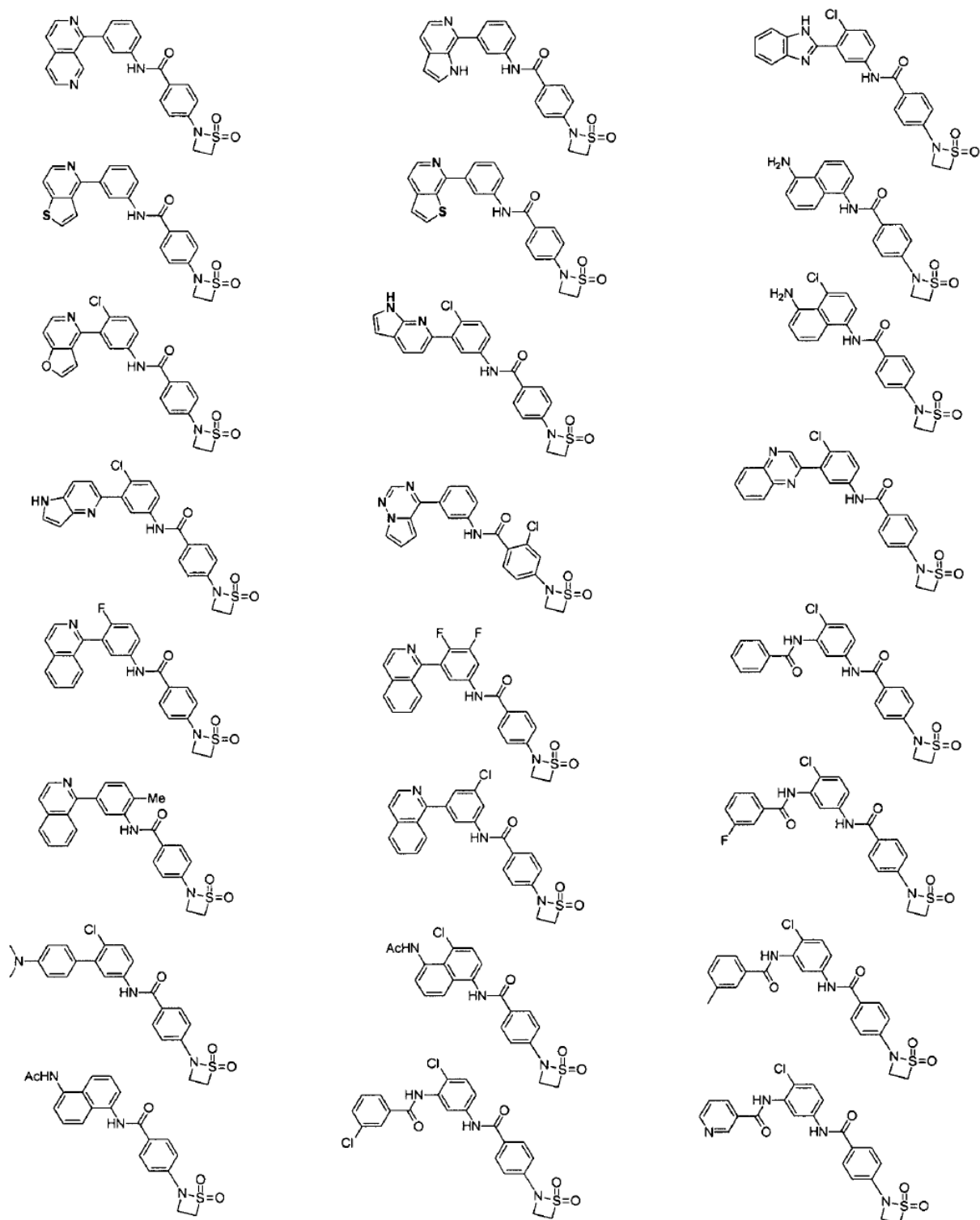
El término “sustituyente”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto molecular que está unido covalentemente a un átomo dentro de una molécula de interés. Por ejemplo, un “sustituyente de anillo” puede ser un resto tal como un halógeno, grupo alquilo, grupo haloalquilo u otro grupo comentado en el presente documento que está covalentemente unido a un átomo (preferiblemente un átomo de carbono o de nitrógeno) que es un miembro de anillo.

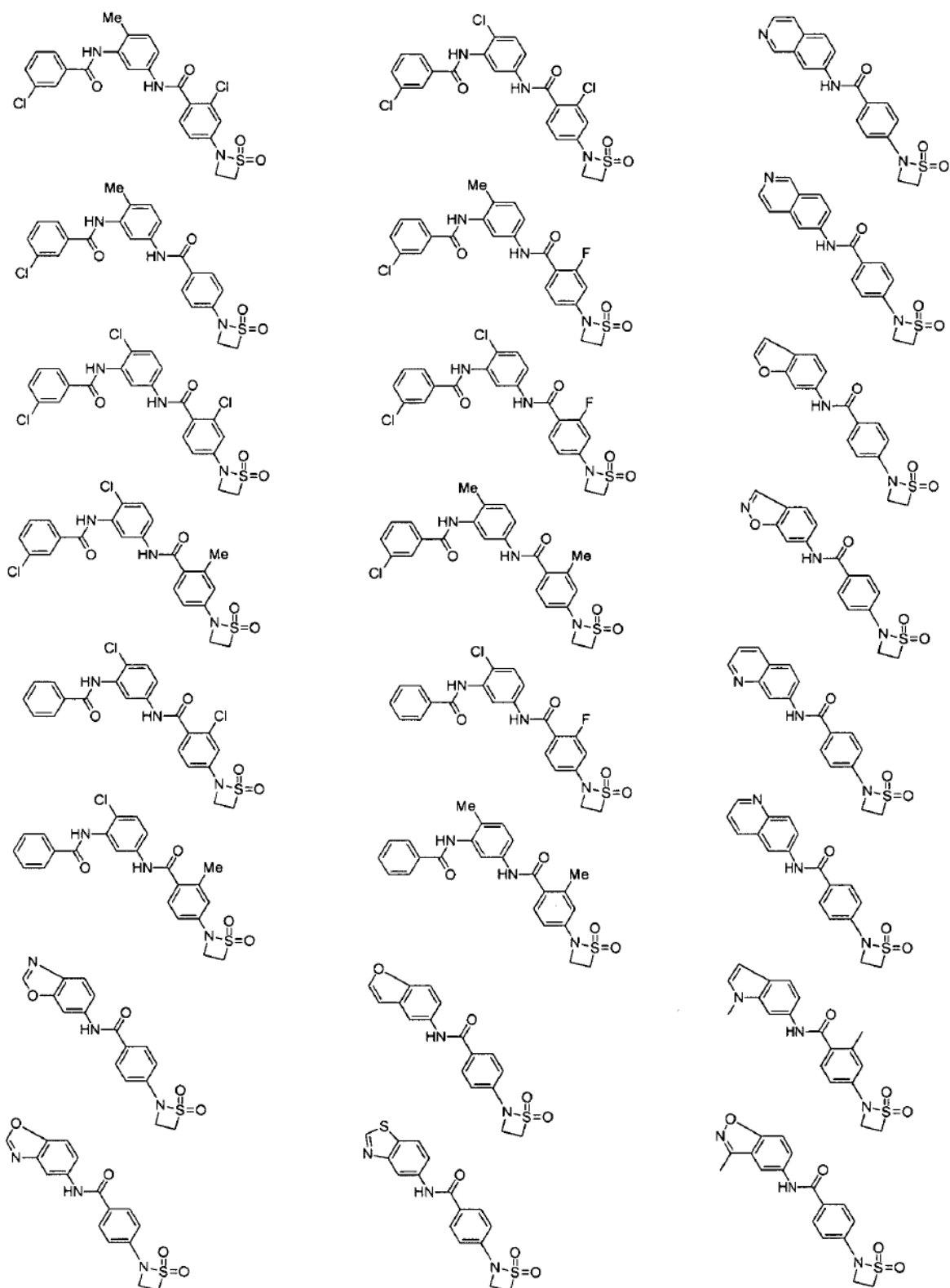
- El término “opcionalmente sustituido” como tal se refiere a que el arilo o heterociclilo u otro grupo puede estar sustituido en una o más posiciones sustituibles con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (preferiblemente alquilo inferior), alcoxilo (preferiblemente alcoxilo inferior), nitro, monoalquilamino (preferiblemente con de 1 a 6 carbonos), dialquilamino (preferiblemente con de uno a seis carbonos), ciano, halo, haloalquilo (preferiblemente trifluorometilo), alcanofilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (preferiblemente alquilamido inferior), alcoxialquilo (preferiblemente un alcoxilo inferior y alquilo inferior), alcoxicarbonilo (preferiblemente un alcoxicarbonilo inferior), alquilcarboniloxilo (preferiblemente un alquilcarboniloxilo inferior) y arilo (preferiblemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido con grupos halo, alquilo inferior y alcoxilo inferior.
- 5 También se indica una sustitución opcional mediante la frase “sustituido con desde 0 hasta X sustituyentes”, en donde X es el número máximo de posibles sustituyentes. Determinados grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con desde 0 hasta 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente.
- Los grupos que están “opcionalmente sustituidos” no están sustituidos o están sustituidos con otro distinto de hidrógeno en una o más posiciones disponibles. Tales sustituyentes opcionales incluyen, por ejemplo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₂-C₆ éter, alcanona C₃-C₆, alquiltio C₂-C₆, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₆)amino, haloalquilo C₁-C₆, -COOH, -CONH₂, mono- o di-(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, -SO₂NH₂ y/o mono o di(alquil C₁-C₆)sulfonamido, así como grupos carbocíclicos y heterocíclicos.
- 15 El término “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto mencionado en el presente documento es una sal de ácido o base que es adecuada para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin excesiva toxicidad o carcinogenicidad, y preferiblemente sin irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación. Tales sales incluyen sales de ácidos minerales y orgánicos de residuos básicos tales como aminas, así como sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticas específicas incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, málico, glicólico, fumárico, sulfúrico, sulfámico, sulfanílico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, bencenosulfónico, etanodisulfónico, 2-hidroxietilsulfónico, nítrico, benzoico, 2-acetoxibenzoico, cítrico, tartárico, láctico, esteárico, salicílico, glutámico, ascórbico, pamoico, succínico, fumárico, maleico, propiónico, hidroximaleico, yodhídrico, fenilacético, alcanico tal como acético, HOOC-(CH₂)_n-COOH en donde n es 0-4, y similares. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.
- 20 Los expertos habituales en la técnica reconocerán sales farmacéuticamente aceptables adicionales para los compuestos proporcionados en el presente documento. En general, una sal de ácido o base farmacéuticamente aceptable puede sintetizarse a partir de un compuesto original que contiene un resto ácido o básico mediante cualquier método químico convencional. En resumen, tales sales pueden prepararse mediante reacción de las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefiere el uso de medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Resultará evidente que cada compuesto de fórmula I puede formularse, pero no necesariamente, como un hidrato, solvato o complejo no covalente. Además, las diversas formas cristalinas y polimorfos están dentro del alcance de la presente invención. También se dan a conocer en el presente documento profármacos de los compuestos de fórmula 1.
- 25 30 35

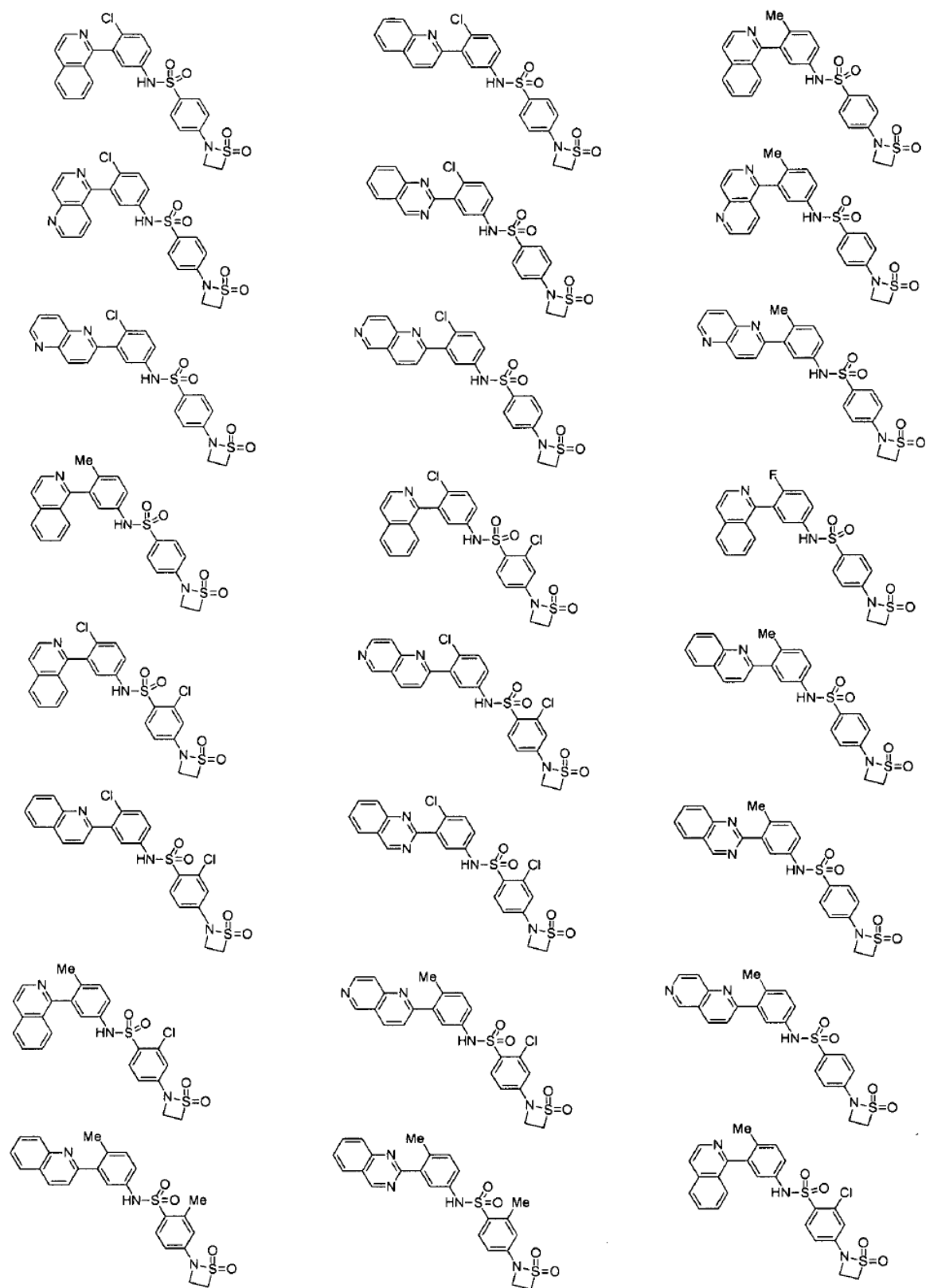
Ejemplos de compuestos específicos dados a conocer son los compuestos definidos a continuación:

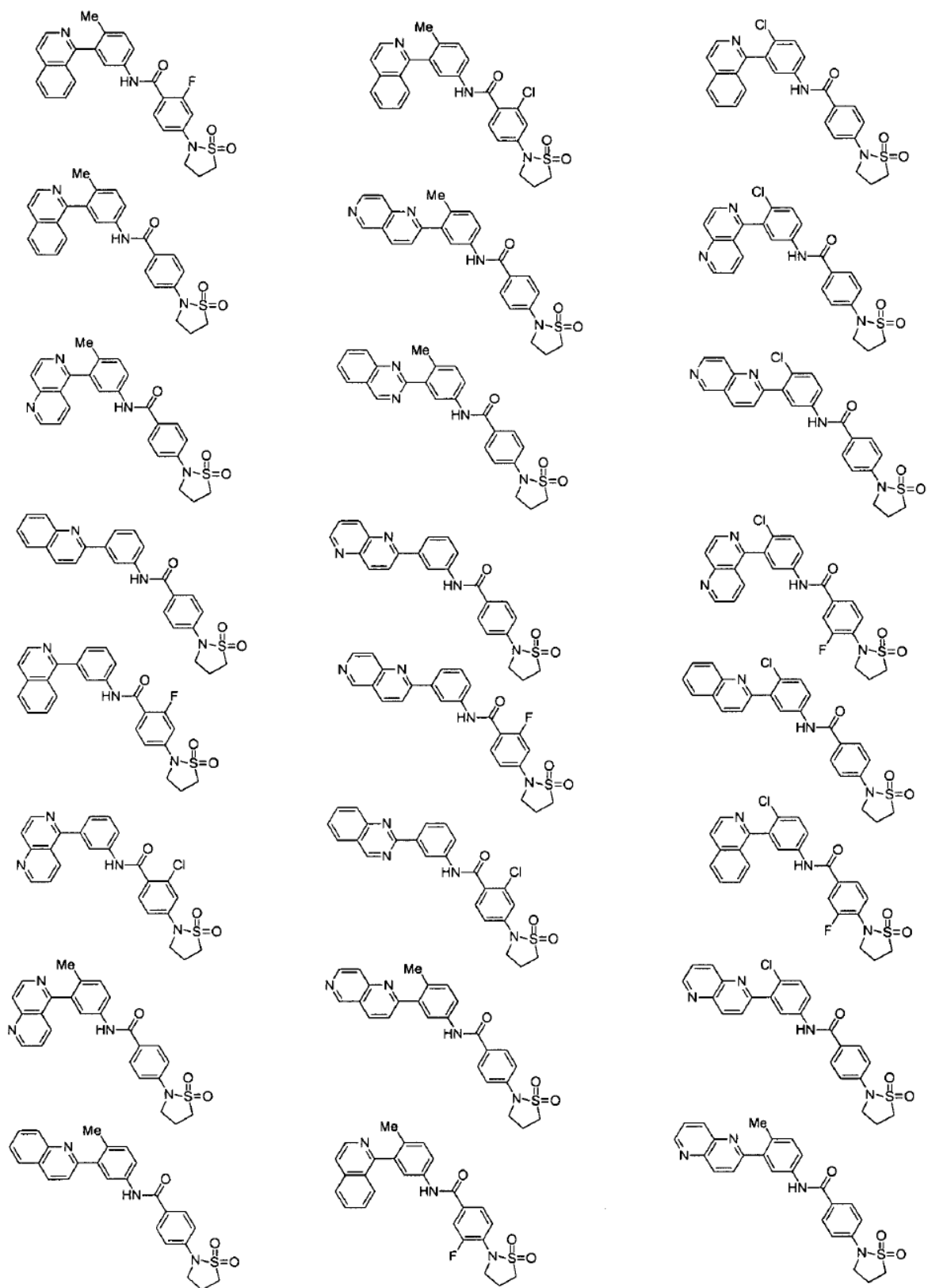


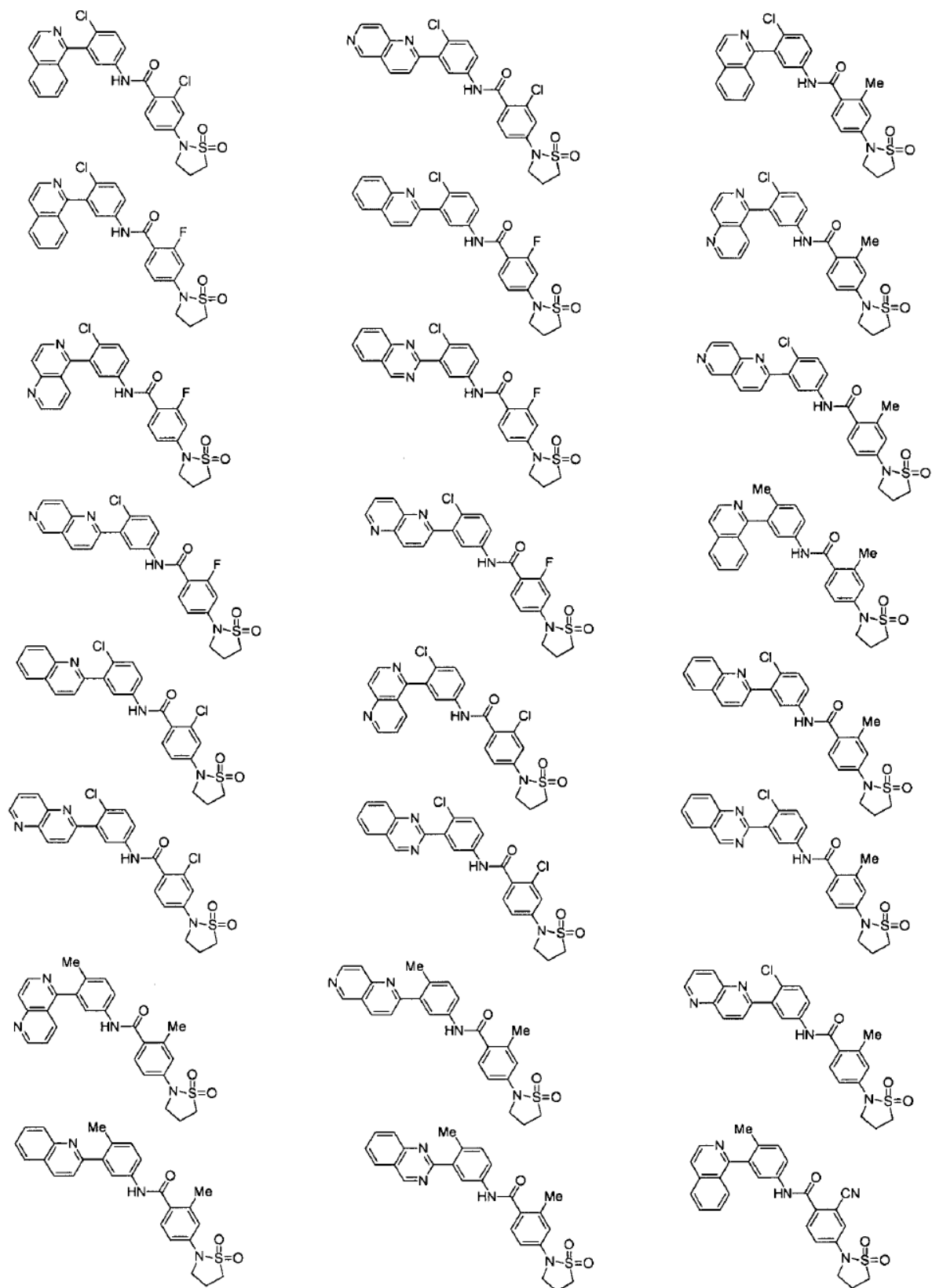


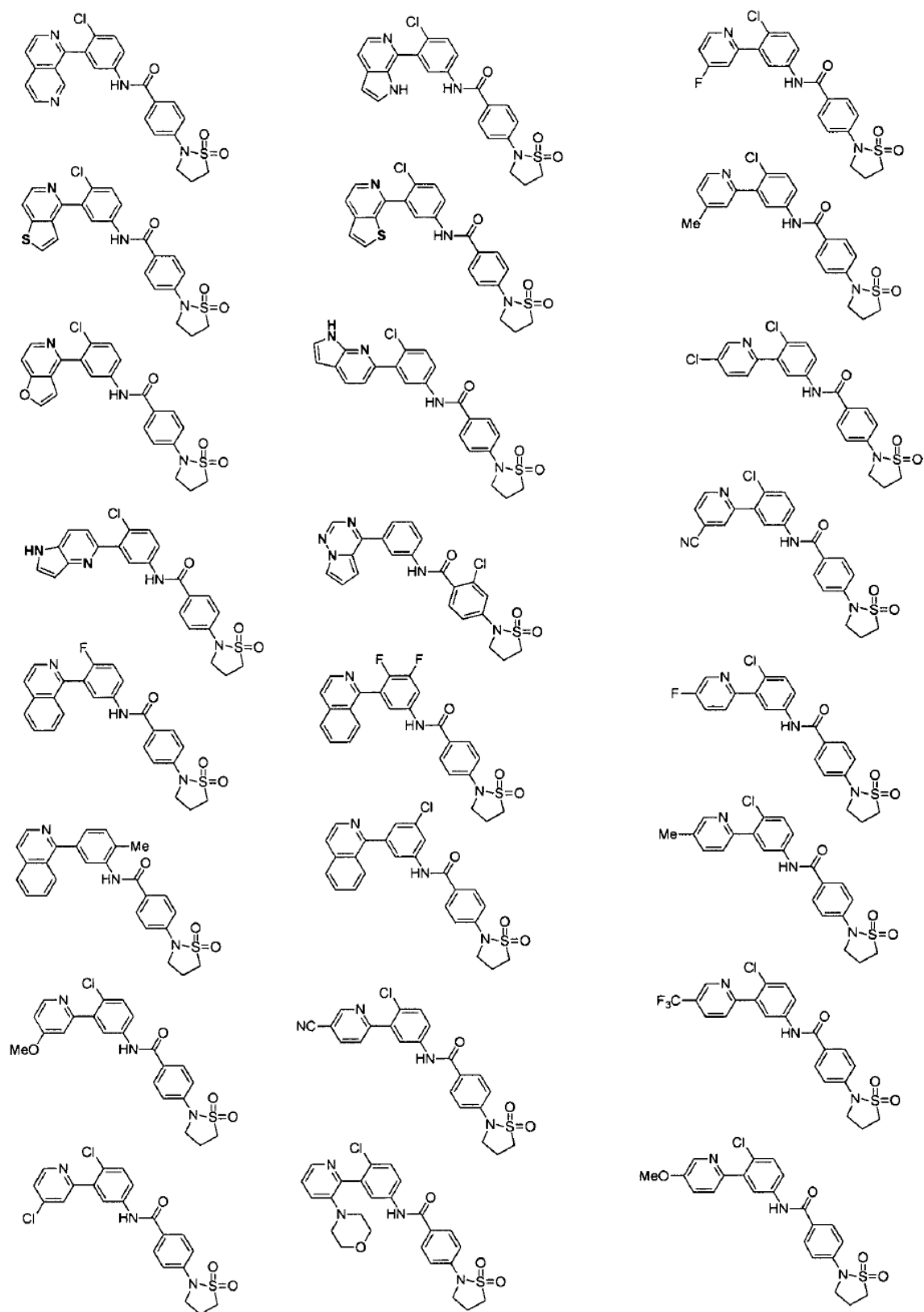


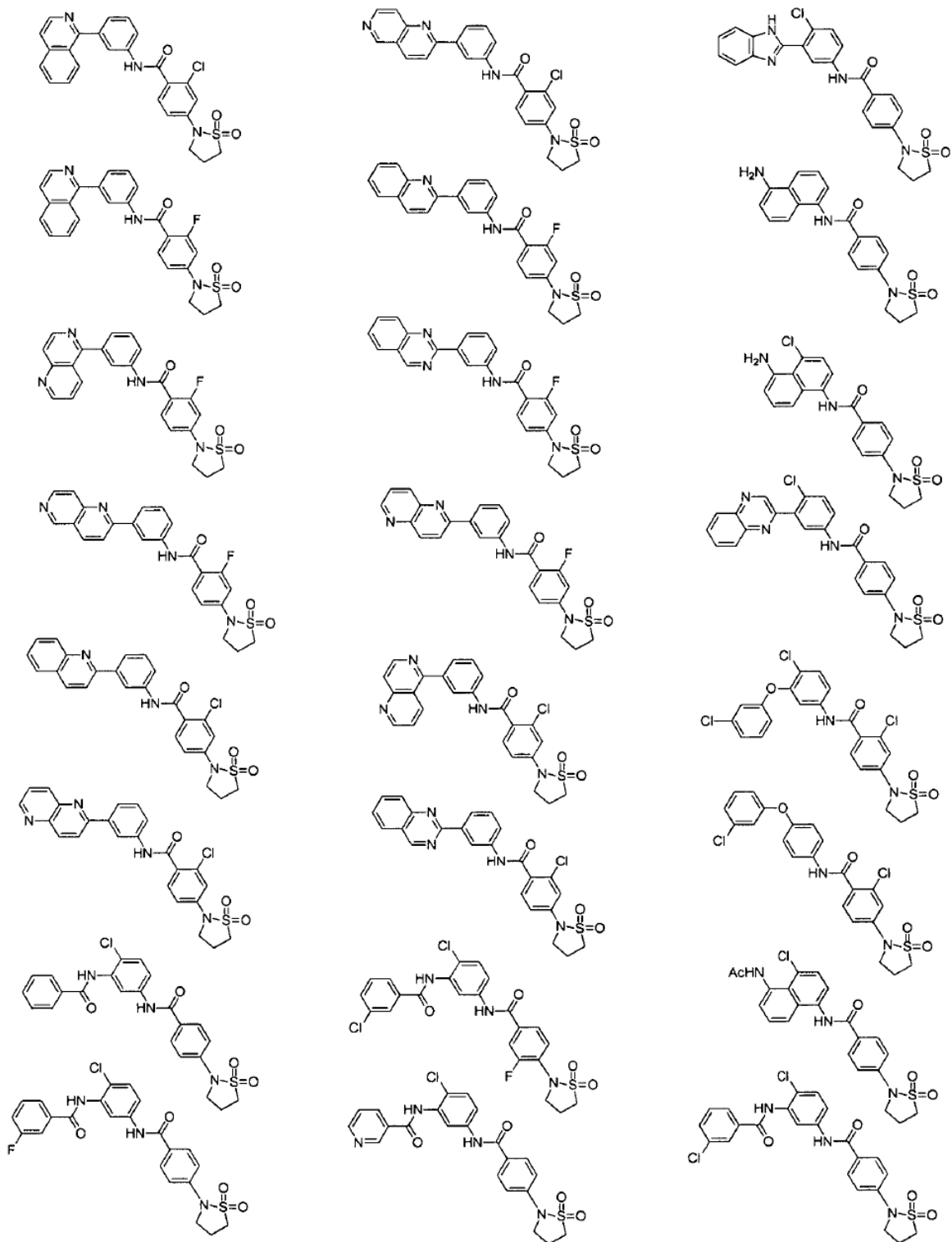


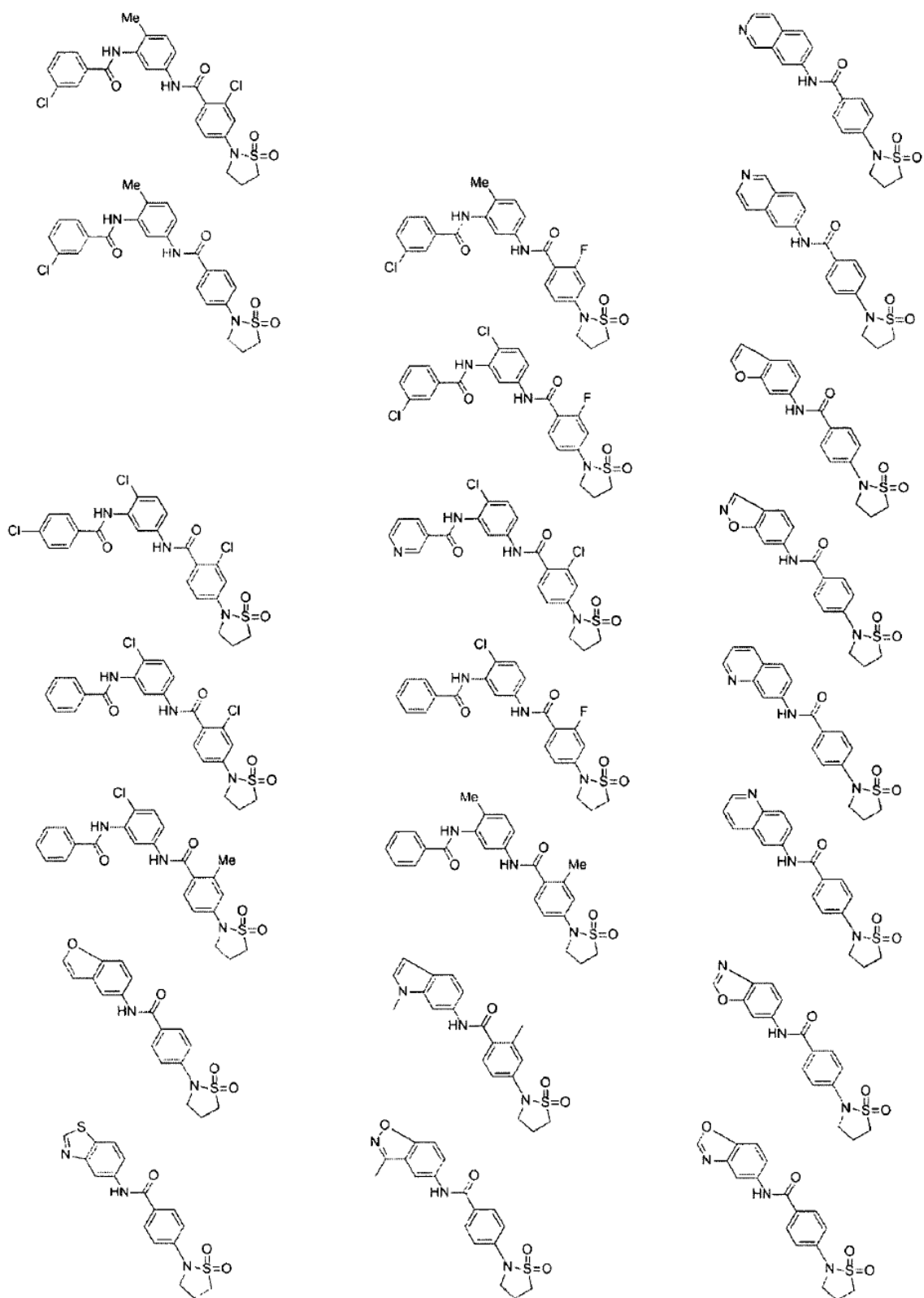


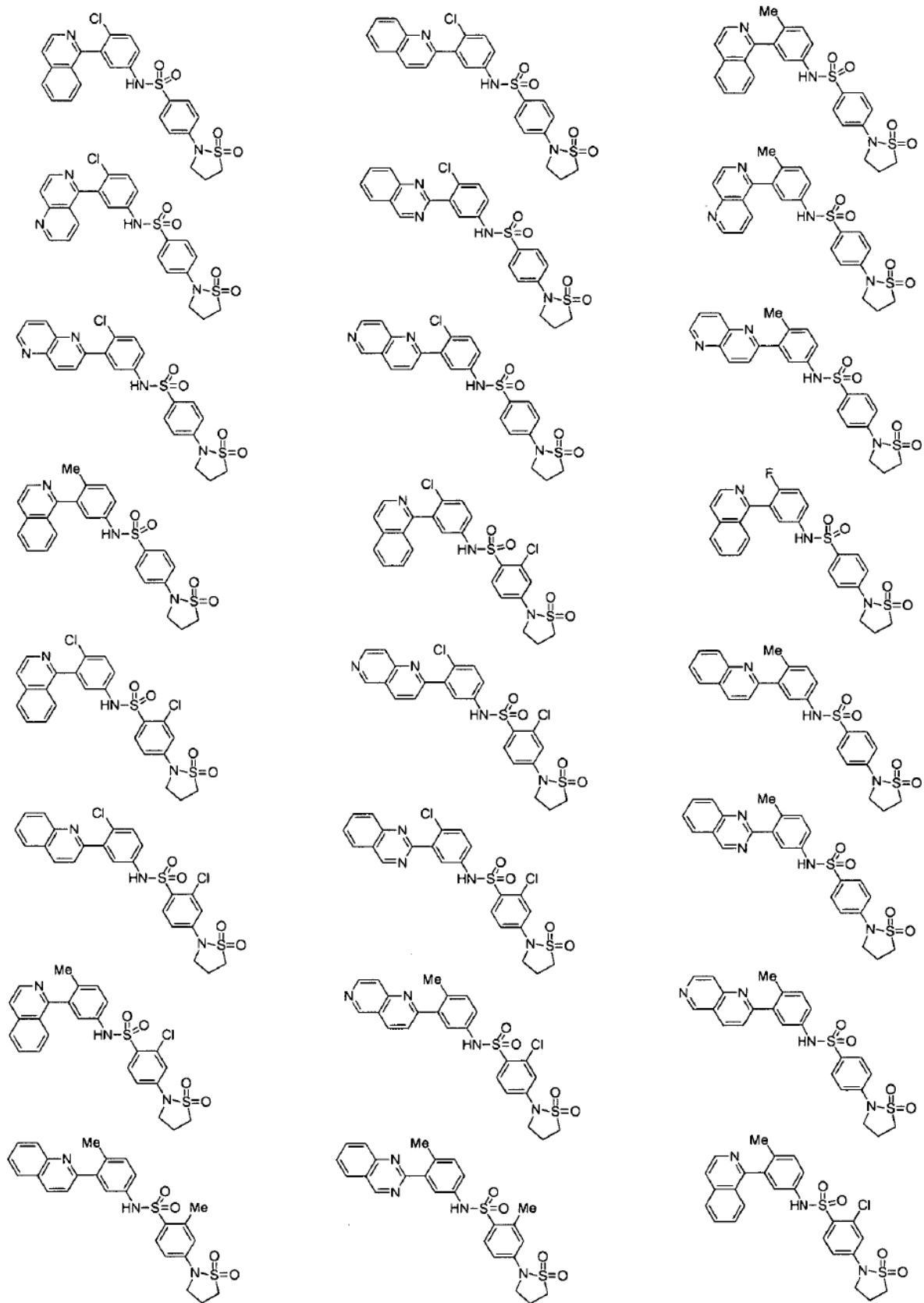


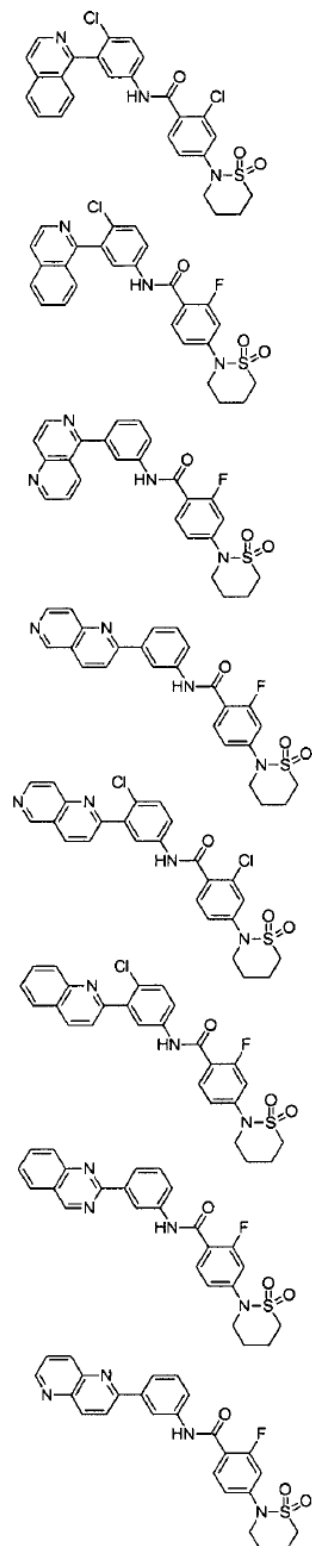
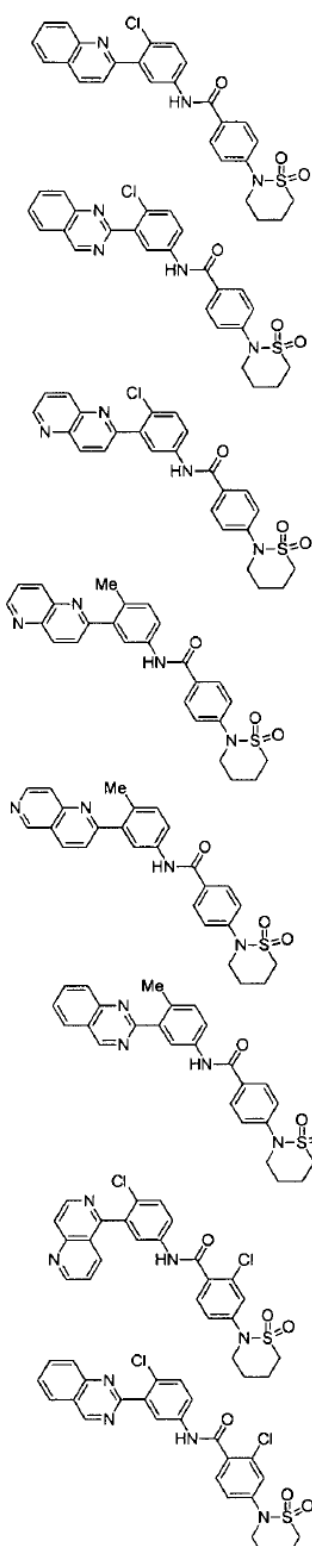
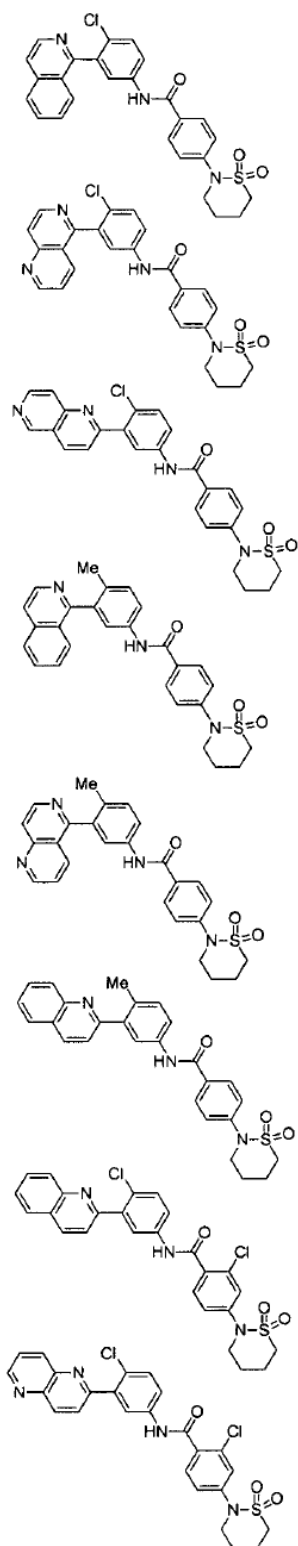


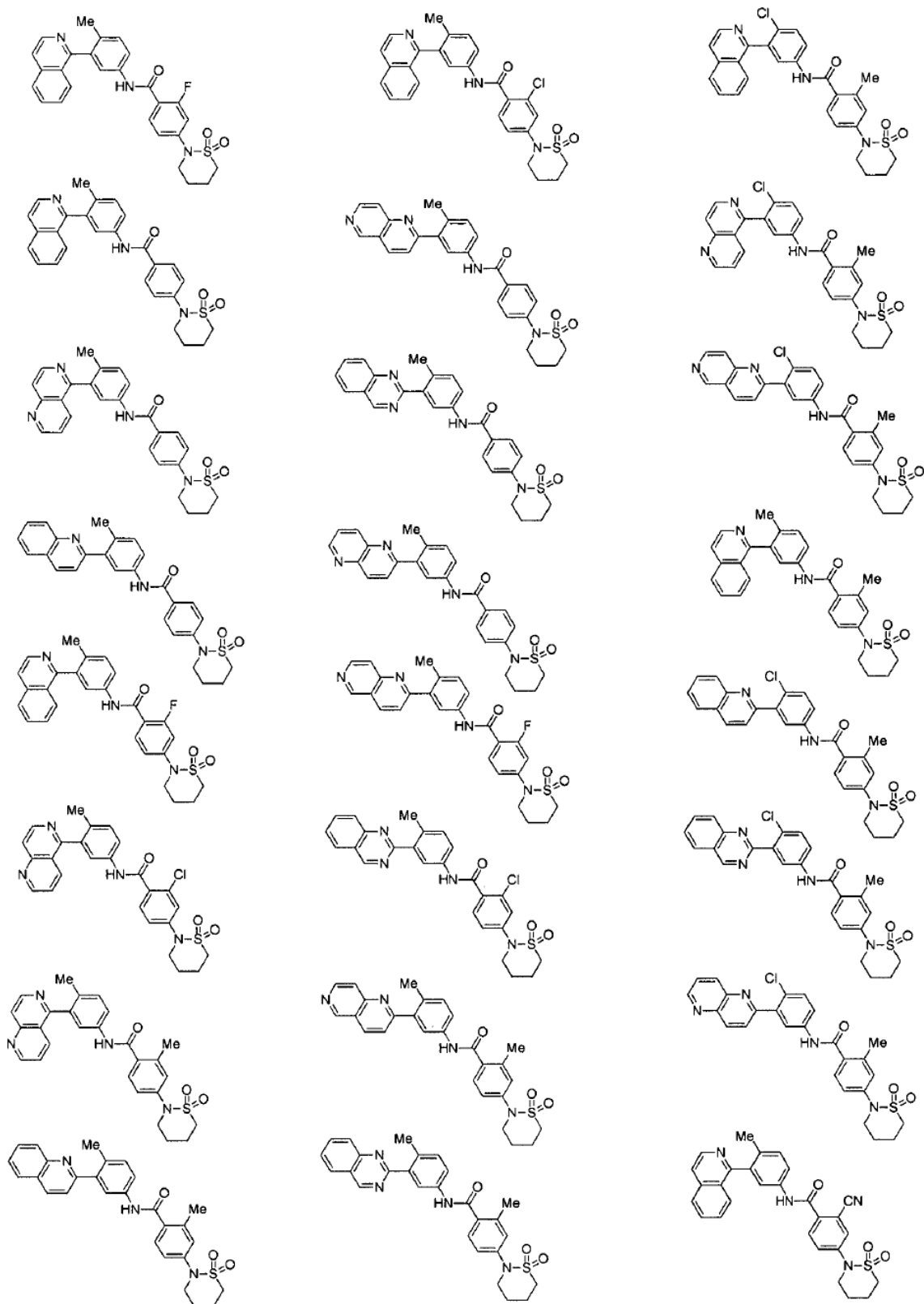


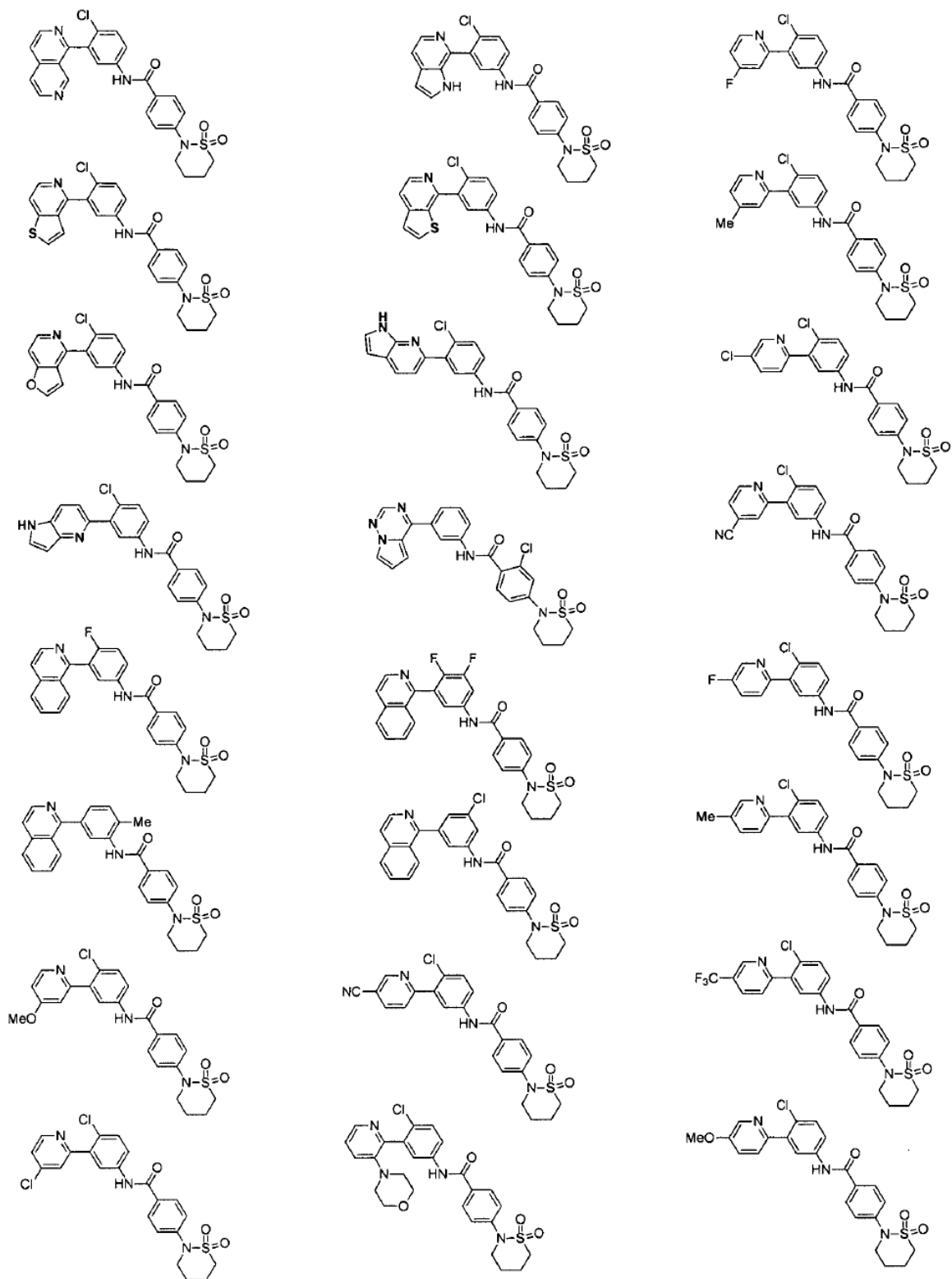


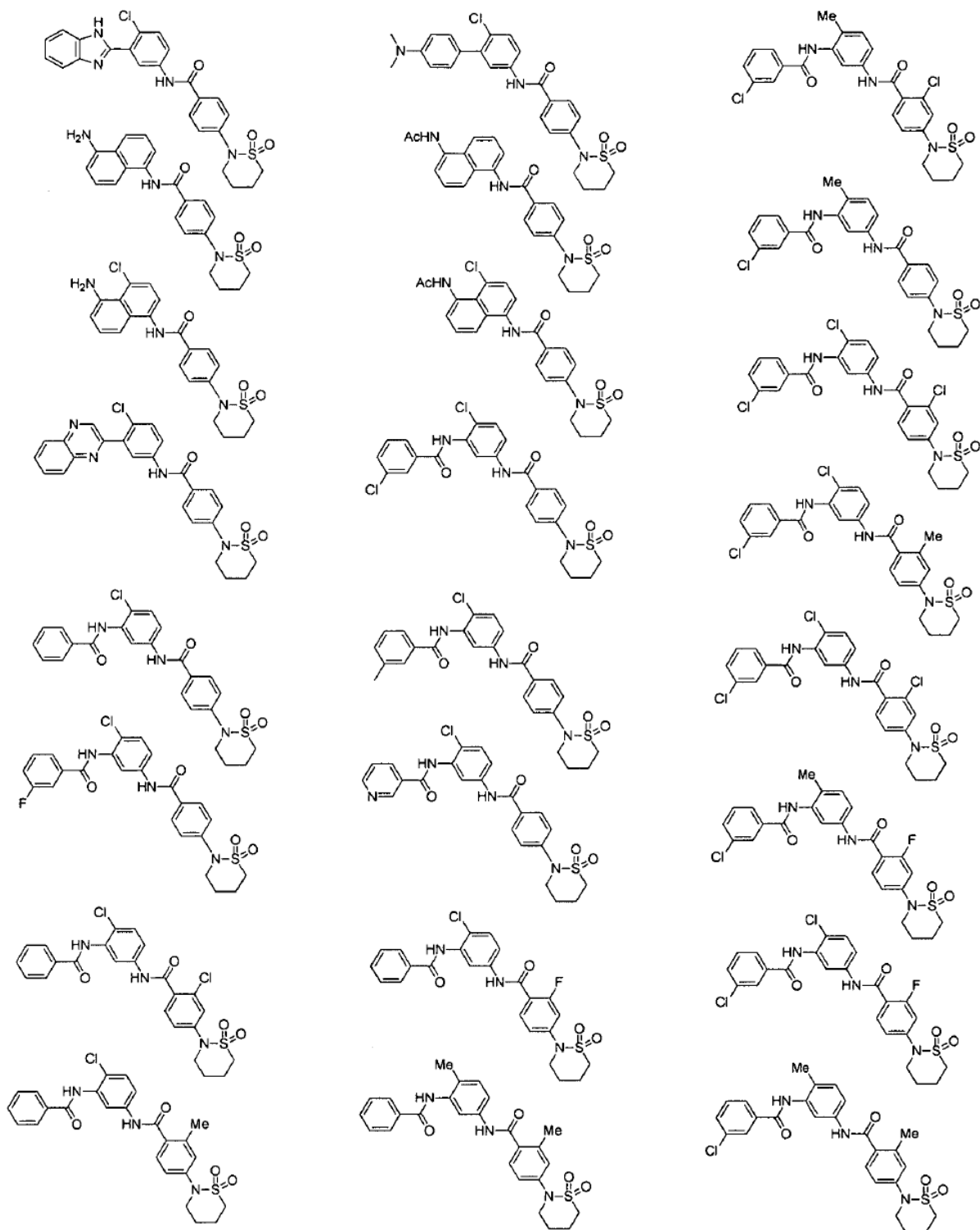


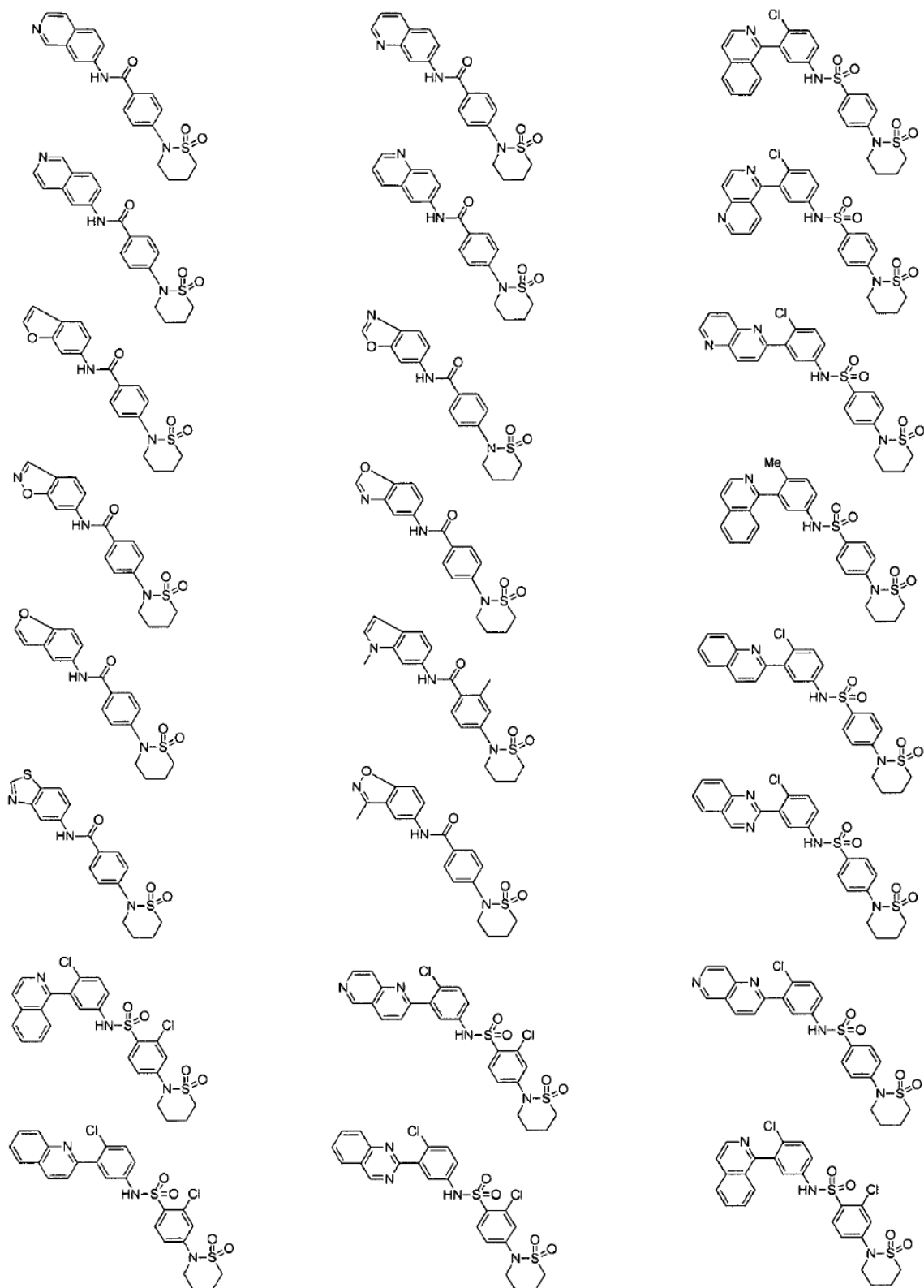


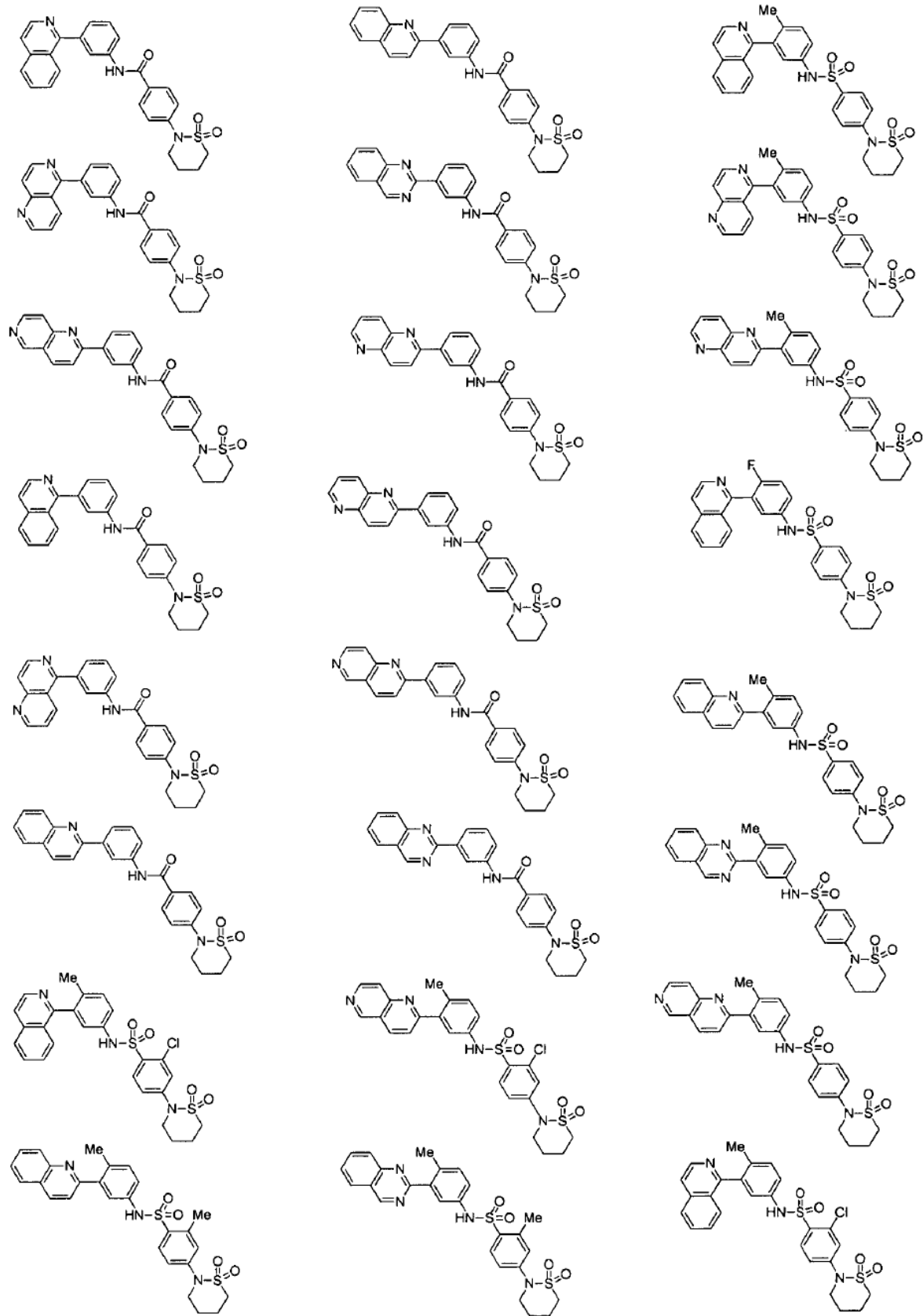


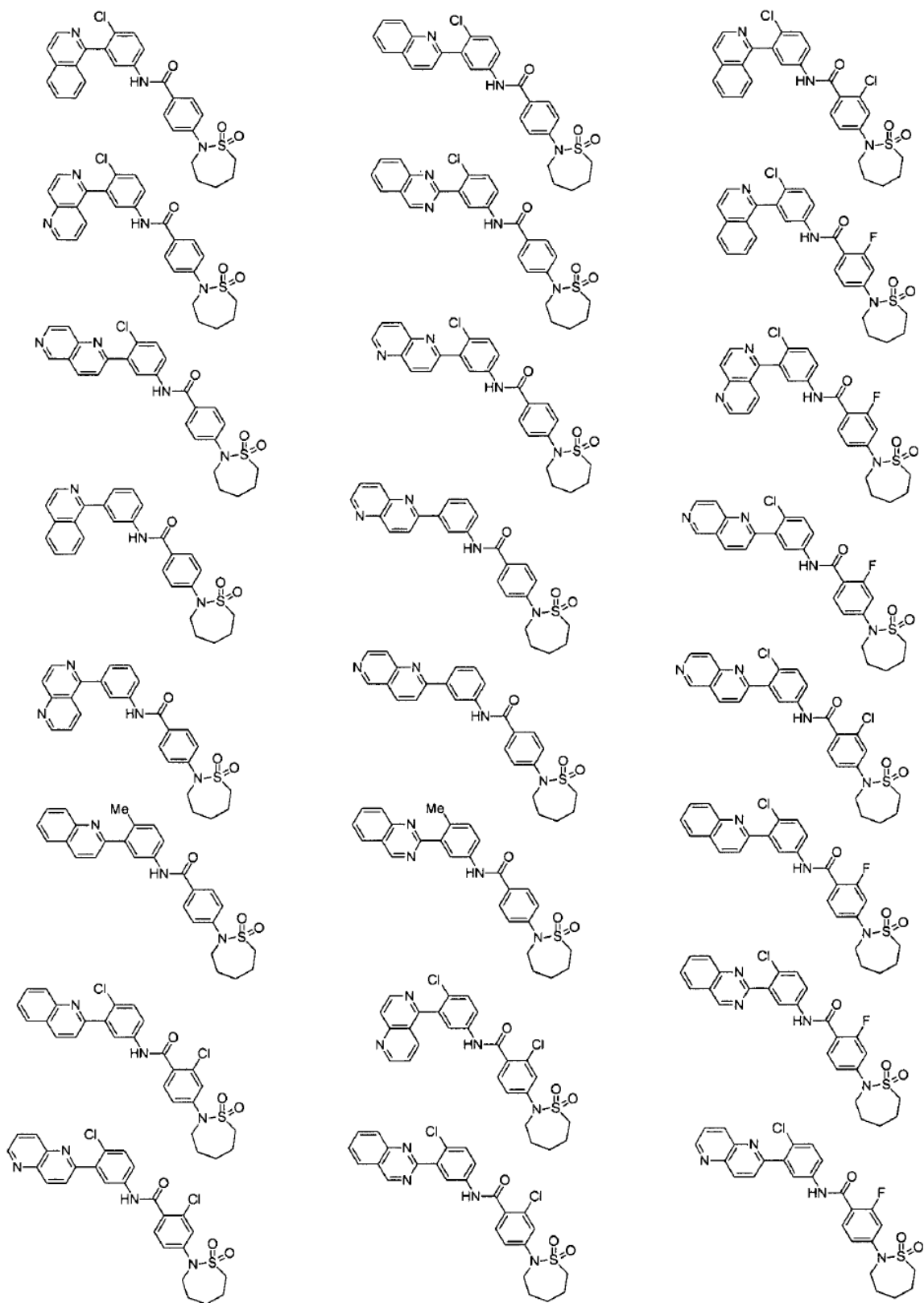


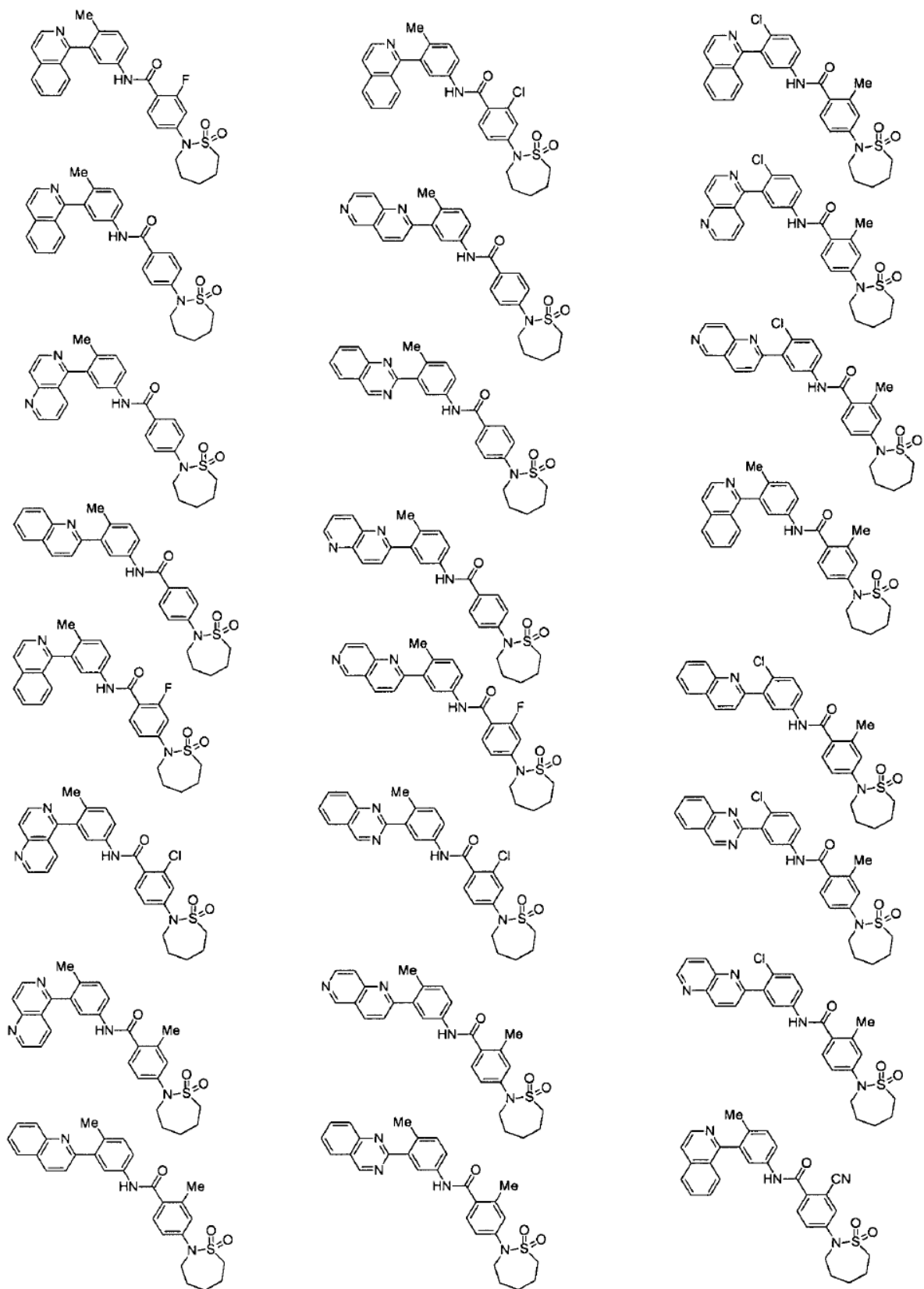


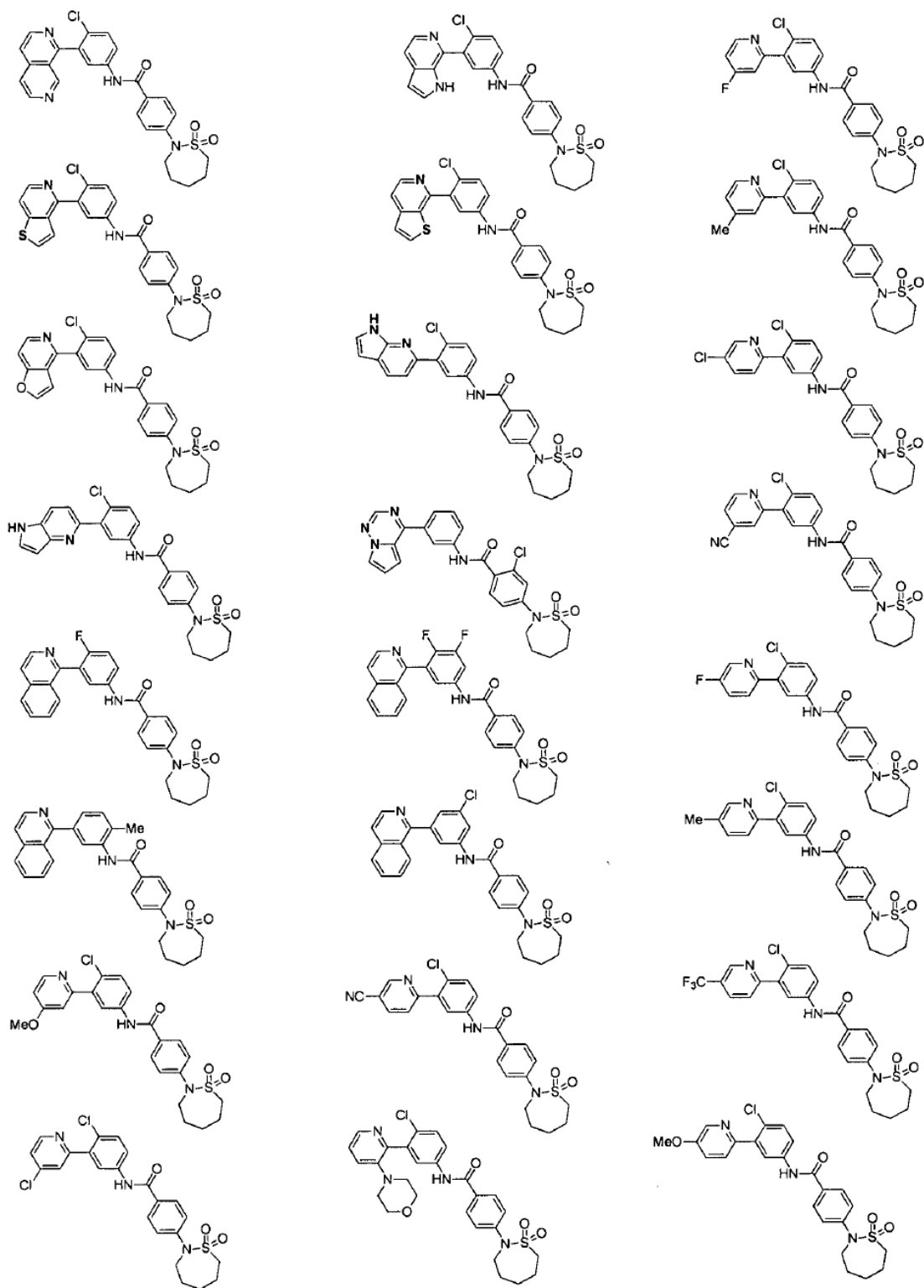


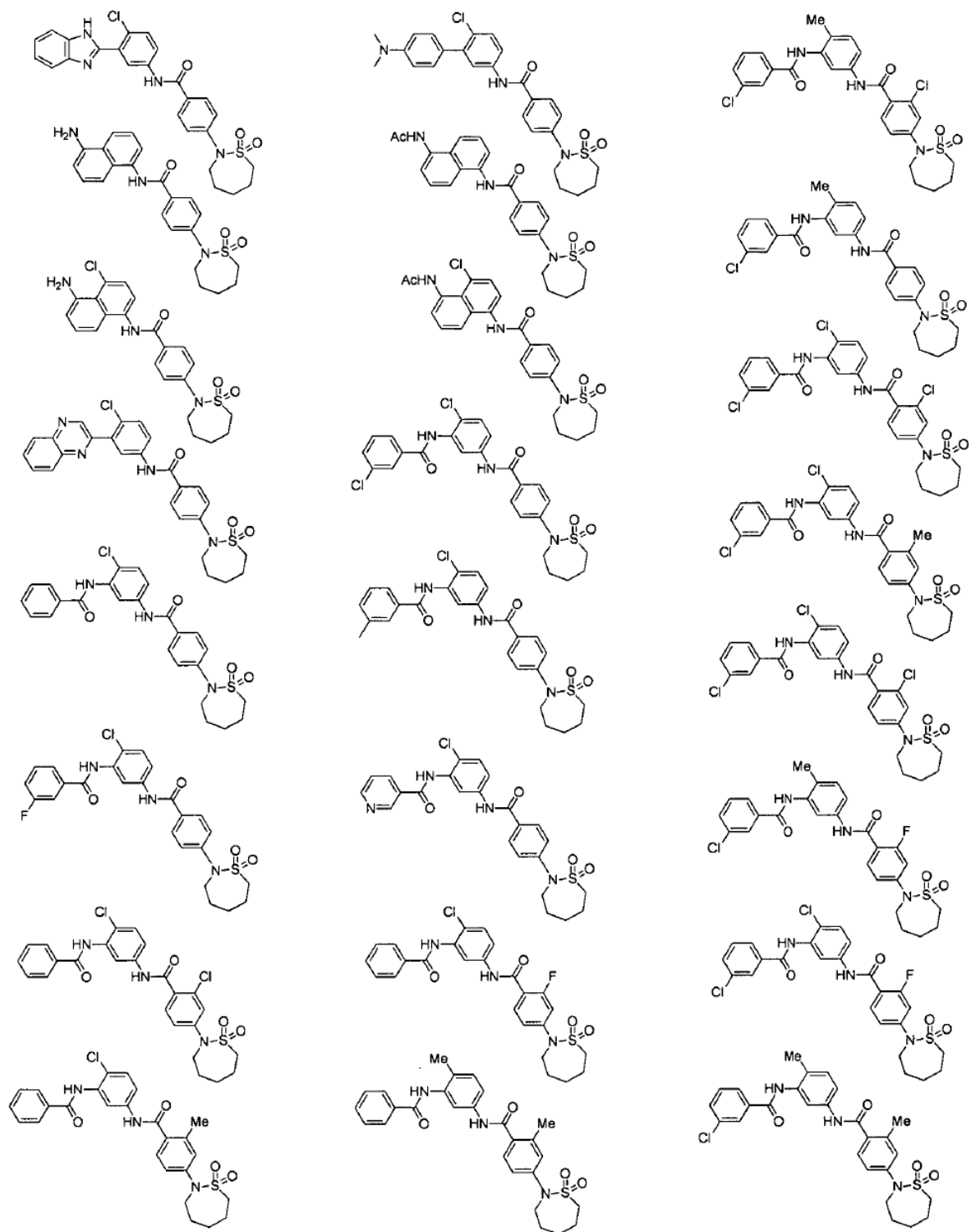


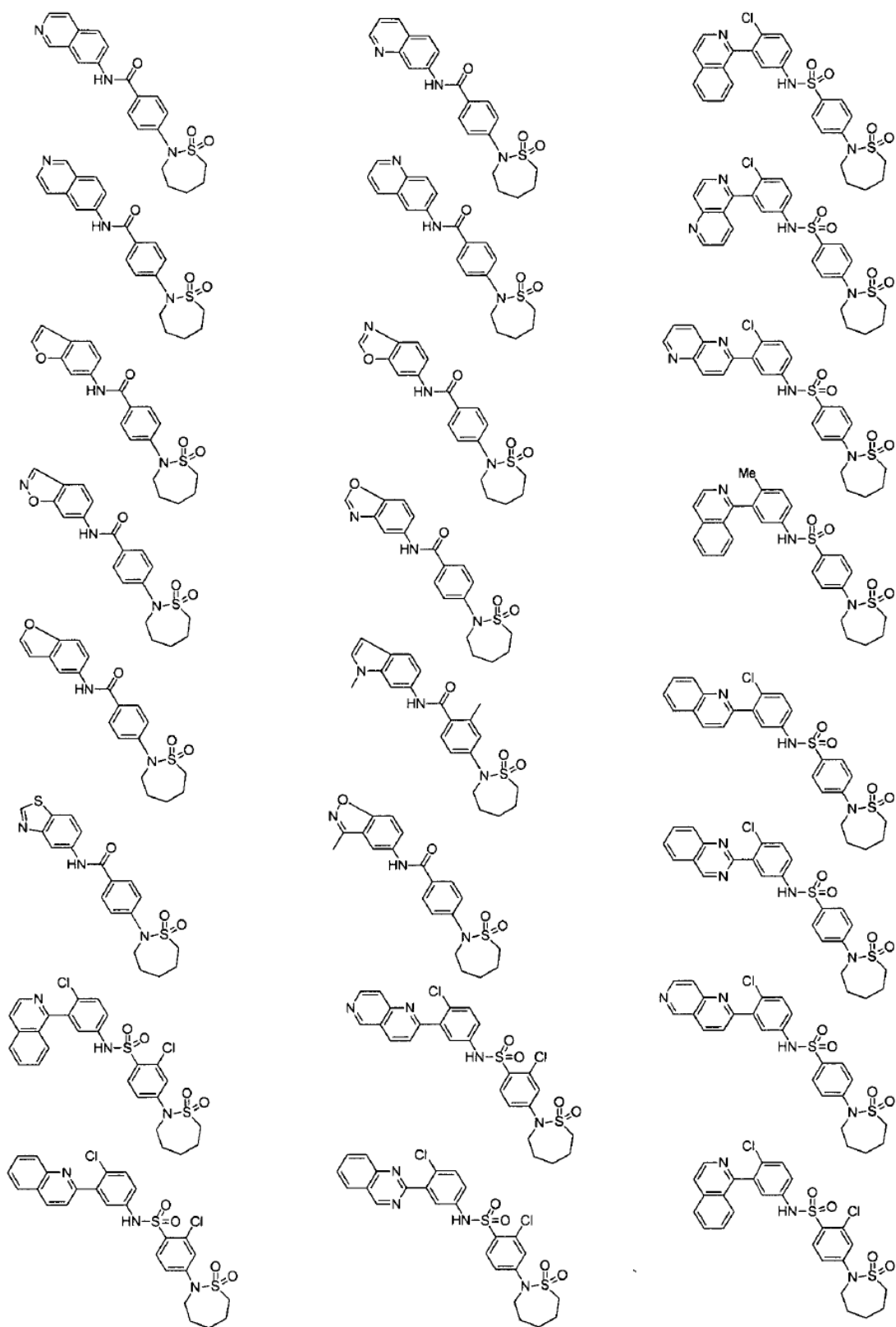


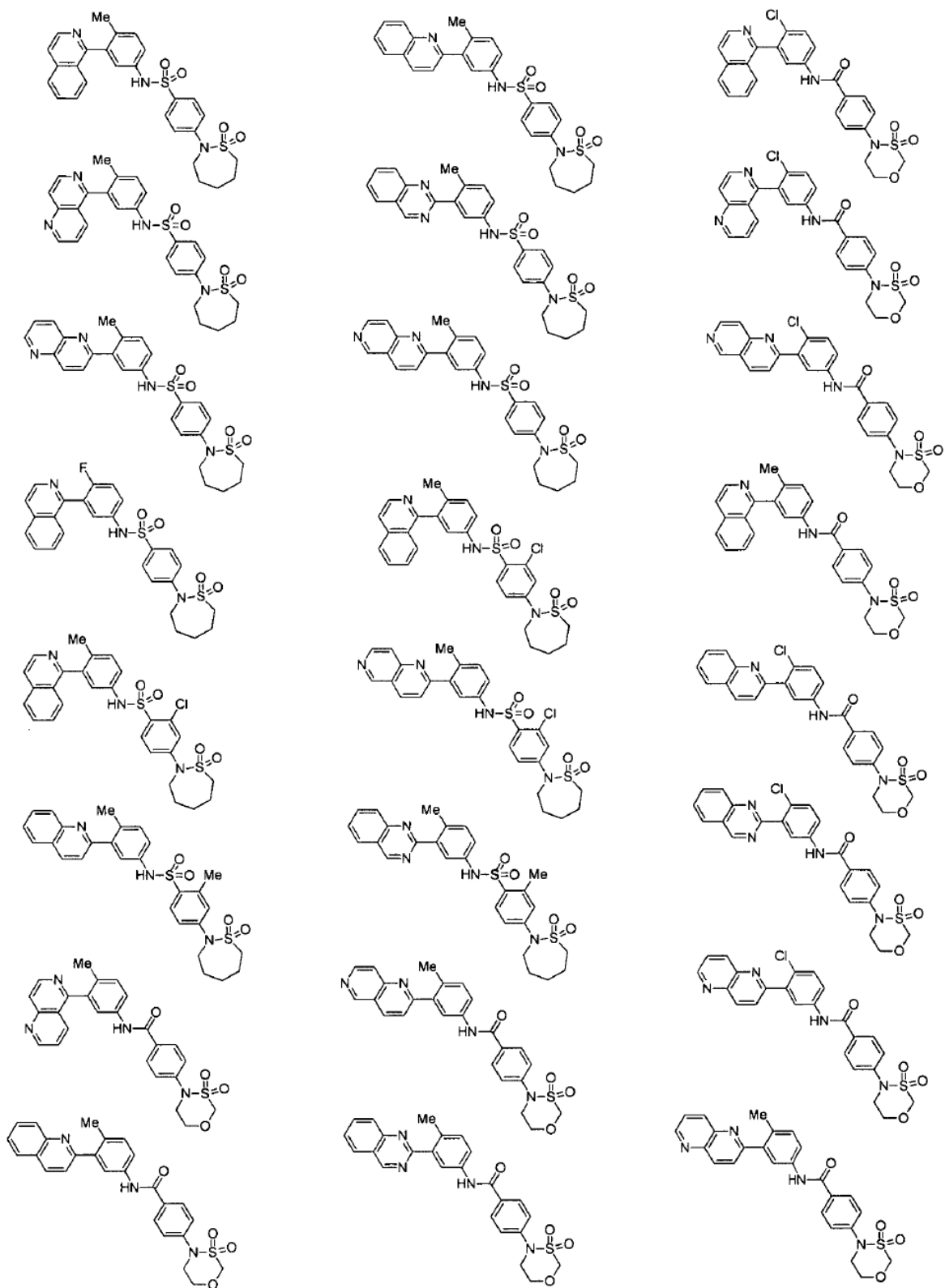


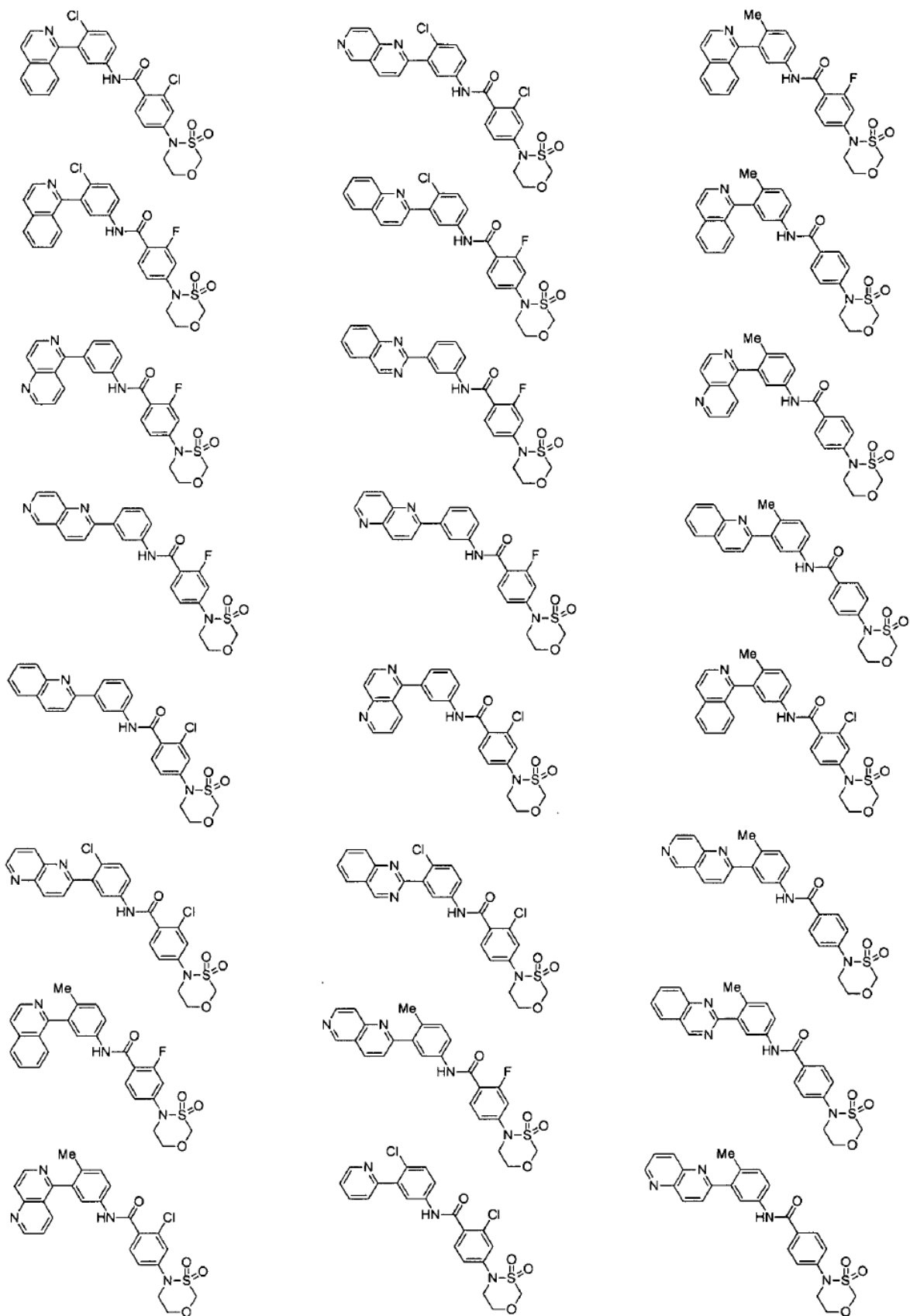


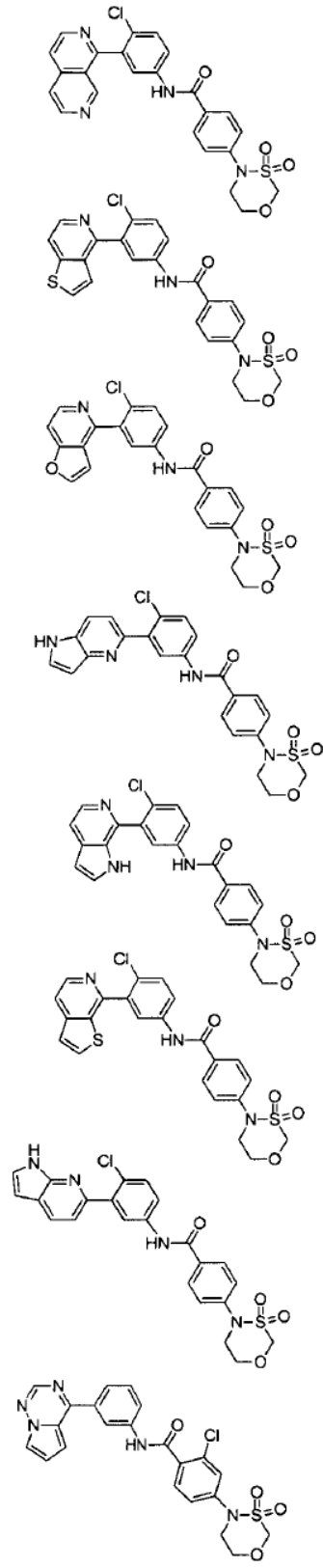
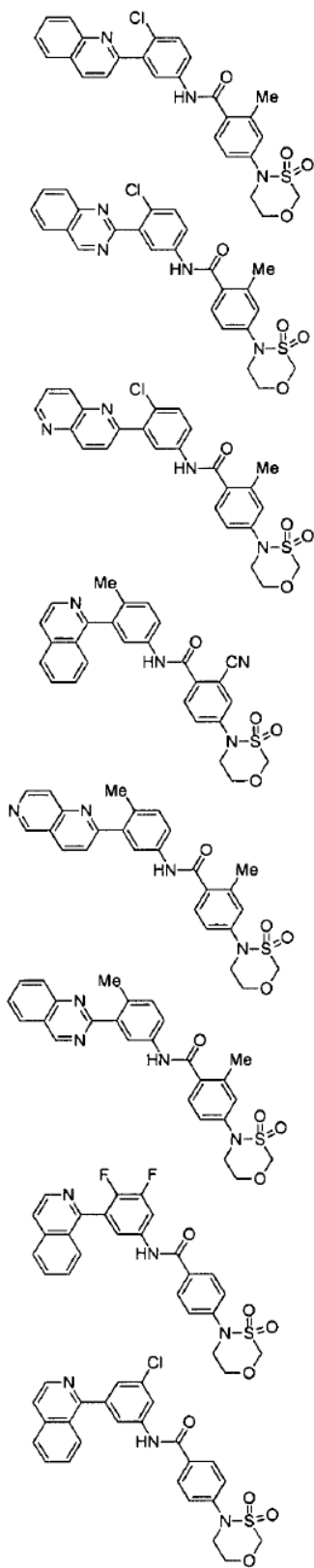
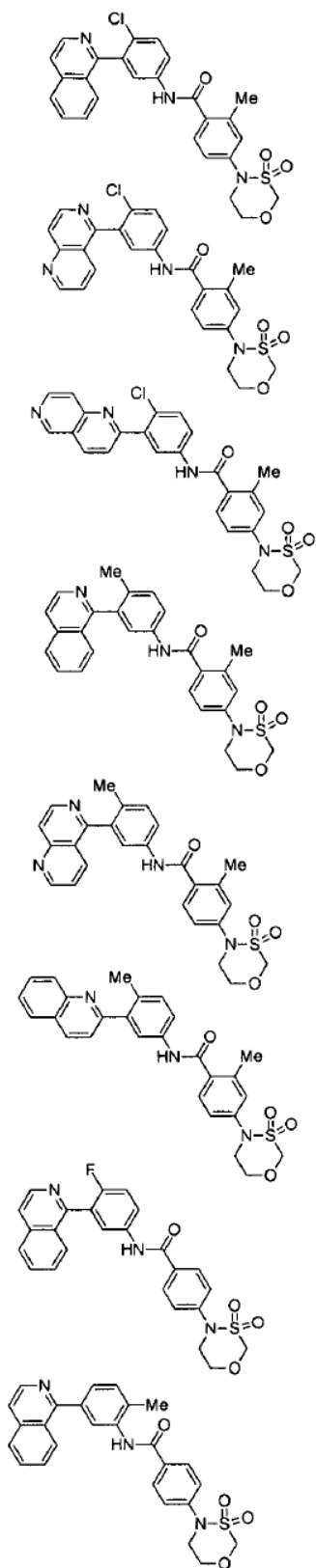


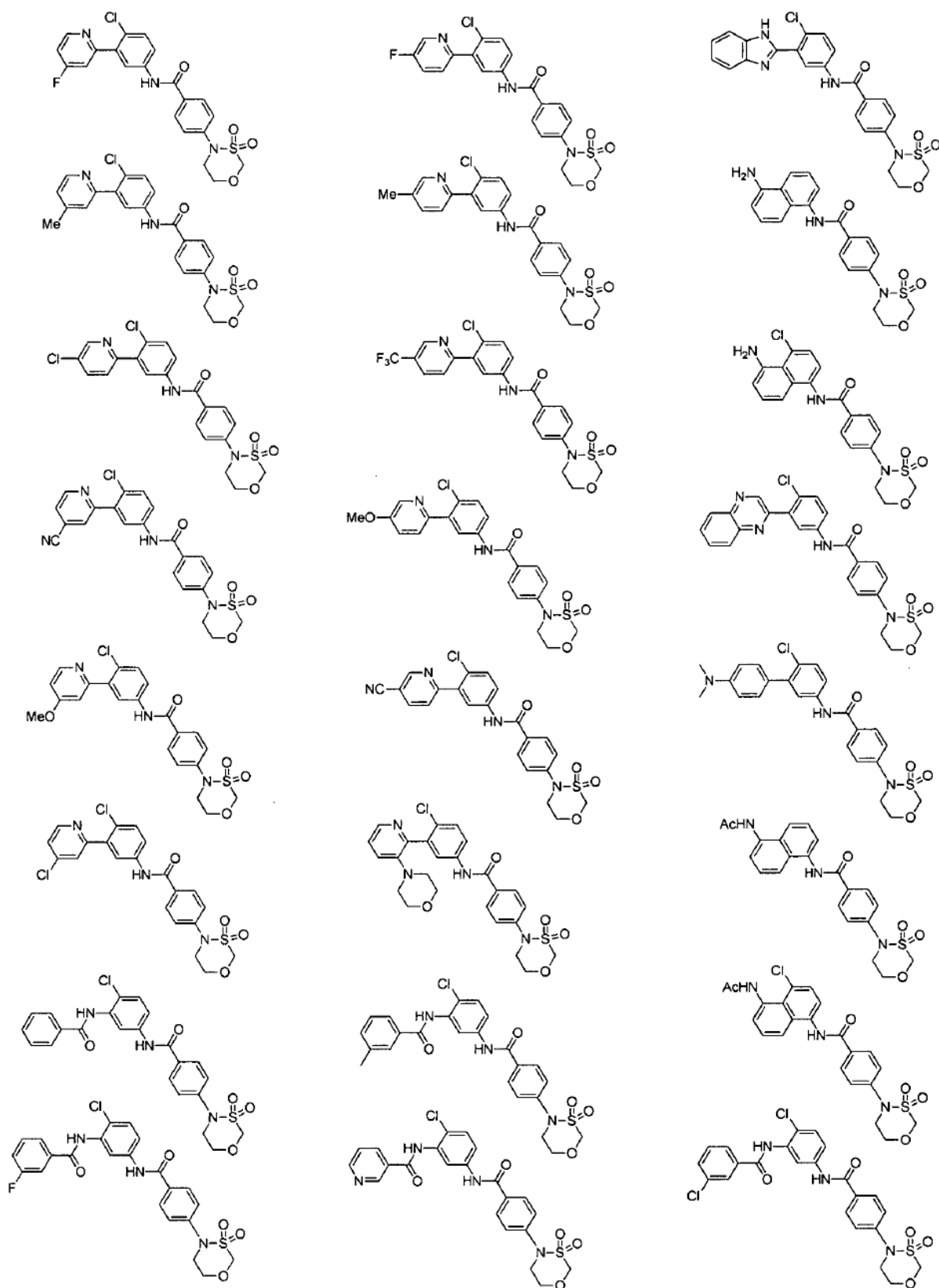


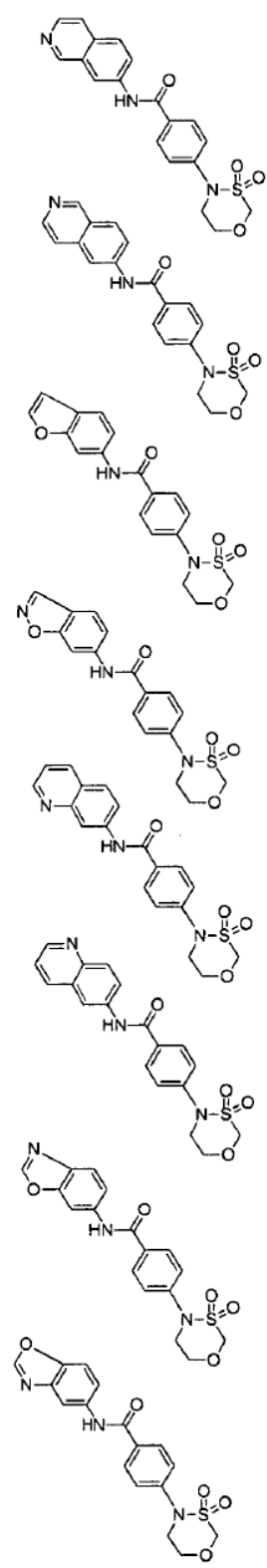
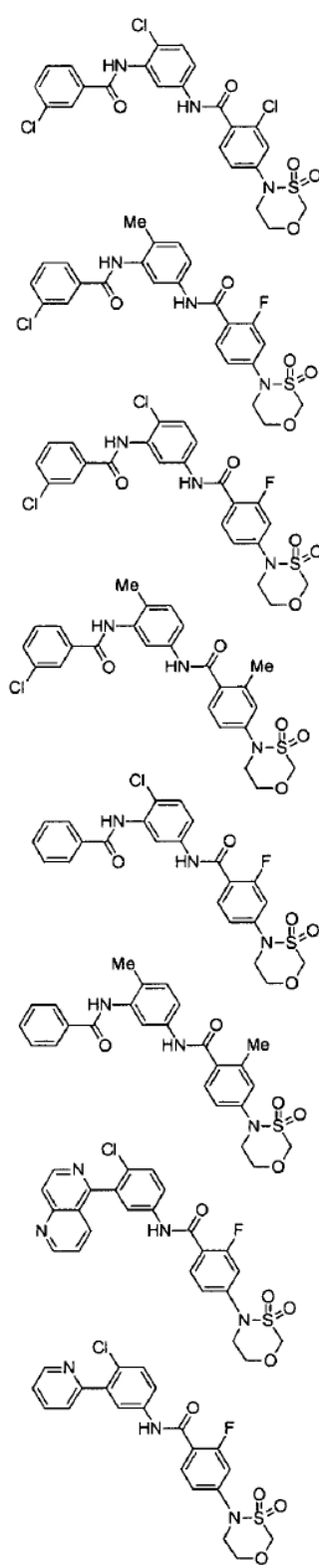
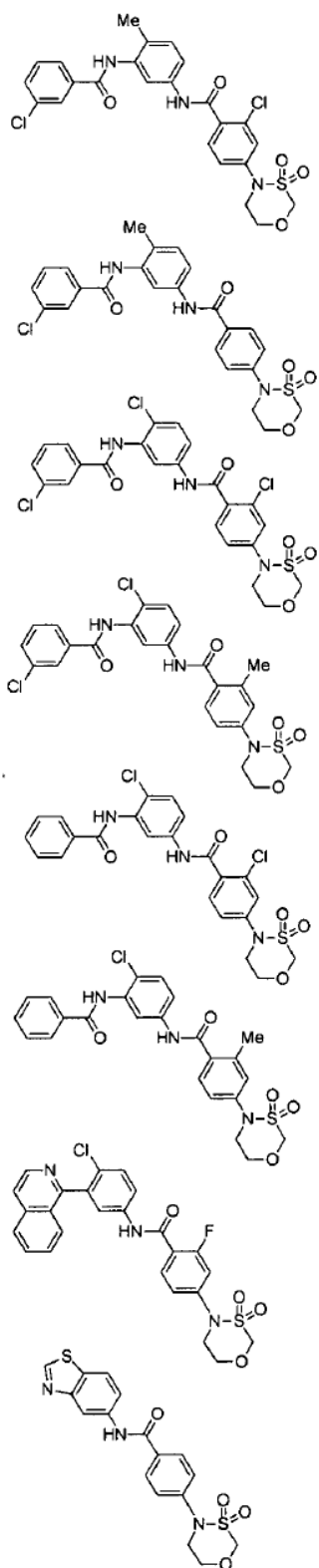


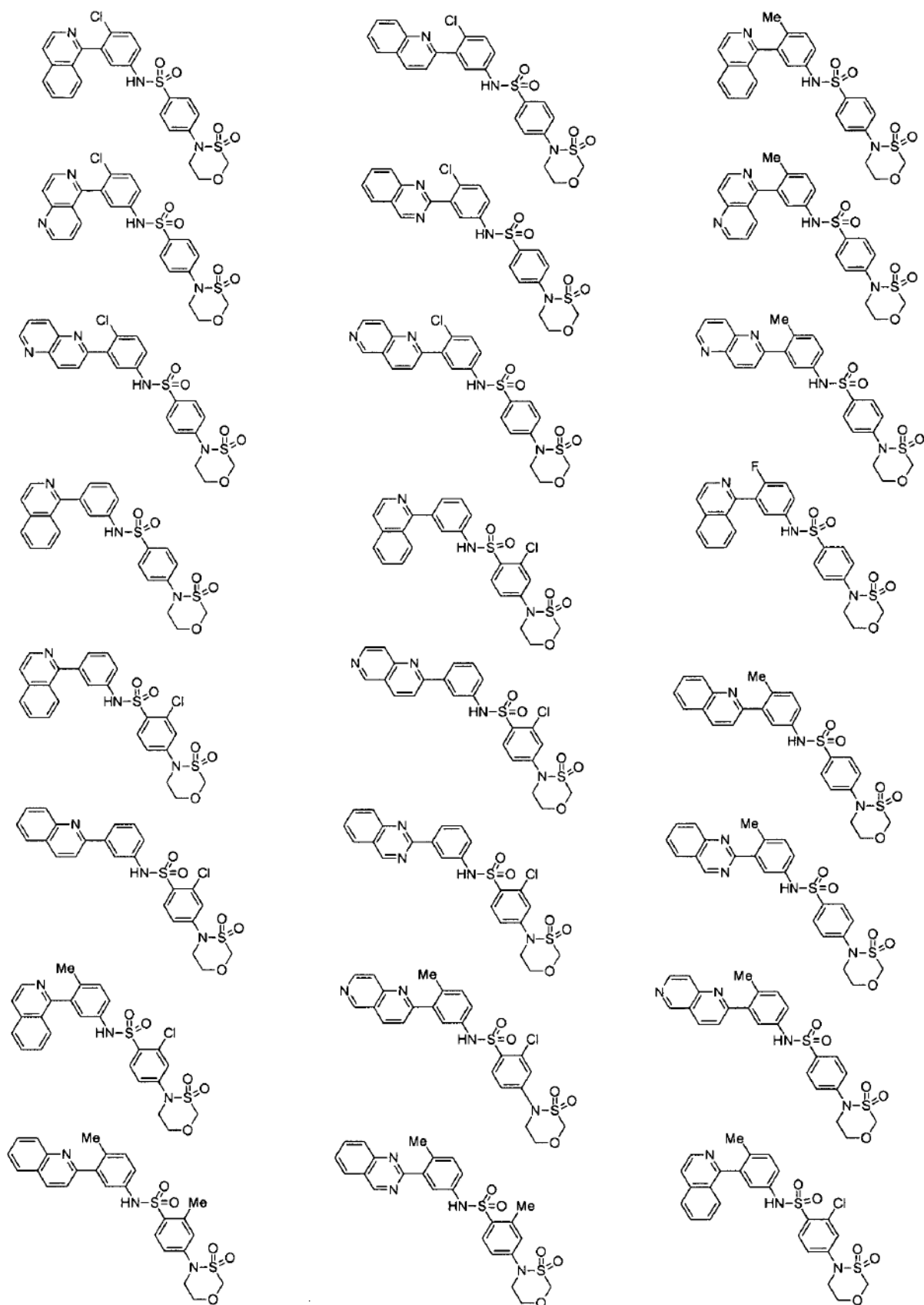


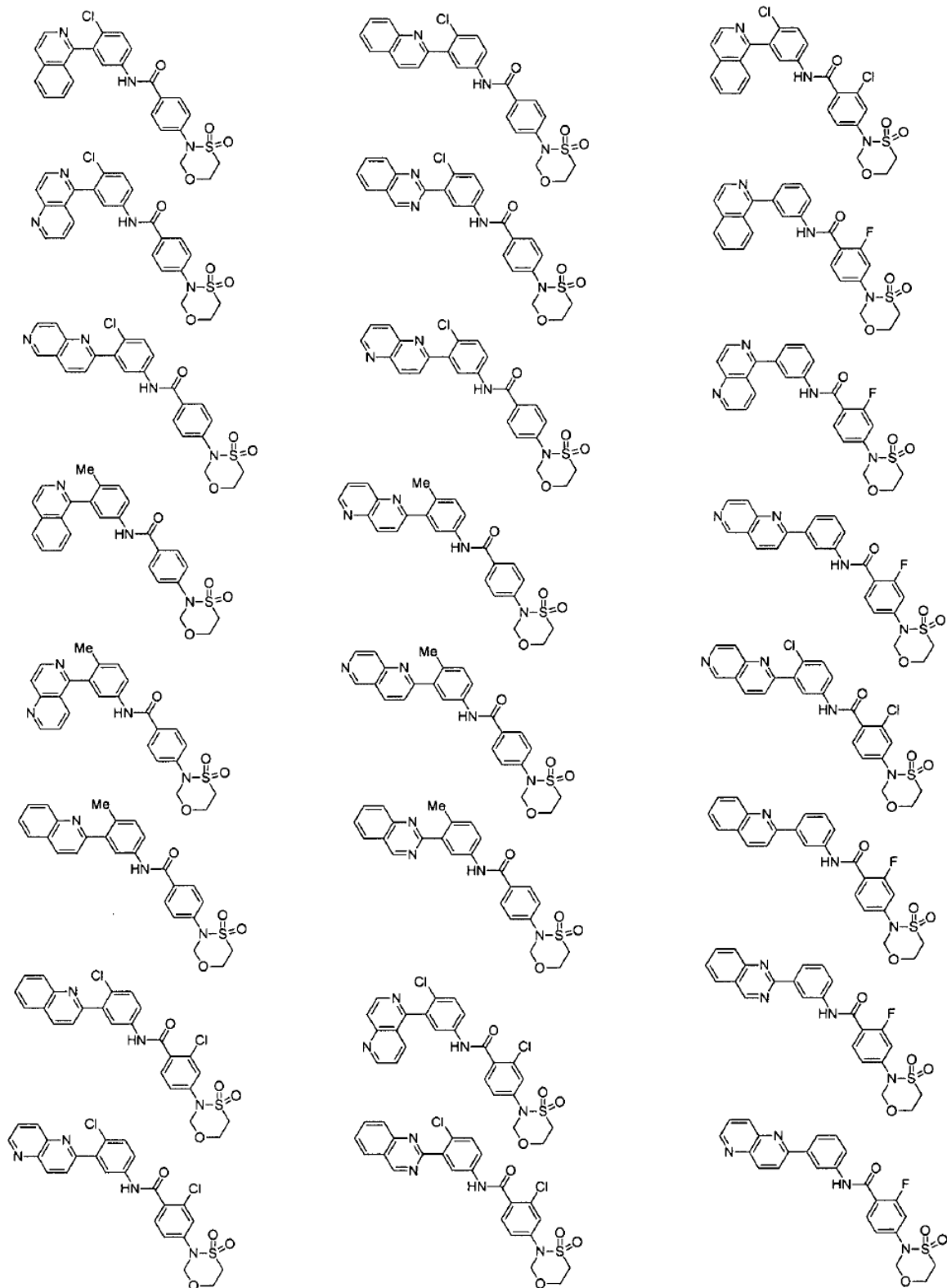


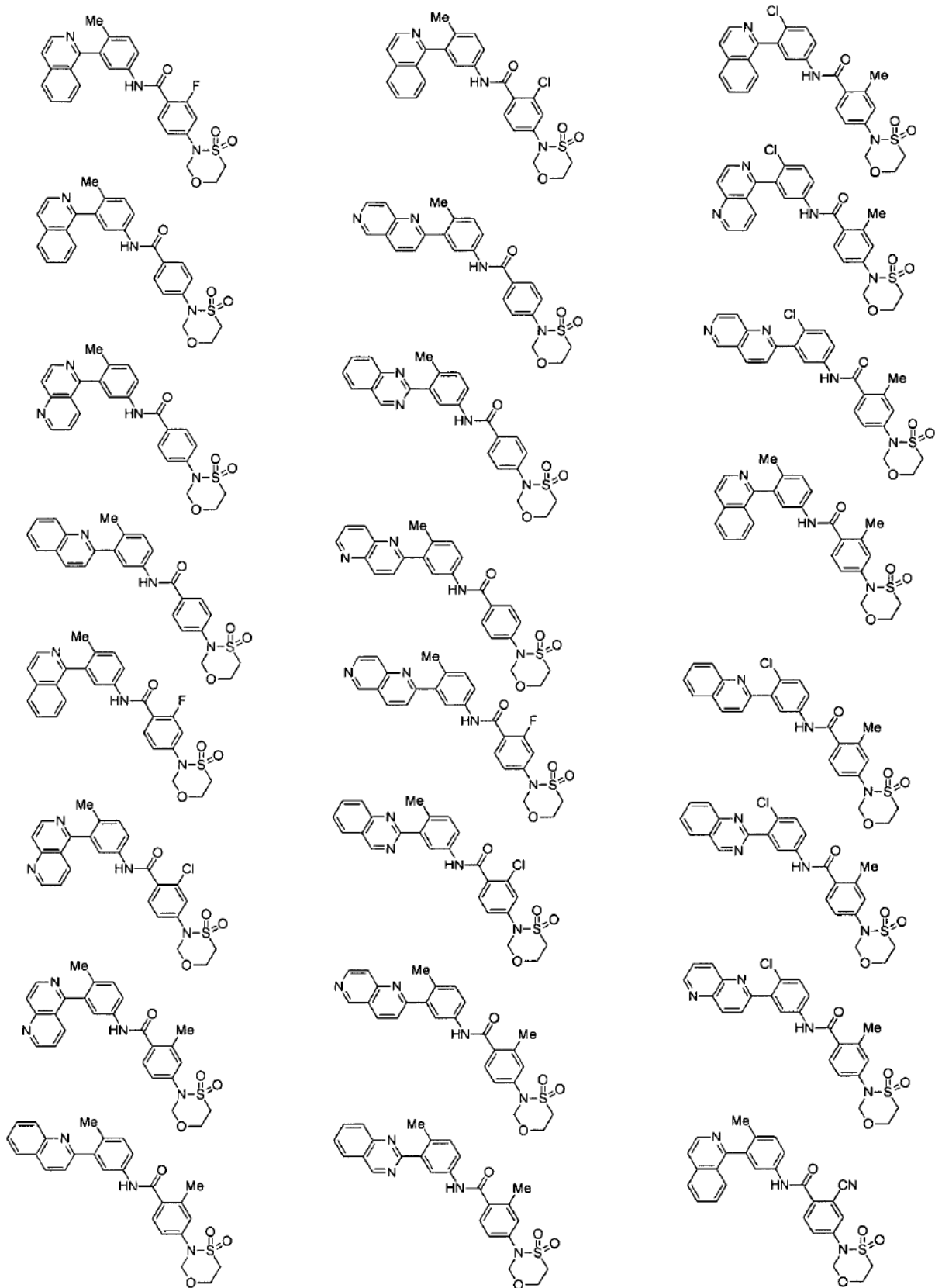


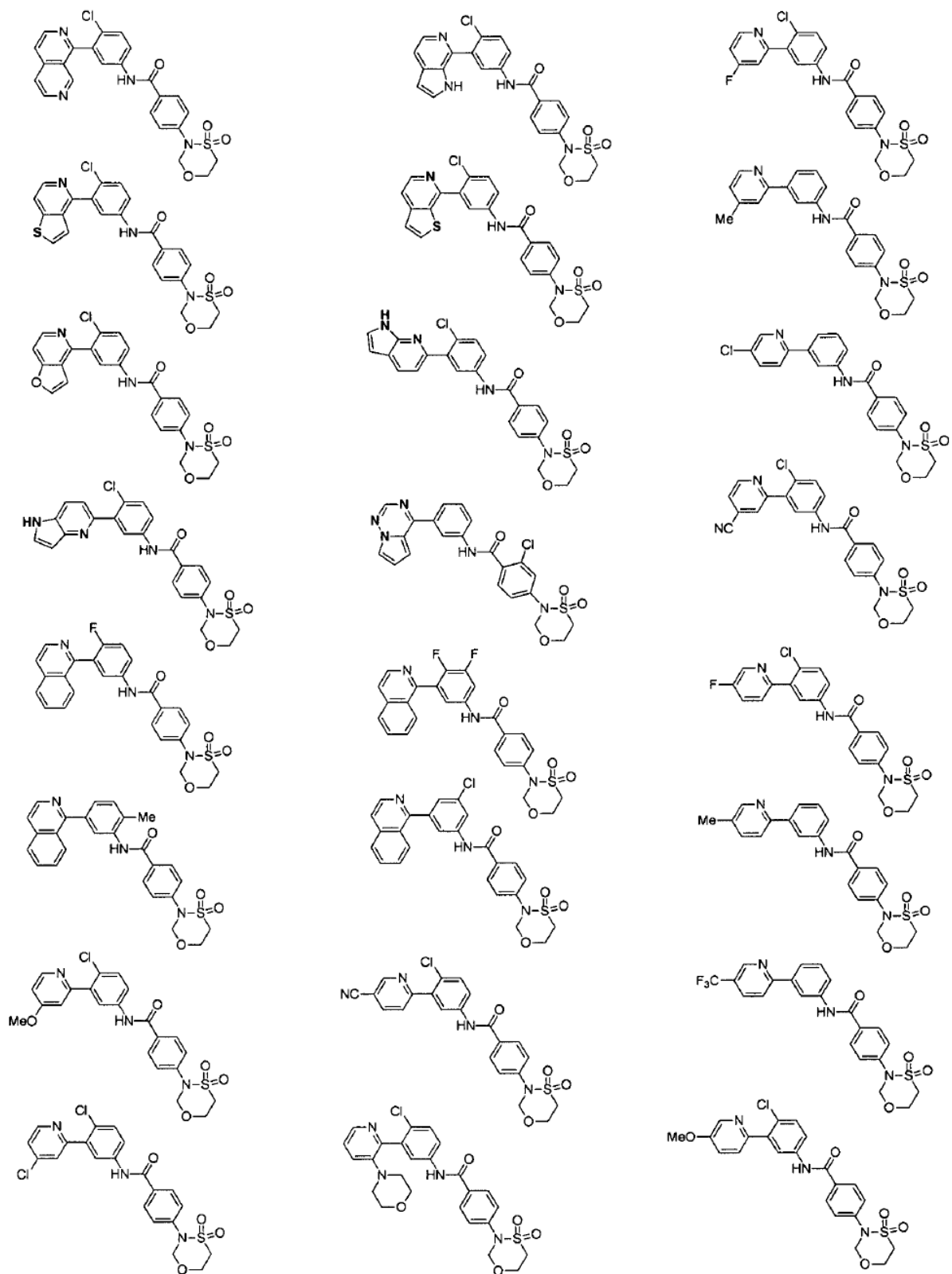


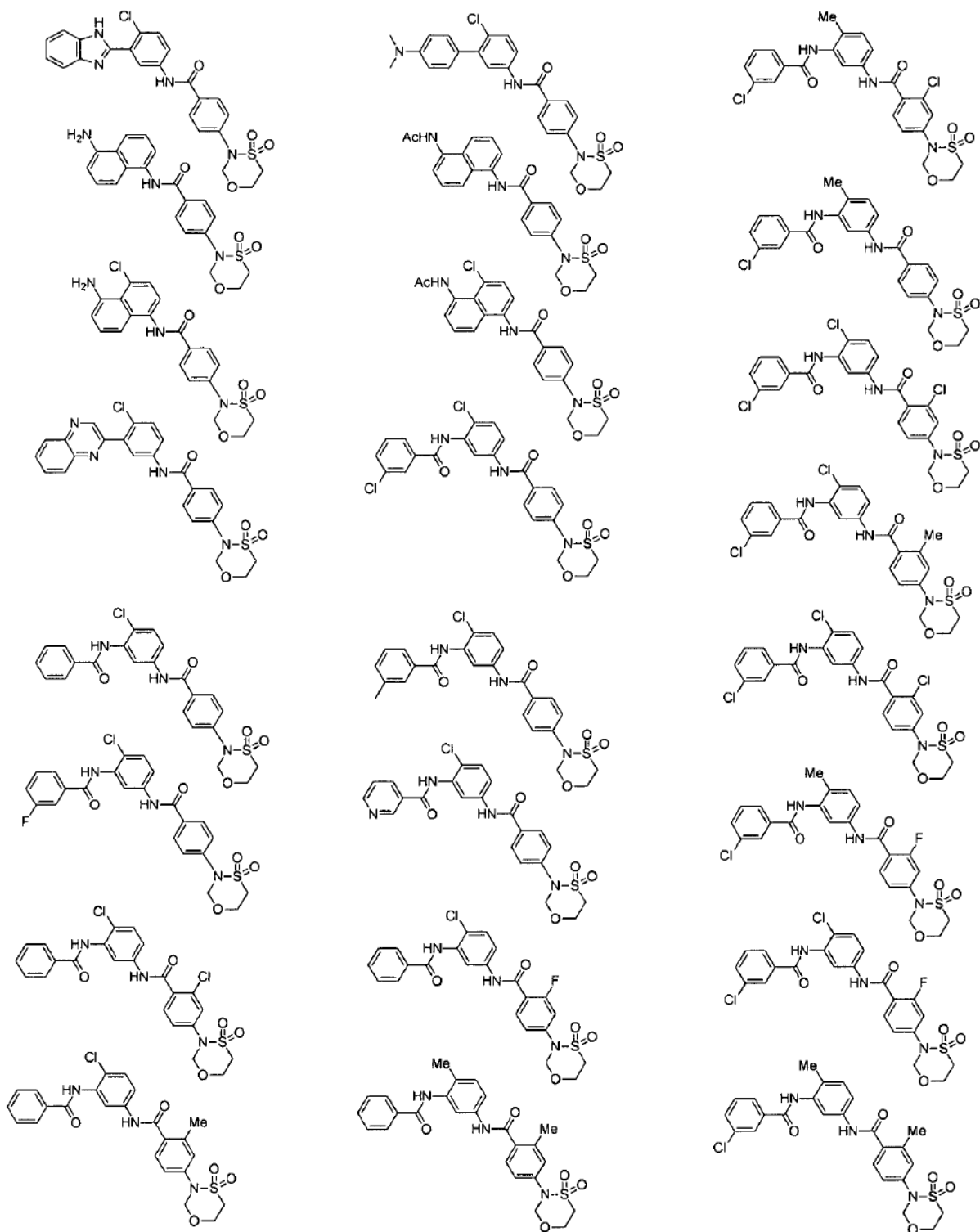


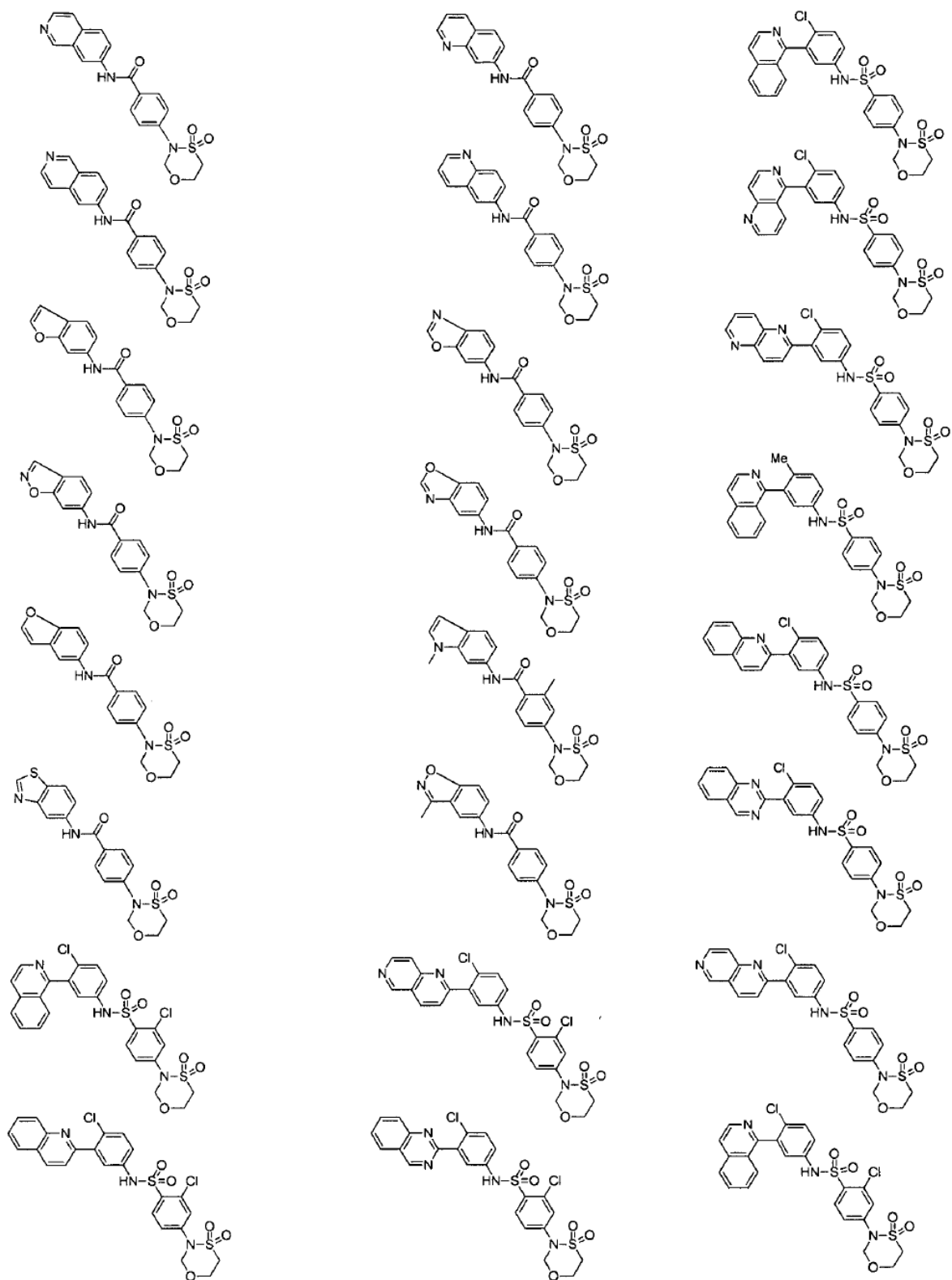


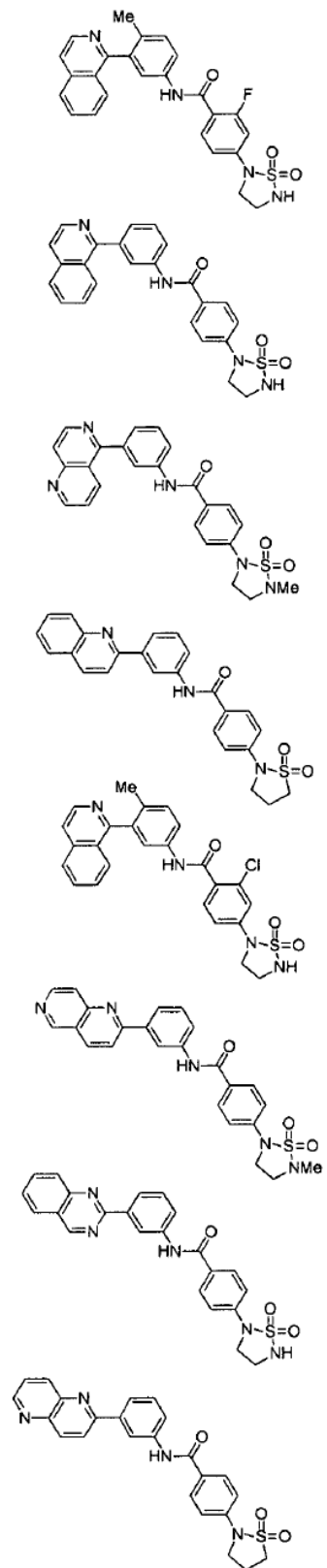
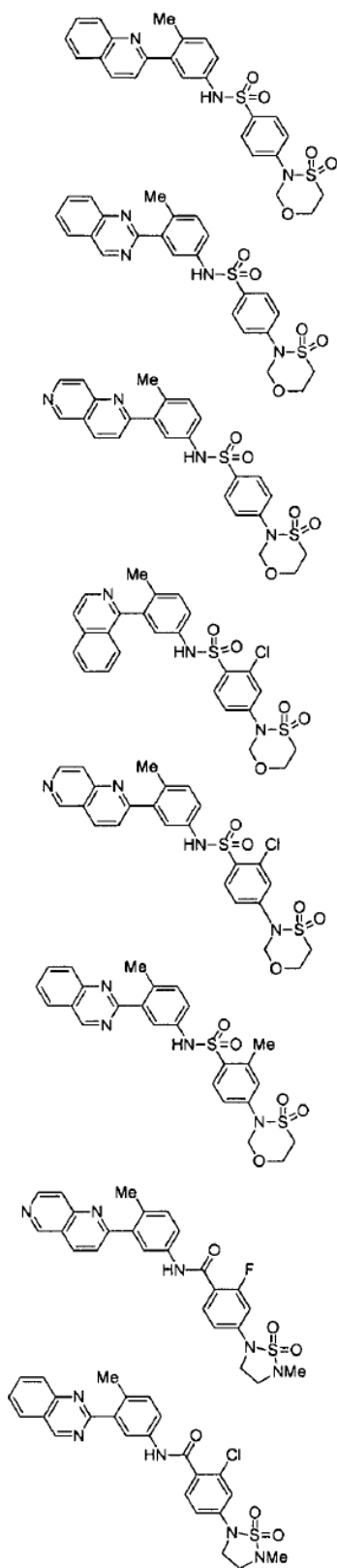


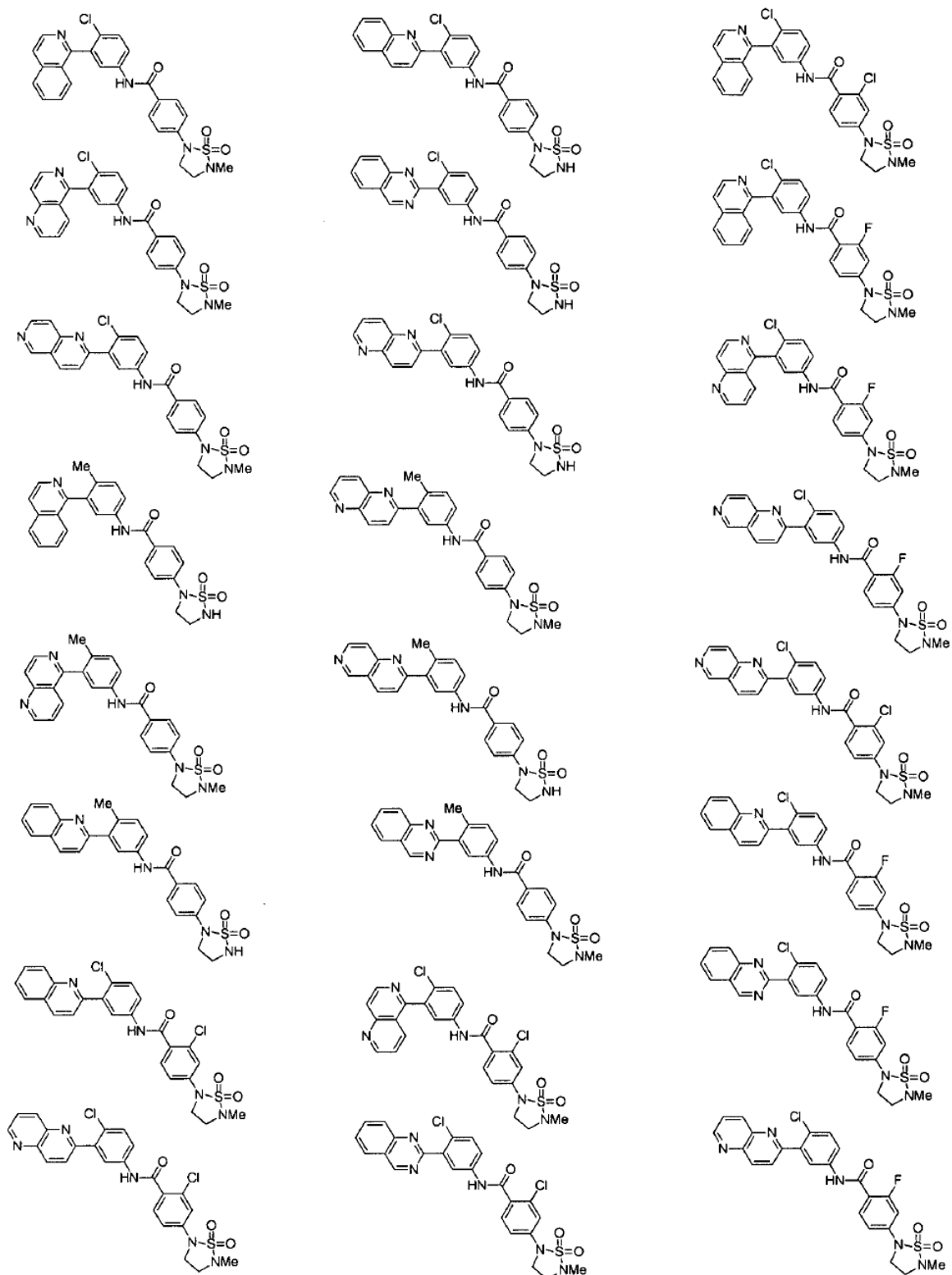


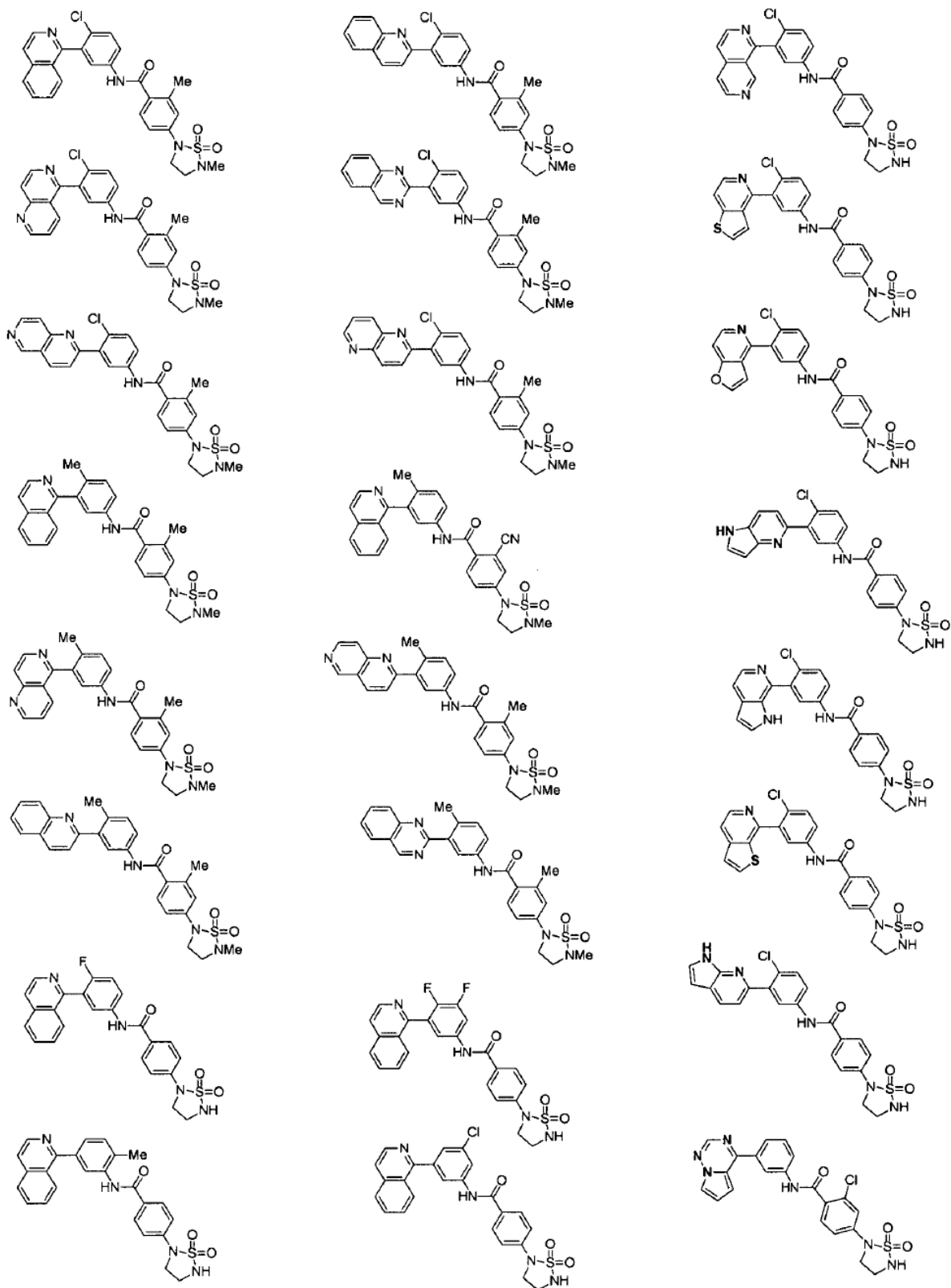


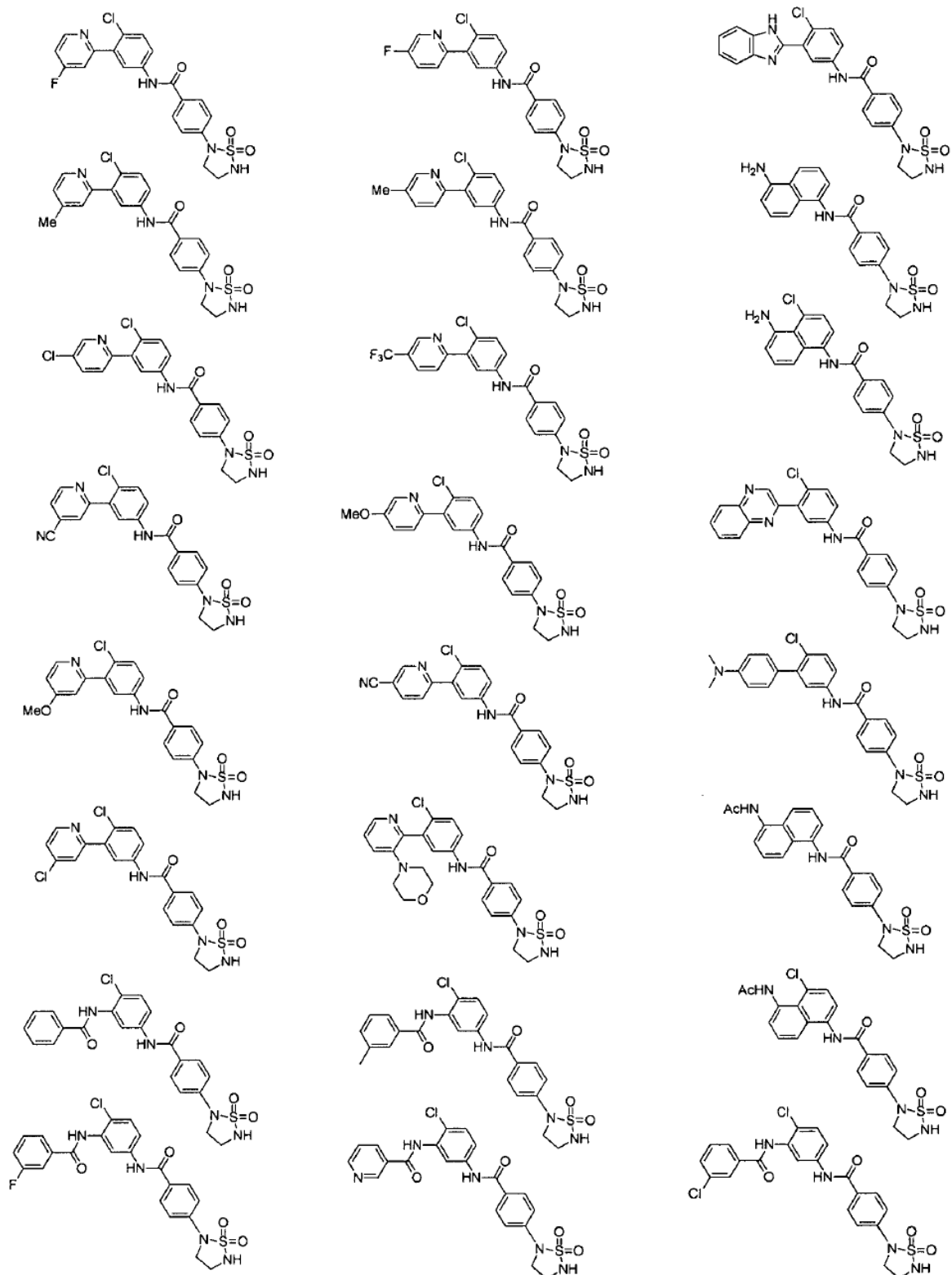


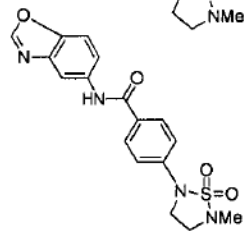
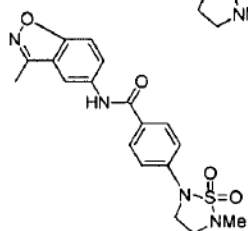
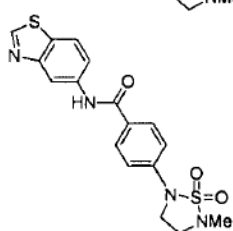
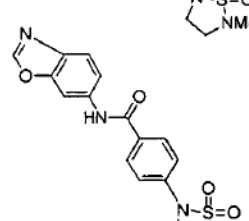
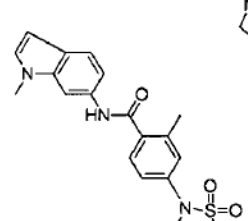
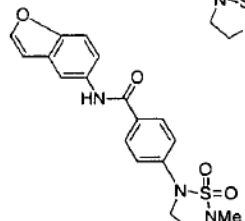
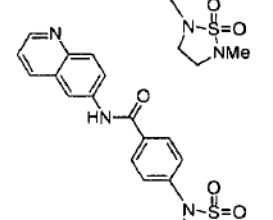
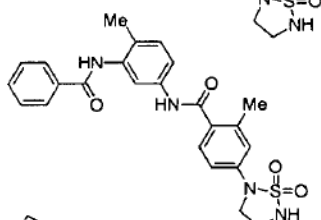
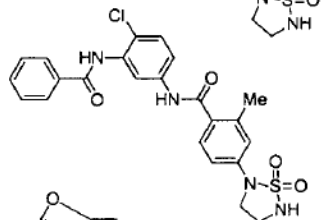
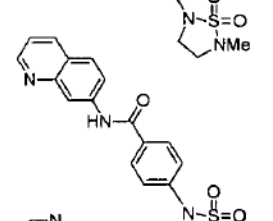
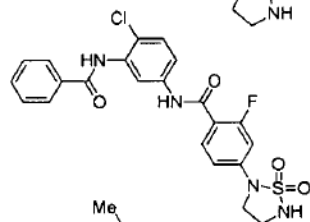
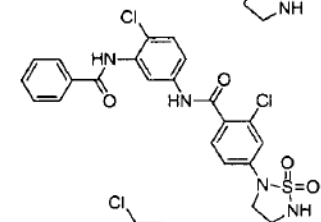
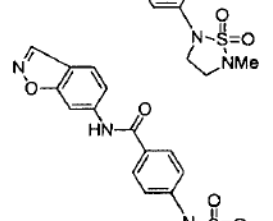
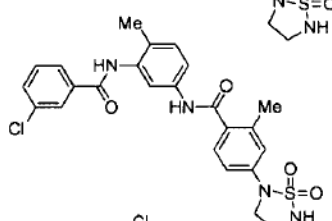
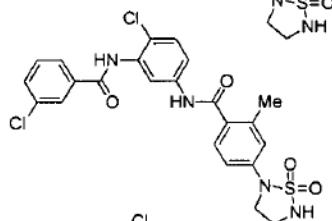
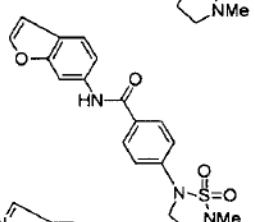
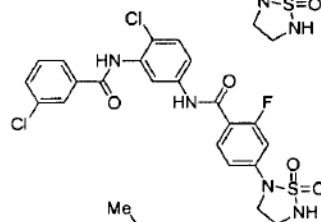
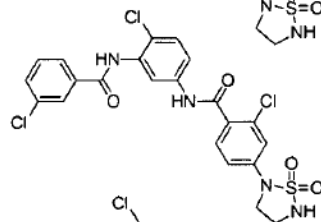
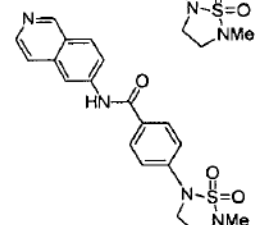
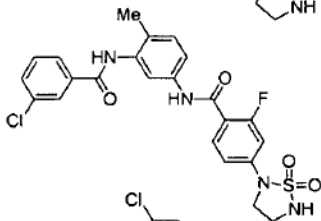
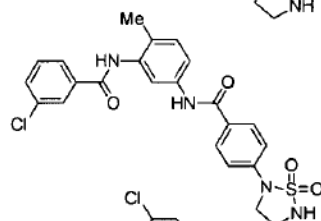
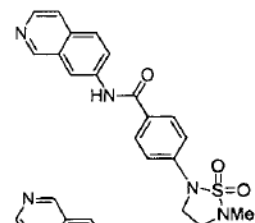
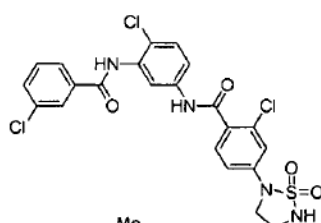
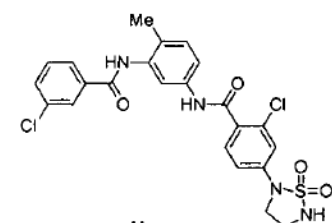


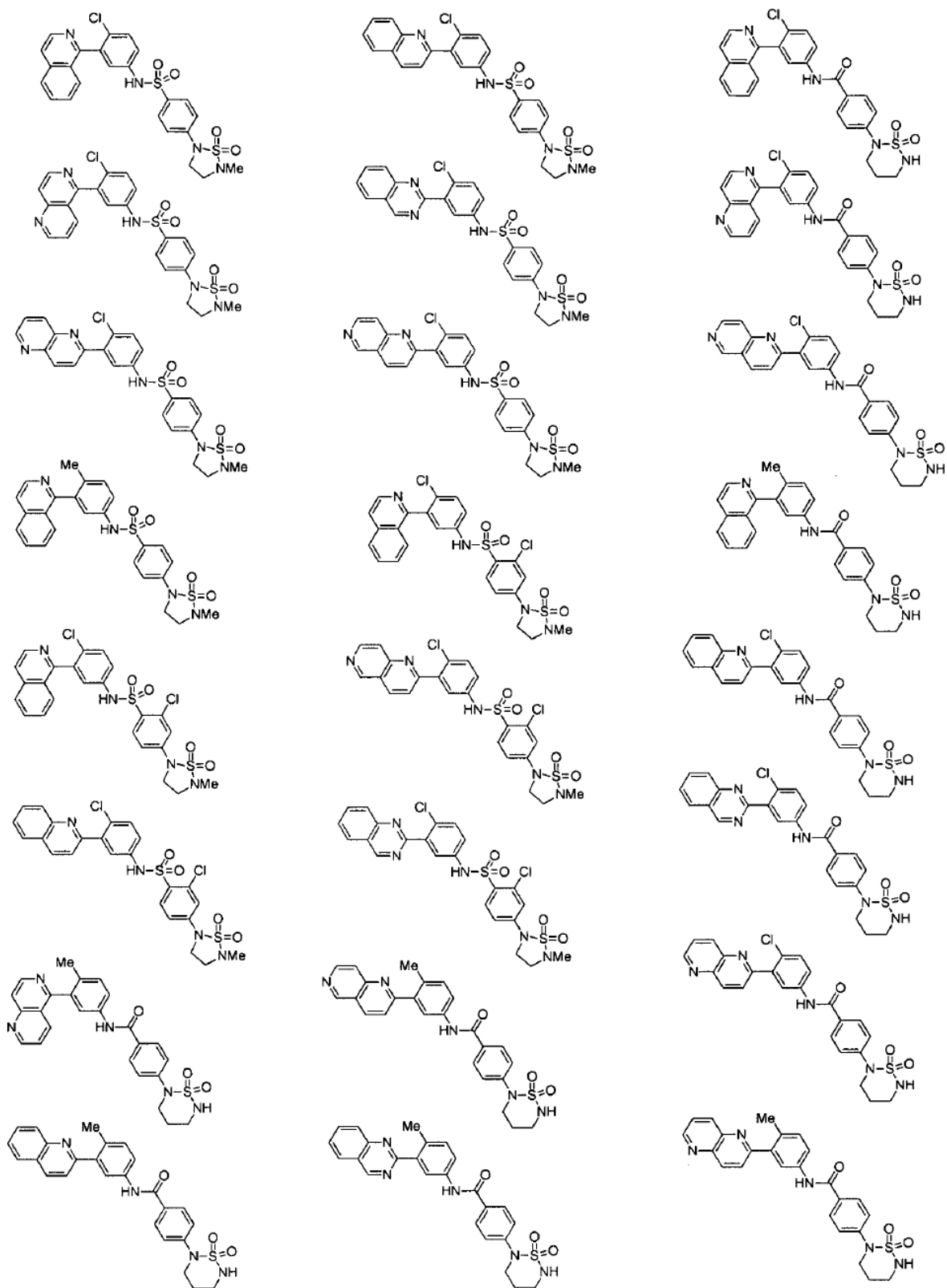


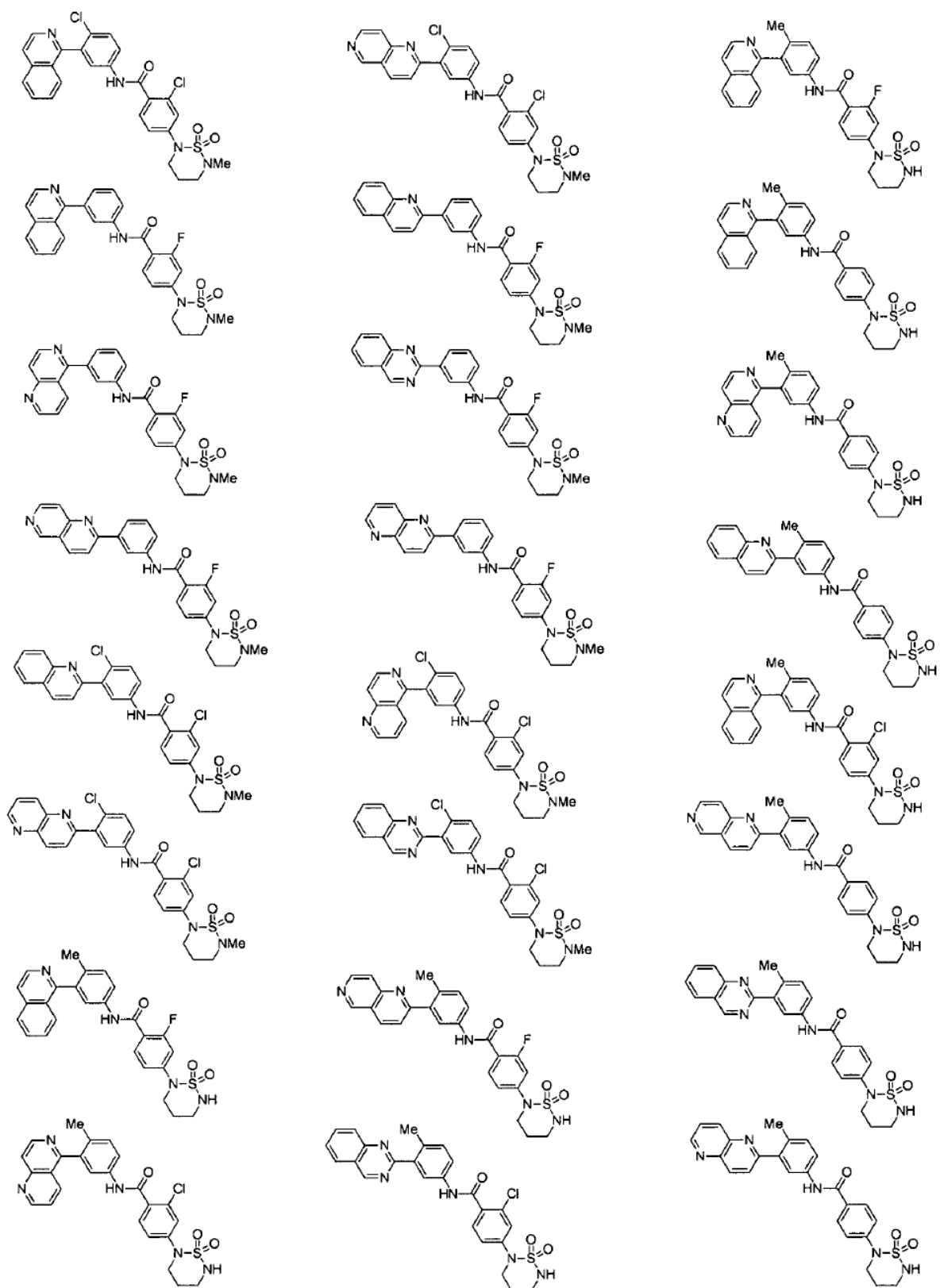


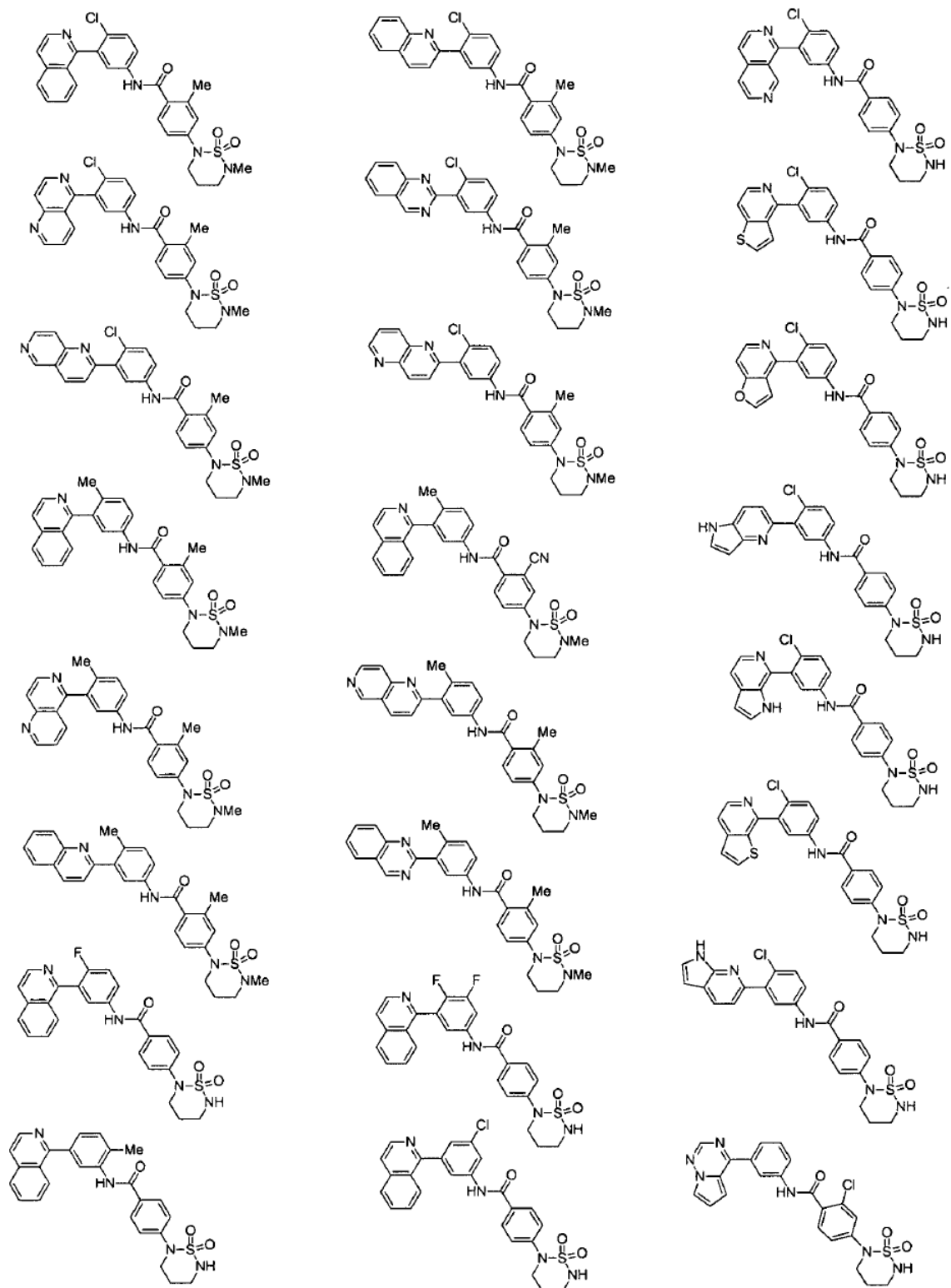


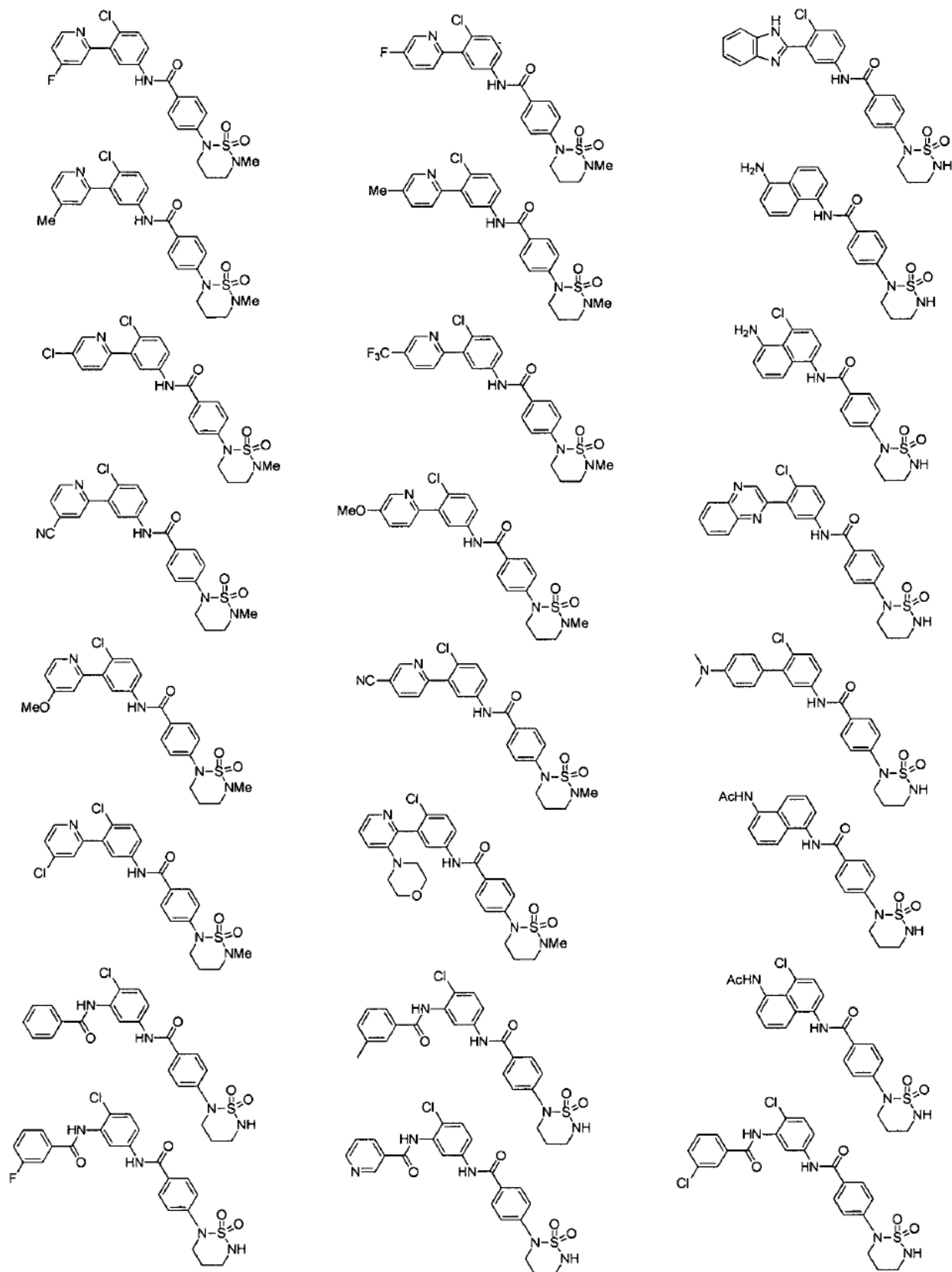


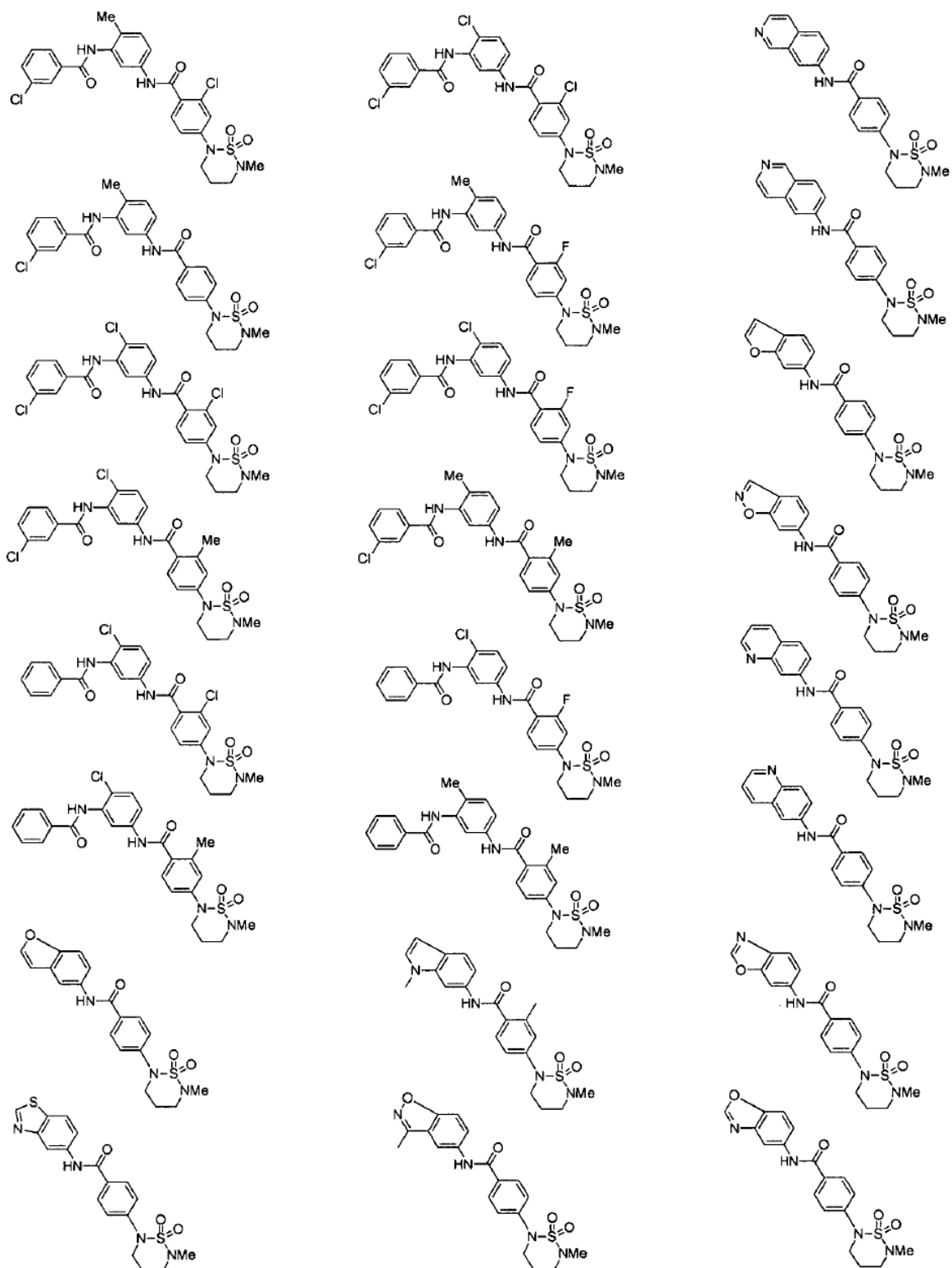


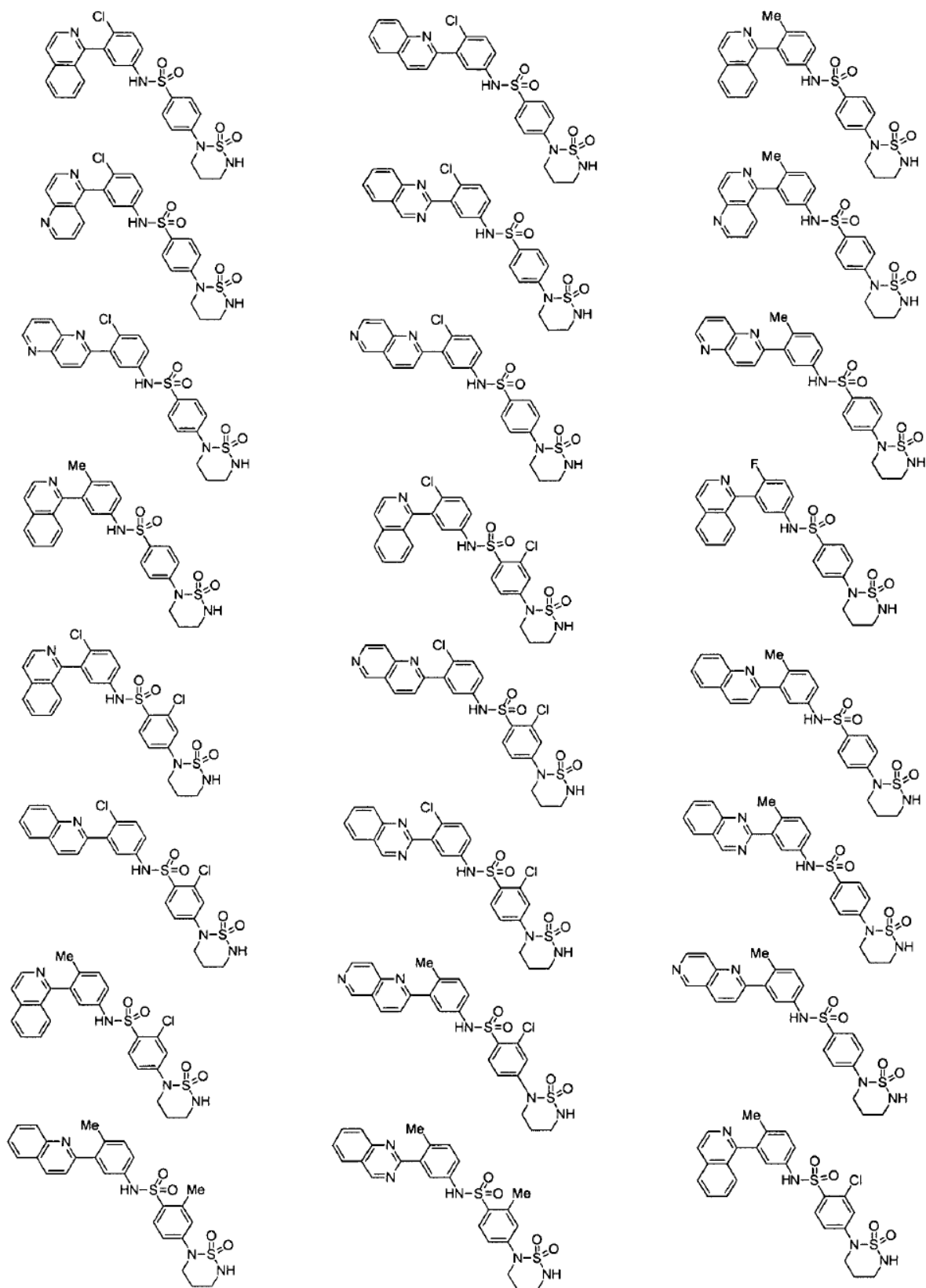




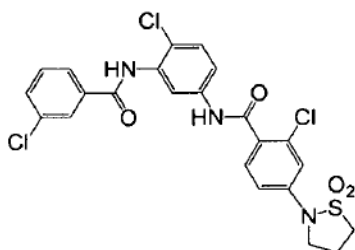








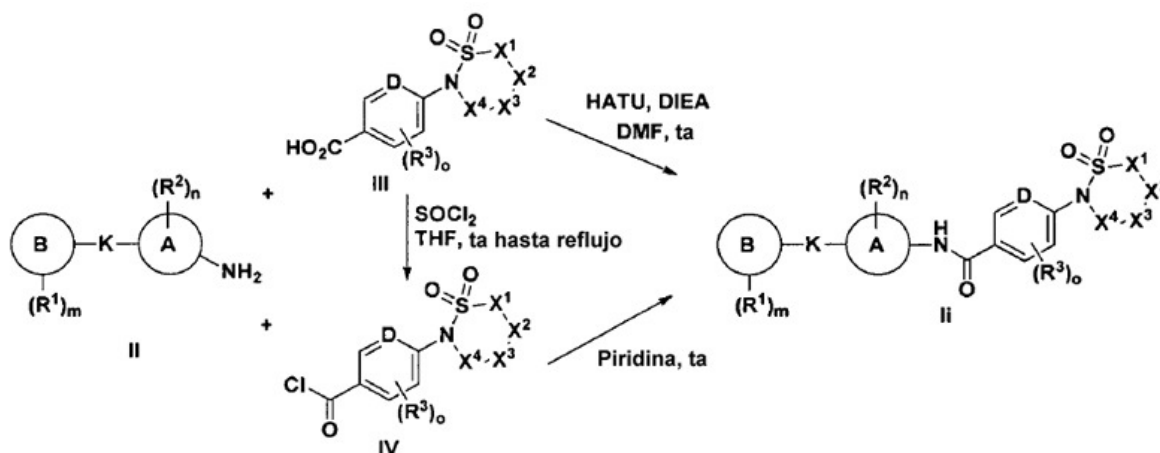
El compuesto de la presente invención se define mediante la siguiente estructura:



En otra realización, se proporciona un método para preparar el compuesto inventado. El compuesto de la presente invención puede prepararse generalmente acoplando los anillos centrales y productos intermedios de anillo A apropiados por medio de procedimientos de condensación establecidos. El compuesto (I) dado a conocer puede contener diversos estereoisómeros, isómeros geométricos, isómeros tautoméricos, y similares.

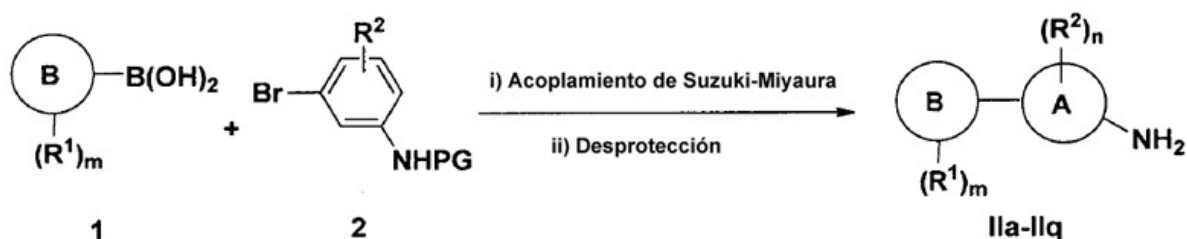
La síntesis de los compuestos que contienen sulfonamida cíclica de fórmula general (II) (en la que R³ es preferiblemente H, Cl, F o Me y O es preferiblemente H) se llevó a cabo preferiblemente por medio de dos estrategias generales descritas en el esquema 1. La condensación de anilinas II con ácidos III usando acoplamiento mediado por HATU en presencia de DIEA en DMF a temperatura ambiente podría proporcionar directamente el producto deseado. Alternativamente, los ácidos III podrían convertirse en cloruros de acilo IV usando cloruro de tionilo en THF a temperatura ambiente o bajo reflujo. El tratamiento adicional de IV con anilina II en piridina anhidra a temperatura ambiente proporcionó el II deseado.

Esquema 1



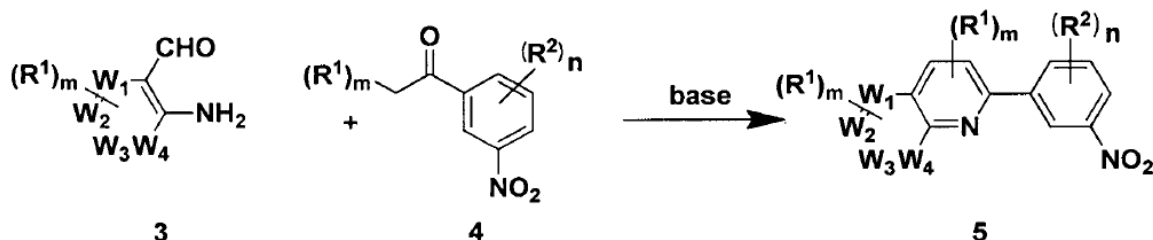
En el esquema 2 se describen métodos generales para preparar anilinas heterocíclicas IIa-IIq. En condiciones de reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (Chapoulaud, V. G. *et al.*, *Tetrahedron*, 2000, 56, 5499-5507; Mongin, F., Rebstock, A., *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 6766-6771), el acoplamiento de diversos ácidos heteroarilborónicos I o los boronatos de pinacol relevantes con bromuros 2 (PG representa acetilo, Boc u otros grupos protectores) proporciona los compuestos II en presencia de un catalizador de paladio apropiado, tal como trifenilfosfina de acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0), o tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). La reacción también funciona con pseudohaluros tales como triflatos (OTf), en lugar de haluros, y también con ésteres de boro en lugar de ácidos borónicos. Pueden usarse una variedad de agentes de base, pero sin limitarse a, KOAc, K₂CO₃, K₃PO₄, KOH, NaOH, Ba(OH)₂, KF, CsF, NaOAc, Na₂CO₃, CS₂CO₃, NaHCO₃ y similares. Puede usarse un disolvente adecuado, pero sin limitarse a, dioxano, acetonitrilo, THF, DMF, DMA, DMSO, tolueno, agua y similares, puede usarse solo o como una mezcla de los mismos, convenientemente a una temperatura dentro del intervalo de temperatura ambiente a reflujo.

Esquema 2



Alternativamente, la síntesis de la naftiridina de fórmula general (5) se lleva a cabo preferiblemente por medio de reacción de Friedländer tal como se describe en los esquemas 3 y 4.

Esquema 3

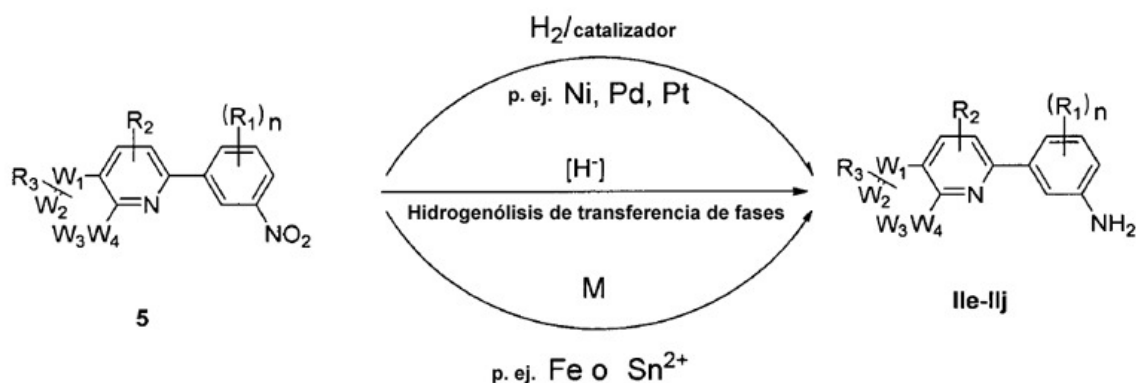


- 5 La condensación de 2-amino-aril-aldehídos o amino-heterociclo-aldehído 3 (en los que W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , R_1 es CH, CR1 o N) con arilcetonas 4 formó derivados de quinolina, naftiuridina o pirido-pirimidina 5 (Peter G. D., Kan K. E., Roger N. F., *et al*, J. Org. Chem., 2003, 68, 467-477).

Esta reacción se ha catalizado mediante ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, yodo, ácido acético y ácidos de Lewis, tales como $ZnCl_2$ o $SnCl_2$ con disolvente en la temperatura que comienza desde temperatura ambiente hasta $150^\circ C$ o puede promoverse mediante termólisis hasta $150^\circ C$ - $200^\circ C$ en ausencia de disolventes. La condición de reacción alternativa está catalizada por alcohol alcalino, tal como LiOH, NaOH y KOH, en el disolvente de alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol, alcohol t-butilico, preferiblemente es el etanol.

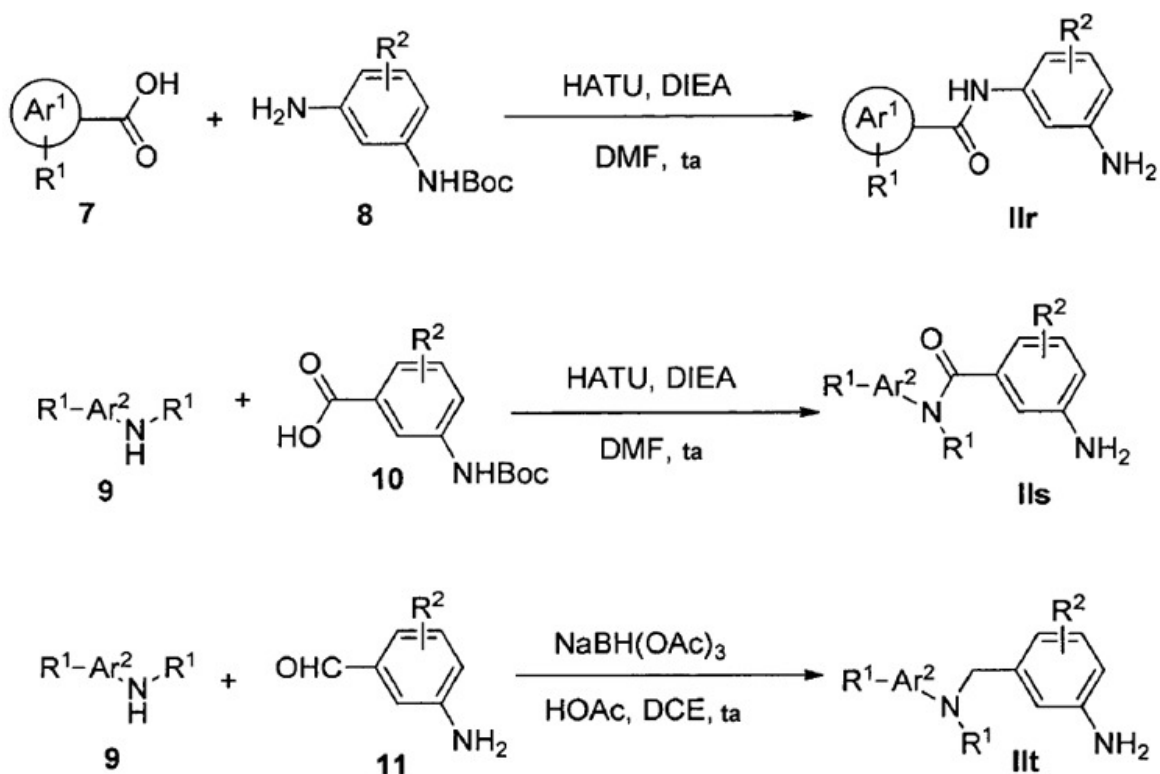
El compuesto 5 se convirtió en presencia de un reactivo reductor en el producto intermedio 6 tal como se muestra en el esquema 4. La reducción de un grupo nitro puede llevarse a cabo en varias condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica de síntesis orgánica incluyendo, pero sin limitarse a, hidrogenólisis catalítica, hidrogenólisis de transferencia de fases o reducción con polvo férrico (0), cloruro de estaño (II) o cloruro de titanio (II). En el presente documento el reactivo reductor preferido es $SnCl_2$. En una realización particular, la reacción de reducción se realizó a aproximadamente $60^\circ C$. Para una visión general de métodos de reducción, véase: Hudlicky, M. Reductions in Organic Chemistry, ACS Monograph 188, 1996.

Esquema 4



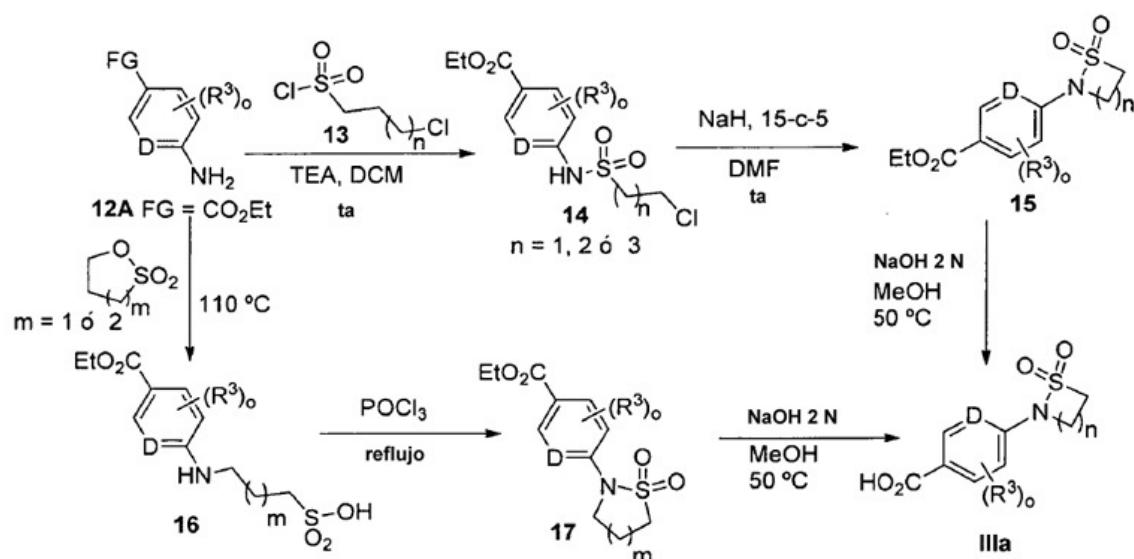
Tal como se describe en el esquema 5, podrían prepararse productos intermedios de anilina IIr-IIt usando o bien condensación mediada por HATU de ácidos carboxílicos 7 ó 10 y anilinas 8 ó 9 disponibles comercialmente o fácilmente accesibles, respectivamente, y/o bien aminaciones reductoras mediadas por triacetoxiborohidruro de sodio de arilaldehídos II en presencia de anilinas 9.

Esquema 5

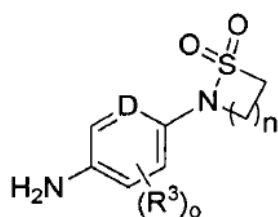


La síntesis de productos intermedios de ácido en la fórmula de IIIa se describe en el esquema 6. Se hizo reaccionar anilina 12A disponible comercialmente ($FG = CO_2Et$) con cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo 13 en presencia de TEA en cloruro de metileno para formar un producto intermedio que contiene sulfonamida 14, que experimentó ciclación intramolecular en presencia de NaH y una cantidad catalítica de 15-c-5 o W-BU₄NI en DMF (véanse los detalles en el documento WO2006/44497) o en presencia de carbonato de cesio en DMF (véanse los detalles en los documentos US2007/27126 y WO2006/19831) para proporcionar el producto intermedio que contiene sulfonamida 15. La hidrólisis alcalina del compuesto 15 en alcohol proporcionó el compuesto IIIa (véanse los detalles en el documento WO2004/82687). Alternativamente, se hizo reaccionar el compuesto 12 con 2,2-dióxido de 1,2-oxatolano para formar el producto intermedio de alcohol 16, que se trató con cloruro de oxifosforilo para formar el cloruro de sulfonilo 17. En condiciones alcalinas el compuesto 17 experimentó ciclación intramolecular e hidrólisis térmica para proporcionar el compuesto IIIa. Los procedimientos detallados se referían a la publicación de patente WO2004/82687.

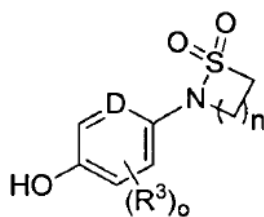
Esquema 6



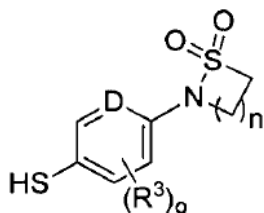
Las estrategias descritas en el esquema 6 se adaptaron a otras anilinas 12B (FG = NO₂), 12C (FG = OMe) y 12D (FG = SMe). En las etapas finales, o bien la reducción del grupo nitro o bien la eliminación del grupo metilo por medio del uso de tribromuro de boro podría proporcionar el IIIb-d deseado.



IIIb



IIIc



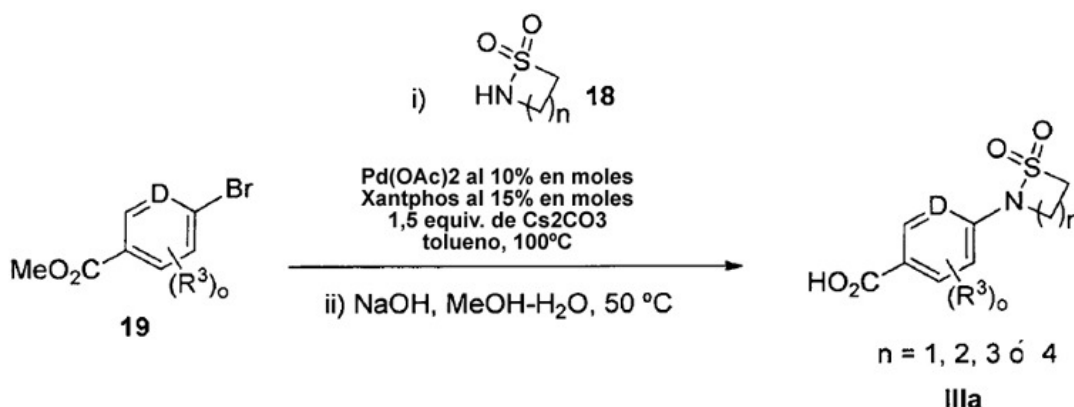
IIId

5

Alternativamente, otro tipo de métodos generales (Steinhuebel D. *et al. Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3305-3307) se describe en el esquema 7 para preparar el éster de ácido benzoico con un anillo de sulfonamida cíclica adjunto. El acoplamiento cruzado catalizado por acetato de paladio del compuesto 18 con una variedad de bromuros aromáticos 19 usando condiciones de aminación de Buchwald-Hartwig podría proporcionar generalmente el IIIa deseable con buenos rendimientos. Este método sirvió como estrategia general para la preparación de ácidos en la fórmula (III).

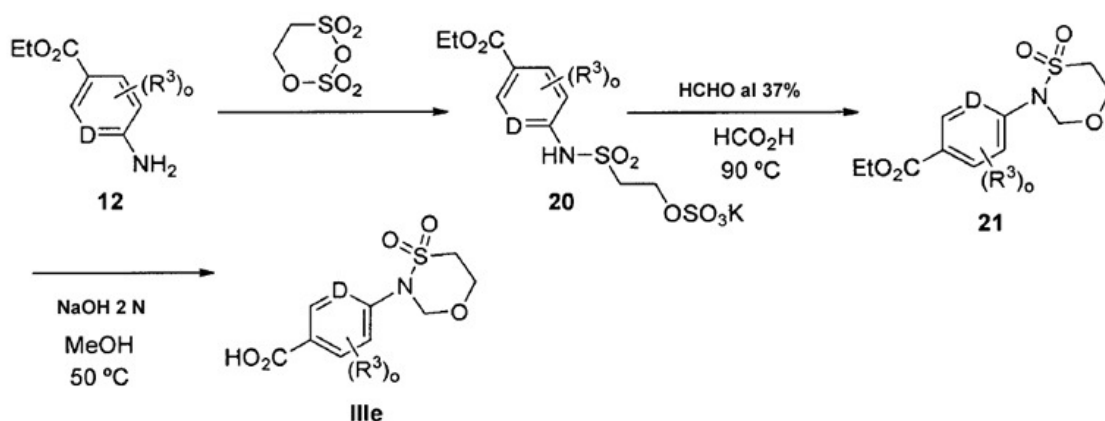
10

Esquema 7



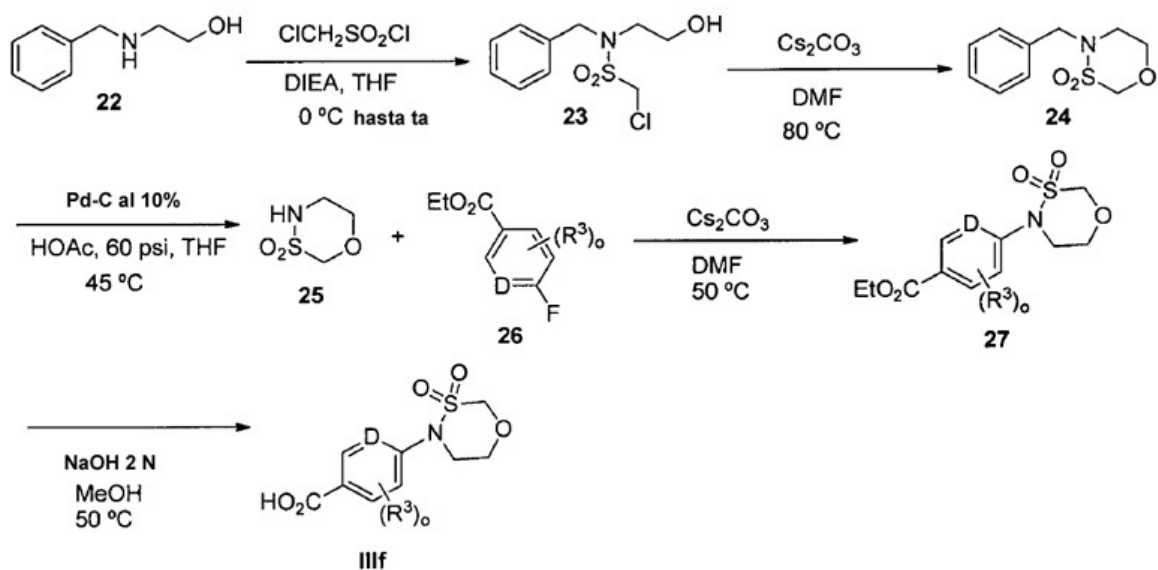
Los métodos generales para preparar ácidos benzoicos que contenían sulfonamida en la fórmula de IIIe se describieron en el esquema 8. Las vías de síntesis se refieren a un método publicado (véanse los detalles en el documento US3202657). Por tanto, la anilina 12 reaccionó con sulfato de carbilo en un medio acuoso en presencia de un agente de unión a ácido. El tratamiento del producto intermedio de sulfato de potasio 20 con formaldehído en exceso en ácido fórmico podría proporcionar el producto intermedio de 4,4-dióxido de 1,4,3-oxatiazinano 21. La saponificación adicional usando disolución acuosa de NaOH proporcionó el producto de ácido deseado IIIe.

Esquema 8



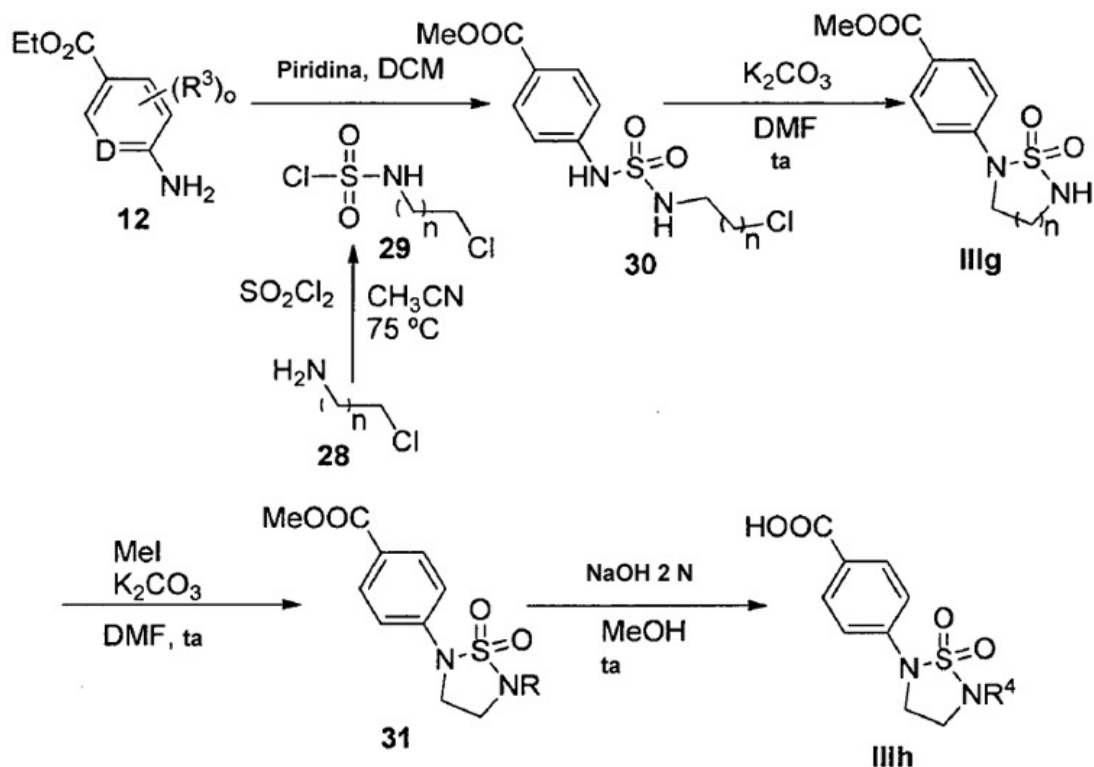
Los métodos generales para preparar ácidos benzoicos que contenían sulfonamida cíclica en la fórmula de IIIf se describieron en el esquema 9 (a) del documento EP1571154 A1; b) Borcard F. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 5353-5356). Se hizo reaccionar aminoetanol 22 protegido con grupo bencilo con cloruro de clorometanosulfonilo en presencia de diisopropiletilamina en THF a temperatura ambiente para formar un producto intermedio de alcohol 23. El tratamiento adicional del alcohol con carbonato de cesio en N,N' -dimetilformamida a temperatura elevada podría proporcionar un producto intermedio de 3,3-dióxido de 1,3,4-oxatiazinano 24. En condiciones de hidrogenólisis el grupo protector bencilo se eliminó adicionalmente para proporcionar 3,3-dióxido de 1,3,4-oxatiazinano 25. El desplazamiento con $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de un producto intermedio de fluoruro de fenilo 26 con 3,3-dióxido de 1,3,4-oxatiazinano en presencia de carbonato de cesio formó un producto intermedio de éster 27 que experimentó adicionalmente hidrólisis alcalina y en consecuencia formó el producto deseado IIIf.

Esquema 9



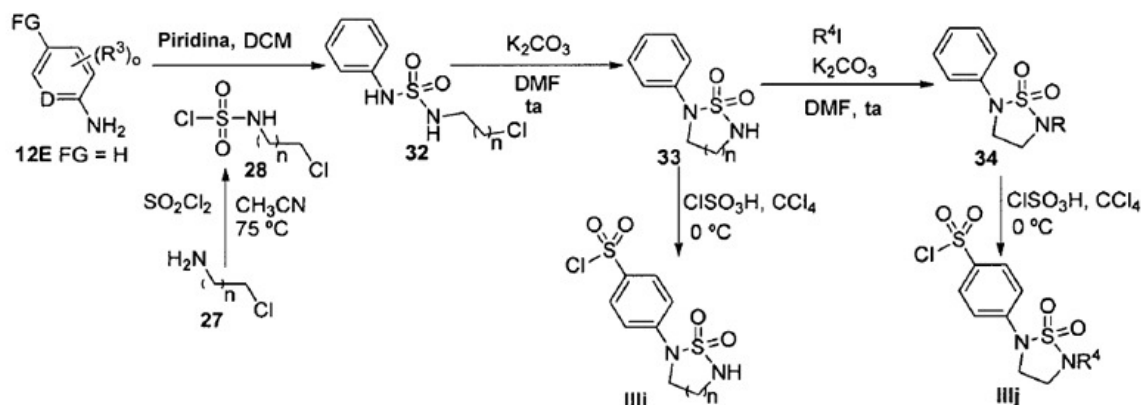
Los métodos generales para preparar ácidos benzoicos que contenían sulfonamida cíclica en la fórmula de IIIg o IIIh se describieron en el esquema 10 y se referían a procedimientos de patentes publicadas (documento PCT/US2005/024881).

5 Esquema 10



Los métodos generales para preparar cloruros de fenilsulfonilo que contienen sulfonamida en la fórmula de IIIi y IIIj se describieron en el esquema 11. Se sigue un protocolo similar en la bibliografía (Fortin S.; Wei L.; *et al.* J. Med. Chem. 2011, 54,4559-4580), los productos intermedios que contenían sulfamida cíclica 33 ó 34 se cargaron con ácido clorosulfónico a 0°C en tetracloruro de carbono para proporcionar los cloruros de arilsulfonilo deseados.

Esquema 11



La presente invención proporciona composiciones de materia que son formulaciones de uno o más fármacos activos y un portador farmacéuticamente aceptable. En este sentido, la invención proporciona una composición para su administración a un sujeto mamífero, que puede incluir un compuesto de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de las bases y ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales de ácido adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amonio y N+(alquil C1-4)₄. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos dados a conocer en el presente documento. Pueden obtenerse productos dispersables o solubles en agua o aceite mediante tal cuaternización.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverización de inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o por medio de un depósito implantado. El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracranial o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, trociscos, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar, suspensiones o disoluciones acuosas.

Las composiciones orales pueden contener componentes adicionales tales como: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, almidón de maíz y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; y un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina o agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener adicionalmente un portador líquido tal como un aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, tal como, por ejemplo, un recubrimiento. Por tanto, pueden recubrirse comprimidos o píldoras con azúcar, laca u otros agentes de recubrimiento entérico. Un jarabe puede contener, además de los principios activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y aromas. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser farmacéutica o veterinariamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

Para los fines de administración terapéutica parenteral, el principio activo puede incorporarse en una disolución o suspensión. Las disoluciones o suspensiones pueden incluir también los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, disolución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminetetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o

dextrosa. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones, dispersiones, emulsiones estériles, y polvos estériles. La forma final debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. Además, la forma farmacéutica final debe protegerse de la contaminación y, por tanto, debe poder inhibir el crecimiento de microorganismos tales como bacterias u hongos. Puede administrarse una única dosis intravenosa o intraperitoneal. Alternativamente, puede utilizarse infusión a largo plazo lenta o múltiples infusiones diarias a corto plazo, que duran normalmente desde 1 hasta 8 días. También puede utilizarse dosificación en días alternos o dosificación una vez cada varios días.

Pueden prepararse disoluciones inyectables, estériles incorporando un compuesto en la cantidad requerida en uno o más disolventes apropiados a los que puede añadirse según se requiera otros componentes, enumerados anteriormente o conocidos por los expertos en la técnica. Pueden prepararse disoluciones inyectables estériles incorporando el compuesto en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros diversos componentes según se requiera. Luego pueden seguir procedimientos de esterilización, tales como filtración. Normalmente, se preparan dispersiones incorporando el compuesto en un vehículo estéril que también contiene el medio de dispersión y los otros componentes requeridos tal como se indicó anteriormente. En el caso de un polvo estéril, los métodos preferidos incluyen secado a vacío o secado por congelación a lo que se añade cualquier componente requerido.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen agua estéril; solución salina, dextrosa; dextrosa en agua o solución salina; productos de condensación de aceite de ricino y óxido de etileno que combinan de aproximadamente 30 a aproximadamente 35 moles de óxido de etileno por mol de aceite de ricino; ácido líquido; alcoholes inferiores; aceites tales como aceite de maíz; aceite de cacahuete, aceite de sésamo y similares, con emulsionantes tales como mono- o di-glicérido de un ácido graso, o un fosfátido, por ejemplo, lecitina, y similares; glicoles; polialquilenglicoles; medios acuosos en presencia de un agente de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio; alginato de sodio; poli(vinilpirrolidona); y similares, solos, o con agentes de dispensación adecuados tales como lecitina; poli(estearato de oxietileno); y similares. El portador también puede contener adyuvantes tales como agentes estabilizantes conservantes, humectantes, emulsionantes y similares junto con el potenciador de la penetración. En todos los casos, la forma final, tal como se indica, debe ser estéril y debe poder pasar fácilmente a través de un dispositivo de inyección tal como una aguja hueca. Puede lograrse la viscosidad apropiada y puede mantenerse mediante la elección apropiada de disolventes o excipientes. Además, puede utilizarse el uso de recubrimientos moleculares o particulados tales como lecitina, la selección apropiada del tamaño de partícula en dispersiones, o el uso de materiales con propiedades tensioactivas.

Las patentes estadounidenses n.^{os} 5.916.596, 6.506.405 y 6.537.579 enseñan la preparación de nanopartículas a partir de los polímeros biocompatibles, tales como albúmina. Por tanto, según la presente invención, se proporcionan métodos para la formación de nanopartículas de la presente invención mediante una técnica de evaporación de disolvente a partir de una emulsión de aceite en agua preparada en condiciones de fuerzas de cizalladura altas (por ejemplo, sonicación, homogeneización a alta presión, o similares).

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto liberando el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye zonas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas zonas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches tópicos-transdérmicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril de pH ajustado, isotónica o, preferiblemente, como disoluciones en solución

salina estéril de pH ajustado, isotónica, o bien con o bien sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse mediante inhalación o aerosol nasal. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de la absorción adecuados para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes dispersantes o solubilizantes convencionales.

Lo más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral.

Según la invención, los compuestos de la invención inhiben la señalización de hedgehog y pueden usarse para tratar cánceres asociados con señalización de hedgehog aberrante, proliferación o hiperproliferación celular, tal como cánceres que incluyen pero no se limitan a tumores de la cavidad nasal, los senos paranasales, la nasofaringe, la cavidad oral, la orofaringe, la laringe, la hipofaringe, las glándulas salivales y los paragangliomas. Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar cánceres del hígado y el árbol biliar (particularmente carcinoma hepatocelular), cánceres intestinales, particularmente cáncer colorrectal, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas, cáncer de mama, sarcomas (incluyendo fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, rhabdoidesarcoma embrionario, leiomiomasarcoma, neurofibrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma sinovial, liposarcoma y sarcoma de partes blandas alveolares), neoplasias de los sistemas nerviosos centrales (particularmente cáncer cerebral), y linfomas (linfoma de Hodgkin, linfoma linfoplasmacitoide, linfoma folicular, linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa, linfoma de células del manto, linfoma de células grandes de linaje B, linfoma de Burkitt y linfoma de células grandes anaplásicas de células T).

El compuesto y los métodos de la presente invención, o bien cuando se administran solos o bien en combinación con otros agentes (por ejemplo, agentes quimioterápicos o agentes terapéuticos proteicos descritos a continuación) también son útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo pero sin limitarse a, por ejemplo: accidente cardiovascular, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, miocarditis, cardiopatía isquémica, arteriopatía coronaria, choque cardiogénico, choque vascular, hipertensión pulmonar, edema pulmonar (incluyendo edema pulmonar cardiogénico), efusiones pleurales, artritis reumatoide, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, y retinopatías, incluyendo retinopatía diabética y retinopatía de la prematuridad, enfermedades inflamatorias, reestenosis, asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda o del adulto (SDRA), lupus, fuga vascular, protección frente a lesión isquémica o por reperfusión tal como lesión isquémica o por reperfusión que se produce durante trasplante de órganos, inducción de tolerancia a trasplantes; lesión isquémica o por reperfusión tras angioplastia; artritis (tal como artritis reumatoide, artritis psoriásica o osteoartritis); esclerosis múltiple; enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; lupus (lupus eritematoso sistémico); enfermedades de injerto contra huésped; enfermedades de hipersensibilidad mediada por células T, incluyendo hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad de tipo retardado y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca); diabetes tipo 1; psoriasis; dermatitis por contacto (incluyendo la debida a hiedra venenosa); tiroiditis de Hashimoto; síndrome de Sjogren; hipertiroidismo autoinmunitario, tal como enfermedad de Graves; enfermedad de Addison (enfermedad autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales); enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario); alopecia autoinmunitaria; anemia perniciosa; vitílico; hipopituitarismo autoinmunitario; síndrome de Guillain-Barre; otras enfermedades autoinmunitarias; cánceres, incluyendo aquellos en los que cinasas tales como cinasas de la familia de Src están activadas o sobreexpresadas, tales como carcinoma y timoma de colon, o cánceres en los que la actividad cinasa facilita el crecimiento o la supervivencia tumoral; glomerulonefritis, enfermedad del suero; urticaria; enfermedades alérgicas tales como alergias respiratorias (asma, rinitis, rinitis alérgica) o alergias cutáneas; micosis fungoides; respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de dificultad respiratoria aguda o del adulto y lesión isquémica por reperfusión); dermatomiositis; alopecia areata; dermatitis actínica crónica; eccema; enfermedad de Behcet; pustulosis palmoplantar; piodermia gangrenosa; síndrome de Sezary; dermatitis atópica; esclerosis sistémica; morfea; isquemia de extremidades periféricas y enfermedad isquémica de las extremidades; enfermedad ósea tal como osteoporosis, osteomalacia, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget y osteodistrofia renal; síndromes de fuga vascular, incluyendo síndromes de fuga vascular inducidos por quimioterapias o inmunomoduladores tales como IL-2; traumatismo o lesión del cerebro y la médula espinal; glaucoma; enfermedades de la retina, incluyendo degeneración macular; enfermedad vitreoretiniana; pancreatitis; vasculitis, incluyendo vasculitis, enfermedad de Kawasaki, tromboangitis obliterante, granulomatosis de Wegener y enfermedad de Behcet; esclerodermia; preeclampsia; talasemia; sarcoma de Kaposi; enfermedad de von Hippel Lindau; y similares.

También se describen métodos de tratamiento de un mamífero afectado con las enfermedades y estados anteriores. La cantidad del compuesto de la presente invención que puede combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones deben formularse de modo que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

En una divulgación, el compuesto de la invención se administra en combinación con un agente quimioterápico, un agente antiinflamatorio, antihistamínicos, un agente quimioterápico, un inmunomodulador, un anticuerpo terapéutico o un inhibidor de proteína cinasa, por ejemplo, un inhibidor de tirosina cinasa, a un sujeto que necesita tal tratamiento.

- 5 El método incluye administrar el compuesto de la invención a un mamífero afectado. El método puede incluir además la administración de un segundo agente activo, tal como un agente citotóxico, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa. El segundo agente activo puede administrarse conjuntamente en la misma composición o en una segunda composición. Los ejemplos de segundos agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, un fármaco citotóxico tal como acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; broprimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; cloranbucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; aceite etiodizado 131; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flucitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; oro Au 198; hidroxurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; iimofosina; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n 1; interferón alfa-n3; interferón beta-a; interferón gamma-lb; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sodico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipo sulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safmgol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; cloruro de estroncio Sr 89; sulofenur; talisomicina; taxano; taxoide; tecogalano sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; clorhidrato de topotecán; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; uramustina; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.

El compuesto y la composición pueden usarse a niveles subtóxicos en combinación con otros agentes con el fin de lograr una actividad altamente selectiva en el tratamiento de trastornos no neoplásicos, tales como cardiopatía, accidente cerebrovascular y enfermedades neurodegenerativas (Whitesell *et al.*, Curr. Cancer Drug Targets 2003, 3(5), 349-58).

- 45 Los agentes terapéuticos a modo de ejemplo que pueden administrarse en combinación con el compuesto de la invención incluyen inhibidores de EGFR, tales como gefitinib, erlotinib y cetuximab. Los inhibidores de Her2 incluyen canertinib, EKB-569 y GW-572016. También se incluyen inhibidores de Src, dasatinib, así como Casodex (bicalutamida), tamoxifeno, inhibidores de MEK-1 cinasa, inhibidores de MARK cinasa, inhibidores de PI3 e inhibidores de PDGF, tales como imatinib, inhibidores de Hsp90, tales como 17-AAG y 17-DMAG. También se incluyen agentes antiangiogénicos y antivascuales que, interrumpiendo el flujo sanguíneo a tumores sólidos, convierten a las células cancerosas en quiescentes privándolas de nutrición. También puede utilizarse castración, que también convierte los carcinomas andrógenos dependientes en no proliferativos. También se incluyen inhibidores de IGF1R, inhibidores de tirosina cinasas receptoras y no receptoras, e inhibidores de integrina.

- 55 La composición farmacéutica de la invención y el método dado a conocer pueden combinar además otros agentes terapéuticos proteicos tales como citocinas, agentes inmunomoduladores y anticuerpos. Tal como se usa en el presente documento el término "citocina" abarca quimiocinas, interleucinas, linfocinas, monocinas, factores estimulantes de colonias y proteínas asociadas a receptores, y fragmentos funcionales de los mismos. Tal como se usa en el presente documento, el término "fragmento funcional" se refiere a un polipéptido o péptido que presenta función o actividad biológica que se identifica a través de un ensayo funcional definido. Las citocinas incluyen polipéptido II activante de monocitos endoteliales (EMAP-11), CSF de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), CSF de granulocitos (G-CSF), CSF de macrófagos (M-CSF), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 e IL-13, interferones, y similares y que están asociados con una alteración biológica, morfológica o fenotípica particular en una célula o mecanismo celular.

Otros agentes terapéuticos para la terapia combinatoria incluyen ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), CTLA4-Ig, anticuerpos tales como ICAM-3, anti-receptor de IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, tales como anticuerpos específicos para CD40 y para gp39 (es decir, CD154), proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39 (CD401g y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear, de la función de NF-kappa B, tales como desoxispergualina (DSG), inhibidores de la biosíntesis de colesterol tales como inhibidores de HM:G CoA reductasa (lovastatina y simvastatina), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno e inhibidores de ciclooxigenasa tales como rofecoxib, esteroides tales como prednisona o dexametasona, compuestos de oro, agentes antiproliferativos tales como metotrexato, FK506 (tacrolímus, Prograf), micofenolato mofetilo, fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida, inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolímus o Rapamune) o derivados de los mismos.

Cuando se emplean otros agentes terapéuticos en combinación con el compuesto de la presente invención, pueden usarse por ejemplo en cantidades tal como se indican en el Physician Desk Reference (PDR) o tal como determina de otra forma un experto habitual en la técnica.

15 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. Los ejemplos de trabajo que se refieren a la materia de la invención se designan como tales (por ejemplo, ejemplo 120, compuesto 120). A menos que se indique otra cosa como ejemplos de trabajo o compuestos de la invención, los siguientes ejemplos y compuestos son ejemplos y compuestos de referencia comparativos.

20 Todos los experimentos se realizaron en condiciones anhidras, (es decir, disolventes secos) en una atmósfera de argón, excepto cuando se establezca, usando aparatos secados en horno y empleando técnicas convencionales en la manipulación de materiales sensibles al aire.

Se llevó a cabo cromatografía en capa fina (CCF) analítica en placas Merck Kiesel gel 60 F254 con visualización mediante ultravioleta y/o inmersiones en anisaldehído, permanganato de potasio o ácido fosfomolibdico.

25 Espectros de RMN: Se registraron los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H a 400 MHz. Los datos se presentan tal como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, qn = quintete, dd = doblete de dobletes, m = multiplete, sa = singlete ancho), constante de acoplamiento (J/Hz) e integración. Se tomaron las constantes de acoplamiento y se calcularon directamente a partir de los espectros y no están corregidas.

30 CL/espectros de masas: Se usó ionización por electrospray (ES+). Se menciona el ión original protonado (M+H) o ión de sodio original (M+Na) o fragmento de mayor masa. El gradiente analítico consistió en el 10% de ACN en agua aumentando hasta el 100% de ACN a lo largo de 5 minutos a menos que se establezca otra cosa.

Procedimiento general para la síntesis en paralelo - acoplamientos con cloruro de ácido

35 1. Se equipó un matraz de fondo redondo de 100 ml secado a la llama con un agitador magnético y se cargó con el ácido carboxílico (véanse las entradas individuales). Entonces se selló el matraz con un tapón de caucho y se llenó con una atmósfera de nitrógeno mediante una aguja. Entonces, se añadió THF seco (10 ml) mediante una jeringa, y se colocó la mezcla resultante bajo sonicación hasta que se había formado una suspensión blanca, uniformemente homogénea. Entonces se añadió cloruro de tionilo (véanse las entradas individuales) mediante una jeringa, y se agitó la suspensión durante la noche a t.a. y bajo atmósfera de argón. Tras la noche, se concentró la mezcla hasta sequedad por medio de evaporación rotatoria. Se secó adicionalmente el sólido resultante mediante la adición de tolueno (4 ml), y reconcentración hasta sequedad por medio de evaporación rotatoria. Entonces se resuspendió el sólido en diclorometano seco (10 ml).

45 Por separado, se cargó un tubo de reacción (18 x 150) con la anilina (véanse las entradas individuales) y piridina seca (2,0 ml). Tras la disolución de la anilina, se añadió el cloruro de ácido (2,0 ml de suspensión en diclorometano; 1,6 equiv. de cloruro de ácido) a la mezcla de reacción mediante una jeringa. Se analizó la disolución homogénea resultante mediante CL-EM tras 1 h para juzgar su nivel de conversión.

Entonces se extrajo la mezcla dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se secó la fase orgánica (sulfato de sodio) y luego se concentró mediante Genevac. Entonces se purificó adicionalmente el producto mediante cristalización y/o cromatografía (eluyente: gradiente de CH_2Cl_2 /metanol), según se necesitara (véanse las entradas individuales).

Procedimiento general para la síntesis en paralelo - acoplamientos con amida II.

55 Se cargó un tubo de reacción (24 x 150) con ácido carboxílico (0,25 mmoles), un agitador magnético con forma de cruz y una disolución de HATU en OMF (2 ml de disolución 0,13 M; 97 mg de HATU, 0,26 mmoles). Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 min, luego se añadieron DIEA (105 μl , 0,60 mmoles) y una disolución de 4-cloro-3-(isoquinolin-1-il)anilina en OMF (1 ml de disolución 0,20 M; 50 mg de anilina, 0,20 mmoles). Entonces se cargaron

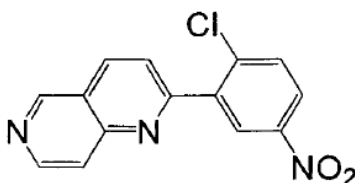
los tubos de reacción en un aparato de síntesis en paralelo de Mettler Toledo, que se colocó sobre la parte superior de una placa de agitación y también se colocó bajo un flujo de gas nitrógeno. Entonces se agitaron las mezclas de reacción a t.a. durante de 1 a 2 días (véanse las entradas individuales).

- 5 Entonces se diluyeron las mezclas de reacción con acetato de etilo (aprox. 3 ml) y se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (aprox. 4 ml), y se agitó la mezcla resultante durante 5 min garantizando un mezclado eficaz. Entonces se permitió que las mezclas bifásicas se separaran en dos fases, y se pipeteó la fase orgánica al interior de un tubo de ensayo (18 x 150).

Entonces se concentraron las mezclas orgánicas mediante GeneVac, y se purificaron directamente por medio cromatografía sobre sílice (eluyente: gradiente de CH₂Cl₂/metanol) para proporcionar los productos individuales.

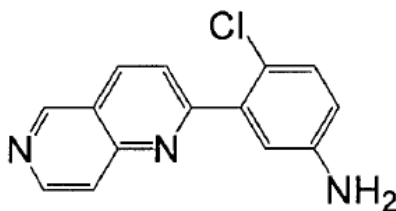
- 10 Procedimientos generales para el acoplamiento de haluros de arilo con sulfonamidas cíclicas. Se cargó un matraz Schlenk con sulfonamida cíclica (1,3 equiv.), acetato de paladio (al 10% en mmoles), Xantphos (al 15% en mmoles) y carbonato de cesio (1,5 equiv.). Se añadió tolueno, seguido por 2-bromobenzoato de metilo (1 equiv.). Entonces se tapó el matraz con un tapón. Se evacuó el matraz y volvió a llenarse con nitrógeno, se repitió este procedimiento un total de tres veces. Se colocó el matraz en un baño de aceite a 100°C durante 3 h y entonces se enfrió hasta
- 15 temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (20 ml). Se filtró la suspensión a través de un lecho de Solkaflor y se lavó el lecho con diclorometano adicional (20 ml). Se eliminaron los compuestos volátiles y se sometió a cromatografía el material en bruto sobre gel de sílice (cloruro de metileno/acetato de etilo) para proporcionar el producto como un sólido blanco.

Ejemplo 1



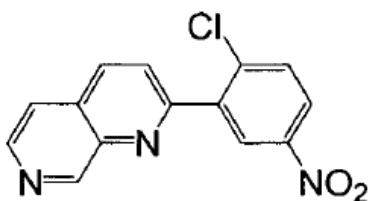
- 20 Se pusieron 4-aminonicotinaldehído (100 mg, 0,41 mmoles) y 1-(2-cloro-5-nitrofenil)etanona (168 mg, 0,41 mmoles) en etanol (1 ml), y luego se añadió NaOH (6 mg, 0,01 mmoles) a temperatura ambiente. Se calentó la disolución hasta 70°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para producir el producto
- 25 deseado (180 mg, rendimiento del 80%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,50 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,63 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,40-8,37 (m, 1 H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,04-8,02 (m, 1 H), 7,99-7,97 (m, 1 H). EM (ESI): Calc. para C₁₄H₈ClN₃O₂: 285, hallado 286 (M+H)⁺.

Ejemplo 2



- 30 Se calentó una mezcla de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,6-naftiridina (18 mg, 0,06 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (70 mg, 0,31 mmoles) en etanol (8 ml) hasta 70°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO₃. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo
- 35 mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, 10:1) para producir el producto deseado. EM (ESI): Calc. para C₁₄H₁₀ClN₃: 255, hallado 256 (M+H)⁺.

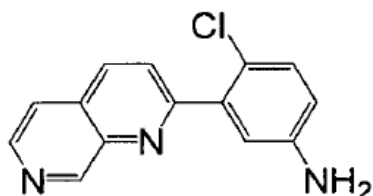
Ejemplo 3



Se pusieron 3-aminonicotinaldehído (50 mg, 0,41 mmoles) y 1-(2-cloro-5-nitrofenil)etanona (82 mg, 0,41 mmoles) en etanol (1 ml), y luego se añadió NaOH (0,3 mg, 0,01 mmoles) a temperatura ambiente. Se calentó la disolución hasta 70°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida.

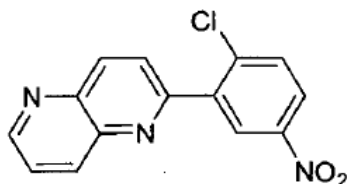
- 5 Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para producir el producto deseado (38 mg, rendimiento del 33%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,50 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,63 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,40-8,37 (m, 1 H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,04-8,02 (m, 1 H), 7,99-7,97 (m, 1 H). EM (ESI): Calc. para C₁₄H₈ClN₃O₂: 285, hallado 286 (M+H)⁺.

Ejemplo 4



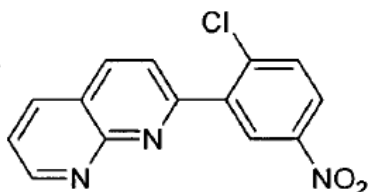
- 10 Se calentó una mezcla de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,7-naftiridina (35 mg, 0,12 mmoles) y cloruro de estaño (II) deshidratado (138 mg, 0,61 mmoles) en etanol (5 ml) a 70°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO₃. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con DCM. Se extrajo el filtrado con DCM y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida para producir el producto deseado (25 mg). EM (ESI): Calc. para C₁₄H₁₀ClN₃: 255, hallado 256 (M+H)⁺.
- 15

Ejemplo 5



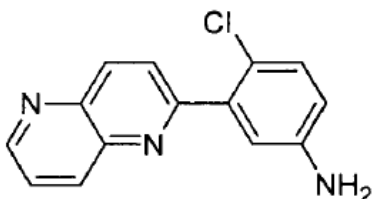
- 20 Se añadió una disolución de 3-amino-2-formilpiridina (100 mg, 0,82 mmoles) y 2'-cloro-5'-nitroacetofenona (163 mg, 0,82 mmoles) en EtOH (5 ml) con agitación a una suspensión de NaOH (6 mg, 0,16 mmoles) en EtOH (1 ml) a temperatura ambiente, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Precipitó mucho sólido de la disolución, la CCF (hexanos/EtOAc, 1/1) indicó que había producto intermedio producido, y entonces se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla, se purificó el residuo en columna (hexano-EtOAc, desde 1:0 hasta 1:1) para obtener 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,5-naftiridina (130 mg, 56%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,10-9,09 (m, 1 H), 8,61 (d, J = 0,4 Hz, 1 H), 8,55 - 8,52 (m, 2H), 8,37 (dd, J = 2,8,8,8 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,4,4,4 Hz, 1 H). EM (ESI): Calc. para C₁₄H₈ClN₃O₂: 285, hallado 286 (M+H)⁺.
- 25

Ejemplo 6



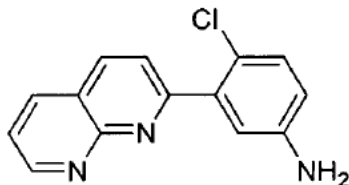
Se añadió una disolución de 2-amino-3-formilpiridina (100 mg, 0,82 mmoles) y 2'-cloro-5'-nitroacetofenona (163 mg, 0,82 mmoles) en EtOH (5 ml) con agitación a una suspensión de NaOH (6 mg, 0,16 mmoles) en EtOH (1 ml) a temperatura ambiente, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Precipitó mucho sólido de la disolución, la CCF (hexanos/EtOAc=1/1) mostró que había producto intermedio producido, y entonces se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el sólido en bruto con etanol y agua para obtener el compuesto 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,8-naftiridina (120 mg) como un sólido blanquecino. Se concentraron las aguas madre y se purificó el residuo en columna (hexano-EtOAc, desde 1:0 hasta 1:1) para obtener 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,8-naftiridina (80 mg) como un sólido blanquecino. Se combinaron estas dos fracciones para producir en total 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,8-naftiridina (200 mg, rendimiento del 86%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,18 (dd, $J = 4,0$ y $2,0$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,59 (dd, $J = 8,4$, $2,0$ Hz, 1 H), 8,53 (dd, $J = 2,8$, $0,4$ Hz, 1 H), 8,38 (dd, $J = 8,8$ y $2,8$ Hz, 1 H), 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J = 8,8$, $0,4$ Hz, 1 H), 7,74 (dd, $J = 8,4$, $4,4$ Hz, 1 H). EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$: 285, hallado 286 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 7



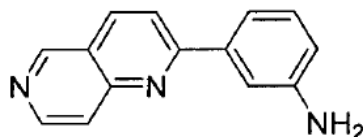
Se calentó una mezcla de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,5-naftiridina (130 mg, 0,46 mmoles) y cloruro de estaño (II) deshidratado (515 mg, 2,28 mmoles) en etanol (10 ml) a 70°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO_3 , se ajustó el pH ~ 9 (si era necesario se añadió NaOH 1 N adicional para ajustar el pH). Se añadieron 100 ml de DCM y se agitó violentamente hasta que aparecieron dos fases claramente, y entonces, se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con DCM 3 veces. Se extrajo el filtrado con DCM y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida para producir 4-cloro-3-(1,5-naftiridin-2-il)anilina (100 mg, rendimiento del 86%) como un sólido amarillo. EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$: 255, hallado 256 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 8



Se calentó una mezcla de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,8-naftiridina (200 mg, 0,70 mmoles) y cloruro de estaño (II) deshidratado (790 mg, 3,50 mmoles) en etanol (20 ml) a 70°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO_3 , se ajustó el pH ~ 9 (si era necesario se añadió disolución de NaOH 1 N adicional para ajustar el pH). Se añadieron 100 ml de DCM y se agitó violentamente hasta que aparecieron dos fases claramente, y entonces, se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con DCM 3 veces. Se extrajo el filtrado con DCM y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida para producir 4-cloro-3-(1,8-naftiridin-2-il)anilina (163 mg, rendimiento del 92%) como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,18 (dd, $J = 4,4$, $2,0$ Hz, 1 H), 8,53-8,51 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J = 8,0$, $4,4$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,90 (dd, $J = 2,8$, $0,4$ Hz, 1 H), 6,70 (dd, $J = 8,8$, $2,8$ Hz, 1 H), 5,46 (sa, 2H). EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$: 255, hallado 256 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

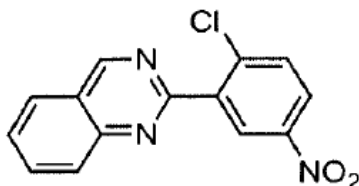
Ejemplo 9



Se calentó una mezcla de 2-(5-nitrofenil)-1,6-naftiridina (23 mg, 0,09 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado

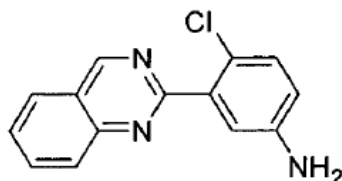
(101 mg, 0,45 mmoles) en etanol (8 ml) a 70°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO₃. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, 10:1) para producir el producto deseado. EM (ESI): Calc. para C₁₄H₁₁N₃: 221, hallado 222(M+H)⁺.

Ejemplo 10



Se cargaron 2-cloroquinazolina (150 mg, 0,91 mmoles), ácido 2-cloro-5-nitrofenilborónico (239 mg, 1,18 mmoles), Pd₂dba₃ (21 mg, 0,023 mmoles), PCY₃ (26 mg, 0,093 mmoles) en un vial de microondas equipado con una barra agitadora. Se tapó el vial con un tapón de teflón y se purgó con argón (mediante una aguja) durante 5 min. Entonces se añadieron 2,0 ml de 1,4-dioxano y 1,0 ml de K₃PO₄ 1,27 M (ac.) mediante una jeringa y se desgasificó adicionalmente la disolución con argón durante 5 min. Entonces se sometió el vial a irradiación de microondas durante 40 min at 100°C. Entonces se concentró la mezcla de reacción, se adsorbió sobre gel de sílice, y se purificó por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente: acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto como un sólido cristalino blanco (38 mg, 15%) junto con 2-cloroquinazolina recuperada (52 mg, 35%). ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,82 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,37 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,14-8,13 (m, 1 H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,88 (ddd, J = 3,4, 4,6, 8,1 Hz, 1H).

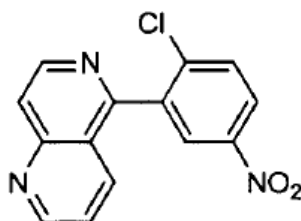
Ejemplo 11



Se añadió 2-cloro-5-nitrobenzaldehído (44 mg, 0,23 mmoles) a una disolución de oxima de 2-aminobenzaldehído-O-fenilo (50 mg, 0,23 mmoles) en tolueno que contenía ZnCl₂ anhidro (0,5 M en tolueno, 0,15 ml) y eminPF₆ (63 mg, 0,25 mmoles) en un recipiente de microondas (2-5 ml), se selló el recipiente y se sometió a irradiación de microondas durante 30 min a 160°C en un sistema de irradiación Biotage, y luego se vertió en NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ hidratado y luego se eliminaron los disolventes, se purificó en columna para obtener un sólido blanco como producto en bruto.

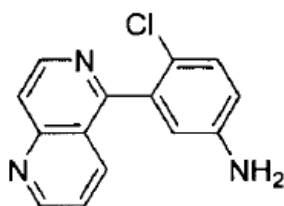
Se calentaron producto intermedio en bruto 2-(2-cloro-5-nitrofenil)quinazolina (90 mg, 0,31 mmoles) y cloruro de estaño (II) deshidratado (355 mg, 1,57 mmoles) en etanol (5 ml) a 70°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO₃. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con DCM. Se extrajo el filtrado con DCM y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida para producir el compuesto deseado (26,6 mg) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,70 (s, 1 H), 8,22-8,20 (m, 1 H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,82-7,78 (m, 1 H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 2,8 hz, 1 H), 6,68 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 5,41 (sa, 2H). EM (ESI): Calc. para C₁₄H₁₀ClN₃: 255, hallado 256 (M+H)⁺.

Ejemplo 12



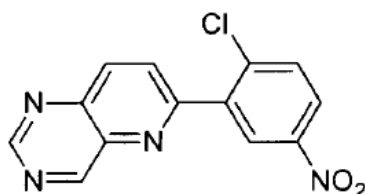
Se cargó una suspensión de 5-bromo-1,6-naftiridina (4,62 g, 22,10 mmoles) y ácido (2-cloro-5-nitrofenil)borónico (11,57 g, 2,6 eq.) en una mezcla de tolueno (172 ml) y etanol (22 ml) con una disolución acuosa de LiOH (2 N, 33 ml, 2,78 g, 3 eq.). Se agitó la mezcla a vacío durante 5 min y se purgó con argón. Bajo una atmósfera de argón, se añadió rápidamente cloruro de bistrifenilcloruro-paladio (II) (1,27 g, al 5% en mmoles) a la mezcla de reacción. Se puso la mezcla resultante en un ciclo de vacío-purga tres veces y se agitó bajo argón en un baño de aceite (90°C). 3,5 horas después los resultados de CCF indicaron una conversión completa de 5-bromo-1,6-naftiridina. Se retiró el baño de aceite y se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (150 ml) para extraer la mezcla. Se lavó la fase orgánica con una cantidad copiosa de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio seguido por salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se cargó el producto en bruto con 30 ml de hexanos enfriados y 1 ml de etil éter. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 36 h. Se separó por decantación la disolución de sobrenadante y se obtuvo el producto deseado como un polvo de color amarillo claro (5,12 g, 81,1%).

Ejemplo 13



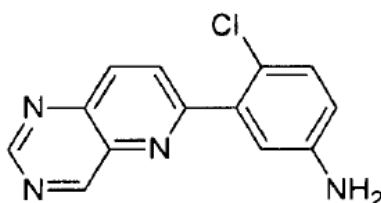
Se calentaron 5-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,6-naftiridina (81 mg, 0,28 mmoles) y cloruro de estaño (II) deshidratado (319 mg, 1,42 mmoles) en etanol (10 ml) a 70°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO₃. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con DCM. Se extrajo el filtrado con DCM y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida para producir el producto deseado (76 mg) como un sólido amarillo. EM (ESI): Calc. para C₁₄H₁₀ClN₃: 255, hallado 256 (M+H)⁺.

Ejemplo 14



Se añadió una disolución de 5-aminopirimidin-4-carbaldehído (100 mg, 0,81 mmoles) y 2'-cloro-5'-nitroacetofenona (162 mg, 0,81 mmoles) en EtOH (5 ml) con agitación a una suspensión de NaOH (6 mg, 0,16 mmoles) en EtOH (1 ml) a temperatura ambiente, y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo en columna (hexanos-EtOAc, desde 1:0 hasta 1:1) para obtener 6-(2-cloro-5-nitrofenil)pirido[3,2-d]pirimidina (200 mg, rendimiento del 85,8%) como un sólido amarillo. EM (ESI): Calc. para C₁₃H₇ClN₄O₂: 286, hallado 287 (M+H)⁺.

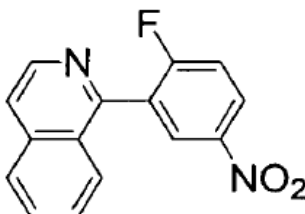
Ejemplo 15



Se calentó una mezcla de 6-(2-cloro-5-nitrofenil)pirido[3,2-d]pirimidina (180 mg, 0,63 mmoles) y cloruro de estaño (II) deshidratado (426 mg, 1,89 mmoles) en etanol (10 ml) at 70°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO₃, se ajustó el pH ~ 9 (si era necesario se añadió disolución de NaOH 1 N adicional para ajustar el pH). Se añadieron 100 ml de DCM y se agitó violentamente hasta que aparecieron dos fases claramente, y entonces, se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con DCM 3 veces. Se extrajo el filtrado con DCM y se lavaron los extractos combinados con

salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida para producir el compuesto 4-cloro-3-(pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)anilina (142 mg, 87,9%) como un sólido marrón. EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_4$: 256, hallado 257 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 16

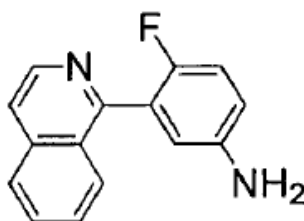


5

Se pusieron ácido (2-fluoro-5-nitrofenil)borónico (535 mg, 2,89 mmoles), 2-cloroisoquinolina (395 mg, 2,41 mmoles), LiOH (203 mg, 4,83 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (139 mg, 0,12 mmoles) en una mezcla de disolventes de tolueno (20 ml) y etanol (2 ml). Se desgasificó la disolución completa y luego se selló el tubo. Se calentó en el microondas a 60°C durante 4,5 h y entonces se eliminaron los disolventes y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)isoquinolina (186 mg, rendimiento del 27,5%) como un sólido amarillo. EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2$: 268, hallado 269 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

Ejemplo 17

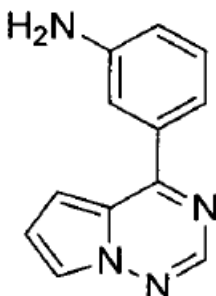


15

Se calentó una mezcla de 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)isoquinolina (180 mg, 0,67 mmoles) y cloruro de estaño (II) deshidratado (455 mg, 2,01 mmoles) en etanol (10 ml) a 70°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO_3 , se ajustó el pH ~ 9 (si era necesario se añadió disolución de NaOH 1 N adicional para ajustar el pH). Se añadieron 100 ml de DCM y se agitó violentamente hasta que aparecieron dos fases claramente, y entonces, se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con DCM 3 veces. Se extrajo el filtrado con DCM y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida para producir 4-fluoro-3-(isoquinolin-1-il)anilina (129 mg, 80,6%) como un sólido marrón. EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2$: 238, hallado 239 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

Ejemplo 18



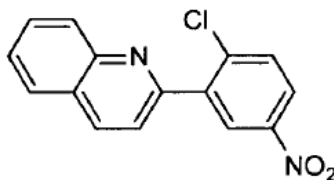
25

Se calentó una mezcla de 4,4-(3-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (100 mg, 0,416 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (395 mg, 2,08 mmoles) en etanol (18 ml) a 70°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO_3 . Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, de 10:1 a) para producir el

30

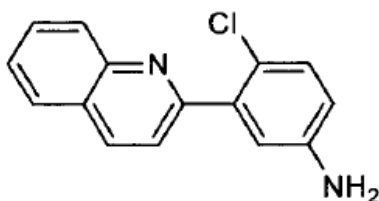
compuesto deseado (85 mg, 98%). EM (ESI): Calc. para $C_{12}H_{10}N_4$: 210, hallado 211 (M+H)⁺.

Ejemplo 19



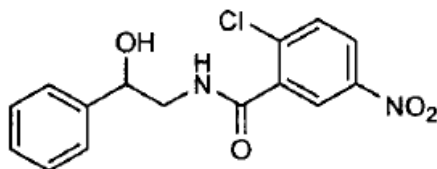
Se sometió a reflujo durante 6 h una mezcla de 2-bromoquinolina (360 mg, 1,73 mmoles), ácido 2-cloro-5-nitrofenilborónico (418 mg, 2,08 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (100 mg, 0,087 mmoles) y disolución de K_2CO_3 2 M (1,73 ml, 3,46 mmoles) en tolueno (20,0 ml) y etanol (1,5 ml). Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, de 10: 1 a 10:5) para producir el compuesto deseado (100 mg, rendimiento del 20%) como un sólido blanco. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,55 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,35 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1 H), 8,11 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,86 (ddd, J = 1,6, 6,8, 8,4 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 1,2, 6,8, 8,4 Hz, 1 H). EM (ESI): Calc. para $C_{15}H_{10}ClN_2O_2$: 285, hallado 285 (M+H)⁺.

Ejemplo 20



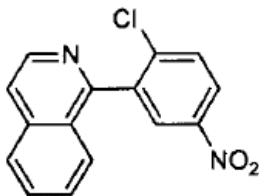
Se calentó una mezcla de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)quinolina (440 mg, 1,55 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (1,57 g, 6,98 mmoles) en etanol (31,0 ml) a 70°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de $NaHCO_3$. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida para producir el compuesto deseado (370 mg, rendimiento del 94%) como un sólido amarillo. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,03 (m, 2H), 7,80 (ddd, J = 1,6, 6,8, 8,4 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,64 (ddd, J = 1,2, 6,8, 8,0 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1 H), 5,42 (s, 2H). EM (ESI): Calc. para $C_{15}H_{12}ClN_2$: 255, hallado 255 (M+H)⁺.

Ejemplo 21



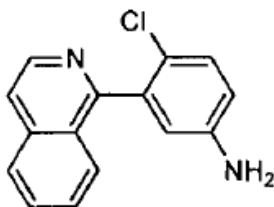
Se añadió una disolución de cloruro de 2-cloro-5-nitrobenzoílo (11,70 g, 53,2 mmoles) en DCM (66,0 ml) gota a gota a una disolución de 2-amino-1-feniletanol (7,30 g, 53,2 mmoles) en DCM (200 ml) que contenía trietilamina (7,40 ml, 53,2 mmoles) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h. Se extinguió la reacción con disolución saturada de $NaHCO_3$ y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Se recrystalizó el residuo en bruto en hexanos/EtOAc para producir el compuesto deseado (15,29 g, rendimiento del 90%) como un sólido blanco. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,46 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,44-7,31 (m, 5H), 6,65 (s a, 1 H), 5,01 (m, 1 H), 3,97 (m, 1 H), 3,56 (m 1 H), 2,68 (d, J = 2,8 Hz, 1 H). EM (ESI): Calc. para $C_{15}H_{13}ClN_2O_4Na$ 343, hallado 343 (M+Na)⁺.

Ejemplo 22



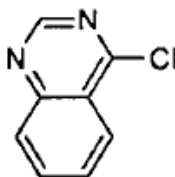
Se sometió a reflujo durante 2 días una mezcla de 2-cloro-N-(2-hidroxi-2-feniletil)-5-nitrobenzamida (3,40 g, 10,60 mmoles) con POCl₃ (11,86 ml, 127,2 mmoles) y P₂O₅ (17,0 g, 119,8 mmoles) en tolueno/xileno (265 ml, 1:1). Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución de NaOH al 10%. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/EtOAc de 95:5 a 90:10) seguido por recristalización en hexano/EtOAc para producir el compuesto XS343 (850 mg, 28%) como cristales amarillos. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,57 (m, 2H). EM (ESI): Calc. para C₁₅H₁₀ClN₂O₂: 285, hallado 285 (M+H)⁺.

Ejemplo 23



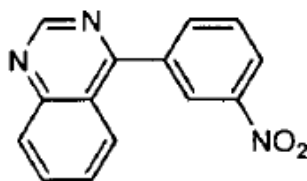
Se calentó una mezcla de 1-(2-cloro-5-nitrofenil)isoquinolina (785 mg, 2,76 mmoles) y cloruro de estaño (II) deshidratado (2,93 g, 12,97 mmoles) en etanol (36,8 ml) a 70°C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO₃. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida para producir el compuesto deseado (650 mg, 92%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,53 (m, 1 H), 7,29 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1 H), 6,76 (m, 2H), 3,76 (s, 2H). EM (ESI): Calc. para C₁₅H₁₂ClN₂: 255, hallado 255 (M+H)⁺.

Ejemplo 24



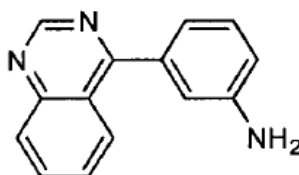
Se sometió a reflujo durante 2 h una mezcla de 4-hidroxiquinazolina (1,20 g, 8,21 mmoles) en SOCl₂ (27,4 ml) que contenía DMF (2 gotas). Se eliminó SOCl₂ a presión reducida y se disolvió el residuo en DCM. Se lavó la disolución con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, respectivamente, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró a presión reducida para producir el compuesto (1,19 g, rendimiento del 88%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,06 (s, 1 H), 8,29 (m, 1 H), 8,09 (m, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H). EM (ESI): Calc. para C₈H₆ClN₂: 165, hallado 165 (M+H)⁺.

Ejemplo 25



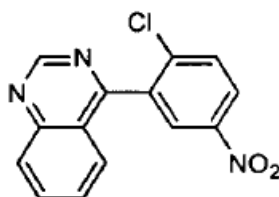
Se sometió a reflujo durante 6 h una mezcla de 4-cloroquinazolina (658 mg, 4,0 mmoles), ácido 3-nitrofenilborónico (935 mg, 5,6 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (231 mg, 0,2 mmoles) y disolución de K₂CO₃ 2M (4,0 ml, 8,0 mmoles) en tolueno (30,0 ml) y etanol (2,0 ml). Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/EtOAc de 10:1 a 1:1) para producir el compuesto deseado (771 mg, rendimiento del 77%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,43 (s, 1 H), 8,69 (m, 1 H), 8,45 (ddd, J = 1,0, 2,4, 8,4 Hz, 1 H), 8,17 (m, 2H), 8,05 (ddd, J = 0,8, 1,2, 2,0 Hz, 1 H), 7,99 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,69 (m, 1 H). EM (ESI): Calc. para C₁₄H₁₀N₃O₂: 252, hallado 252 (M+H)⁺.

Ejemplo 26



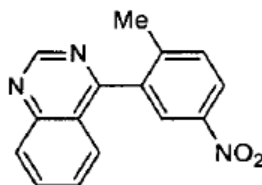
Se calentó una mezcla de 4-(3-nitrofenil)quinazolina (700 mg, 2,79 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (2,83 g, 12,56 mmoles) en etanol (37,2 ml) a 70°C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO₃. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida para producir el compuesto (600 mg, 97%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,36 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,91 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,09 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,88 (ddd, J = 1,2, 2,4, 8,0 Hz, 1 H), 3,85 (s, 2H). EM (ESI): Calc. para C₁₄H₁₂N₃: 222, hallado 222 (M+H)⁺.

Ejemplo 27



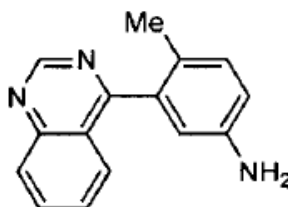
Se sometió a reflujo durante 7 h una mezcla de 4-cloroquinazolina (497 mg, 3,02 mmoles), ácido 3-nitrofenilborónico (852 mg, 4,23 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (175 mg, 0,15 mmoles) y disolución de K₂CO₃ 2 M (3,02 ml, 6,04 mmoles) en tolueno (30,0 ml) y etanol (2,0 ml). Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, de 10:1 a 1:1) para producir el compuesto (125 mg, rendimiento del 14%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,46 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 0,4, 8,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 1 H), 7,68 (m, 1 H). EM (ESI): Calc. para C₁₄H₉ClN₃O₂: 286, hallado 286 (M+H)⁺.

Ejemplo 28



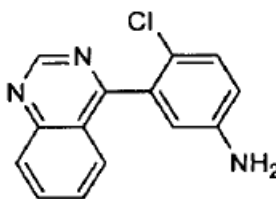
Se sometió a reflujo durante 6 h una mezcla de 4-cloroquinazolina (600 mg, 3,65 mmoles), ácido 2-metil-5-nitrofenilborónico (925 mg, 5,11 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (211 mg, 0,18 mmoles) y disolución de K₂CO₃ 2 M (3,65 ml, 7,30 mmoles) en tolueno (30,0 ml) y etanol (2,0 ml). Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, 10:1) para producir el compuesto deseado (840 mg, rendimiento del 87%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,42 (s, 1 H), 8,36 (ddd, J = 0,4, 2,4, 8,4 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 8,08 (ddd, J = 1,6, 6,8, 8,4 Hz, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,65 (dq, J = 0,8, 8,4 Hz, 1 H), 2,18 (s, 3H). EM (ESI): Calc. para C₁₅H₁₂N₃O₂: 266, hallado 266 (M+H)⁺.

Ejemplo 29



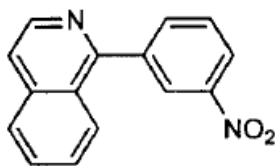
Se calentó una mezcla de 4-(2-metil-5-nitrofenil)quinazolina (770 mg, 2,90 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (2,62 g, 11,60 mmoles) en etanol (38,7 ml) a 70°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO₃. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, de 10:1 a) para producir el compuesto deseado (513 mg, rendimiento del 75%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,34 (s, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 8,02 (ddd, J = 2,4, 5,6, 8,0 Hz, 1 H), 7,69 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,09 (s, 2H), 1,85 (s, 3H). EM (ESI): Calc. para C₁₅H₁₄N₃: 236, hallado 236 (M+H)⁺.

Ejemplo 30



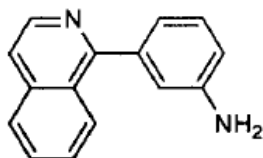
Se calentó una mezcla de 4-(2-cloro-5-nitrofenil)quinazolina (395 mg, 1,38 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (1,40 g, 6,21 mmoles) en etanol (27,6 ml) a 70°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO₃. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida para producir el compuesto (345 mg, 98%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,37 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,04 (ddd, J = 1,6, 6,8, 8,4 Hz, 1 H), 7,73 (ddd, J = 1,2, 6,4, 8,4 Hz, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,51 (s, 2H). EM (ESI): Calc. para C₁₄H₁₁ClN₃: 256, hallado 256 (M+H)⁺.

Ejemplo 31



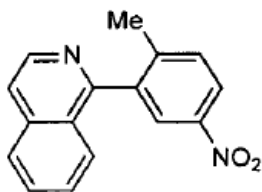
Se sometió a reflujo durante 6 h una mezcla de 1-cloroisoquinolina (1,0 g, 6,11 mmoles), ácido 3-nitrofenilborónico (1,22 g, 7,33 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (353 mg, 0,31 mmoles) y disolución de K₂CO₃ 2 M (6,11 ml, 12,22 mmoles) en tolueno (50,0 ml) y etanol (3,0 ml). Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/EtOAc de 10:1 a 1:1) para producir el compuesto (830 mg, rendimiento del 54%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,65 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 8,47 (t, J=1,8 Hz, 1 H), 8,40 (ddd, J=0,8, 2,4, 8,4 Hz, 1 H), 8,17 (ddd, J=0,8, 1,6, 8,0 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 7,95 (dd, J=0,8, 5,6 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,70 (ddd, J=1,2, 6,8, 8,4 Hz, 1 H). EM (ESI): Calc. para C₁₅H₁₁N₂O₂: 251, hallado 251 (M+H)⁺.

Ejemplo 32



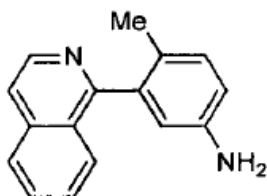
Se calentó una mezcla de 1-(3-nitrofenil)isoquinolina (790 mg, 3,16 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (3,18 g, 14,22 mmoles) en etanol (62,6 ml) a 70°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO₃. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida para producir el compuesto (690 mg, rendimiento del 99%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,53 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J=0,8, 8,4 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,78 (m, 2H), 7,63 (ddd, J=1,2, 6,8, 8,4 Hz, 1 H), 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 6,86 (t, J=1,8 Hz, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 6,71 (ddd, J=0,8, 2,4, 8,0 Hz, 1 H), 5,24 (s, 2H). EM (ESI): Calc. para C₁₅H₁₃N₂: 221, hallado 221 (M+H)⁺.

Ejemplo 33



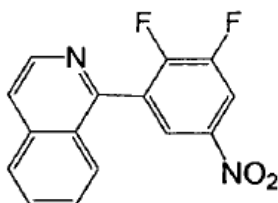
Se sometió a reflujo durante 6 h una mezcla de 1-cloroisoquinolina (750 mg, 4,58 mmoles), ácido 2-metil-5-nitrofenilborónico (995 mg, 5,50 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (265 mg, 0,23 mmoles) y disolución de K₂CO₃ 2 M (4,58 ml, 9,16 mmoles) en tolueno (50,0 ml) y etanol (3,0 ml). Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, de 10:1 a 1:1) para producir el compuesto (1,15 g, rendimiento del 95%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,63 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 8,31 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J=0,8, 6,0 Hz, 1 H), 7,83 (ddd, J=1,2, 6,8, 8,4 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J=0,4, 8,4 Hz, 1 H), 7,63 (ddd, J=1,2, 6,8, 8,4 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J=0,8, 8,4 Hz, 1 H), 2,10 (s, 3H). EM (ESI): Calc. para C₁₆H₁₃N₂O₂: 265, hallado 265 (M+H)⁺.

Ejemplo 34



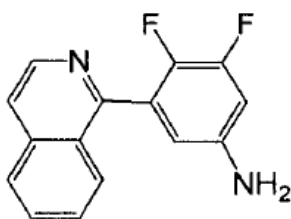
Se calentó una mezcla de 1-(2-metil-5-nitrofenil)isoquinolina (1,14 g, 4,31 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (4,38 g, 19,40 mmoles) en etanol (86,2 ml) a 70°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO₃. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida para producir el compuesto (910 mg, 90%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,76 (ddd, *J* = 2,4, 5,6, 8,0 Hz, 1 H), 7,59 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,63 (dd, *J* = 2,4, 8,0 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2H), 1,77 (s, 3H). EM (ESI): Calc. para C₁₆H₁₅N₂: 235, hallado 235 (M+H)⁺.

Ejemplo 35



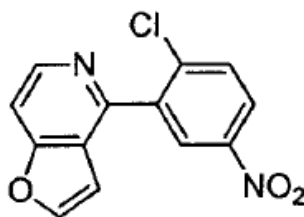
Se agitó una mezcla de 3-cloro isoquinolina (100 mg, 0,64 mmoles), ácido 2,3-difluoro-5-nitrofenilborónico (162 mg, 0,77 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 0,03 mmoles) en tolueno (4,0 ml) y etanol (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 15 min mientras se desgasificaba la disolución mediante argón. Entonces se añadieron disoluciones de LiOH 2 N (0,7 ml) y se irradió con microondas la reacción a 60°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto resultante mediante un sistema ultrarrápido Teledyne-Isco usando hexano/EtOAc, del 0 al 15% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (15 mg, 9%).

Ejemplo 36



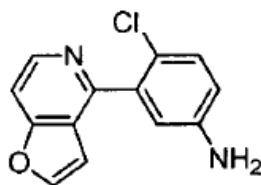
Se calentó una mezcla de 3,4-difluoro-5-(isoquinolin-1-il)anilina (38) (30 mg, 1,56 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (112 mg, 7,02 mmoles) en etanol (4,0 ml) a 70°C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se vertió en hielo-agua seguido por neutralización con disolución saturada de NaHCO₃. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (30 mg, 99%).

Ejemplo 37



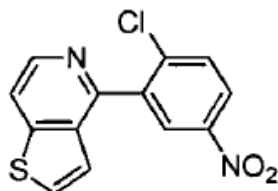
Se añadió fosfato de potasio ac. 1,4 M (2,0 ml) a una disolución de (2-cloro-5-nitrofenil)trifluoroborato de potasio (240 mg, 0,91 mmoles), 4-clorofuro[3,2-c]piridina (100 mg, 0,65 mmoles), fosfato de potasio ac. 1,4 M (2,0 ml) y Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0,13 mmoles) en tolueno (10 ml). Se desgasificó la mezcla con argón y luego se calentó hasta 110°C durante aprox. 15 h. Entonces se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto 4-(2-cloro-5-nitrofenil)furo[3,2-c]piridina (30 mg, 17%) como un sólido cristalino blanco. EM (ESI): Calc. para C₁₃H₇ClN₂O₃: 274, hallado 275 (M+H)⁺.

Ejemplo 38



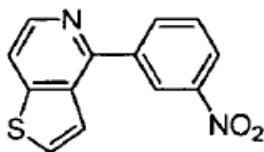
Se calentó una disolución de cloro-5-nitrofenil)furo[3,2-c]piridina (20 mg, 0,07 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (82 mg, 0,36 mmoles) en etanol (25 ml) a 75°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante aprox. 15 h. Entonces se añadió el bicarbonato de sodio ac. saturado (2 ml) y se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto 4-cloro-3-(furo[3,2-c]piridin-4-il)anilina (9,2 mg, 51%) como un residuo amarillo. EM (ESI): Calc. para C₁₃H₉ClN₂O: 244, hallado 245 (M+H)⁺.

Ejemplo 39



Se añadió hidróxido de litio ac. 2,0 M (1,0 ml) a una disolución de ácido (2-cloro-5-nitrofenil)borónico (297 mg, 1,47 mmoles), 4-clorotieno[3,2-c]piridina (125 mg, 0,74 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (85 mg, 0,07 mmoles) en tolueno (12 ml). Se desgasificó la mezcla con argón y luego se calentó hasta 90°C durante aprox. 15 h. Entonces se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto 4-(2-cloro-5-nitrofenil)tieno[3,2-c]piridina (14 mg, 7%) como un sólido blanco. EM (ESI): Calc. para C₁₃H₇ClN₂O₂S: 290, hallado 291 (M+H)⁺.

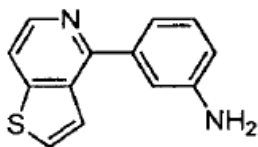
Ejemplo 40



Se agitaron juntos 4-clorotieno[3,2-c]piridina (173 mg, 1,02 mmoles), ácido (3-nitrofenil)borónico (255 mg, 1,53 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (177 mg, 0,15 mmoles), y K₃PO₄ acuoso saturado (2,0 ml) y tolueno (aprox. 10 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo. Entonces se burbujeó gas argón a través de la mezcla de reacción durante aprox. 20 min, y se sumergió la reacción en un baño de aceite precalentado hasta 95°C. Se continuó la desgasificación con argón durante otros 20 min. Se agitó la mezcla de reacción a 95°C durante la noche. El día siguiente, se adsorbió la mezcla de reacción en bruto sobre gel de sílice y se purificó por medio de

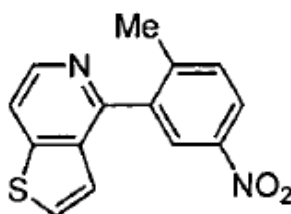
cromatografía sobre sílice (eluyente: gradiente de CH_2Cl_2 /metanol), para proporcionar el producto como un sólido blanco esponjoso (110 mg, 42%). CL-EM (ESI): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 256,0; hallado: 257,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 41



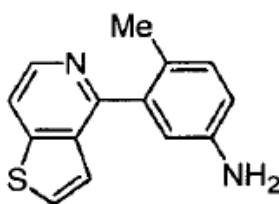
- 5 Se agitaron 4-(3-nitrofenil)tieno[3,2-c]piridina (110 mg, 0,429 mmoles) y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (480 mg, 2,13 mmoles) en etanol (aprox. 20 ml), y se calentaron hasta reflujo durante la noche, bajo una atmósfera de nitrógeno. El día siguiente, se basificó la mezcla con NaHCO_3 acuoso saturado (tal como se sometió a prueba con papel de pH), y luego se concentró y se adsorbió sobre gel de sílice, y luego se purificó por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente: gradiente de CH_2Cl_2 /metanol) para proporcionar el producto como un aceite de color amarillo claro (94 mg, 97%). CL-EM (ESI): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$: 226,1; hallado: 227,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 42



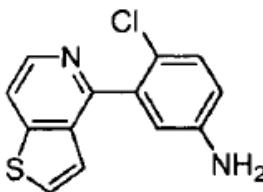
- 15 A una mezcla de 4-clorotieno[3,2-c]piridina (434 mg, 2,65 mmoles), ácido (2-metil-5-nitrofenil)borónico (556 mg, 3,07 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ (296 mg, 0,256 mmoles) en tolueno/etanol 9:1 se le añadió K_2CO_3 ac. 2 M (2,0 ml). Se desgasificó la mezcla con argón y luego se calentó hasta 90°C durante aprox. 15 h. El día siguiente, se concentró la mezcla de reacción y se purificó por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente: gradiente de CH_2Cl_2 /metanol), para proporcionar el producto 4-(2-metil-5-nitrofenil)tieno[3,2-c]piridina como un sólido blanco esponjoso (480 mg, 69%). EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 270, hallado 271 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 43



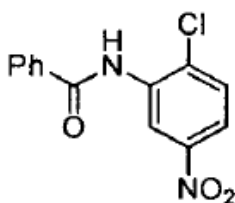
- 20 Se calentó una disolución de 4-(2-metil-5-nitrofenil)tieno[3,2-c]piridina (480 mg, 1,78 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (1,8 mg, 8,0 mmoles) en etanol (50 ml) a 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Entonces se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (aprox. 20 ml) a la mezcla, que luego se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: gradiente de CH_2Cl_2 /metanol) para proporcionar el compuesto 4-metil-3-(tieno[3,2-c]piridin-4-il)anilina como un sólido parduzco que se llevó directamente a la siguiente etapa de síntesis. EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$: 240, hallado 241 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 44



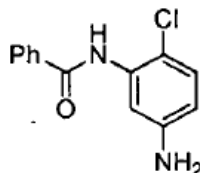
Se calentó una disolución de 4-(2-cloro-5-nitrofenil)tieno[3,2-c]piridina (12 mg, 0,04 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (47 mg, 0,21 mmoles) en etanol (aprox. 10 ml) a 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante aprox. 15 h. Entonces se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto 4-cloro-3-(tieno[3,2-c]piridin-4-il)anilina (13 mg, >100%) como un aceite marrón. EM (ESI): Calc. para $C_{13}H_9ClN_2S$: 260, hallado 261 (M+H)⁺.

Ejemplo 45



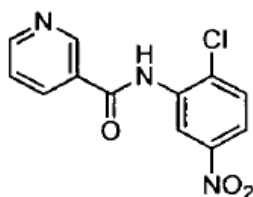
Se agitó una mezcla de 2-cloro-5-nitroanilina (2,5 g, 15 mmoles), cloruro de benzoilo (1,85 ml, 15,9 mmoles) y trietilamina (2,02 ml, 29,0 mmoles) en THF (50 ml) a temperatura ambiente durante aprox. 15 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con disolución ac. de $NaHCO_3$. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cristalización en hexanos/EtOAc para producir el compuesto deseado N-(2-cloro-5-nitrofenil)benzamida (3,14 g, 78%) como un sólido cristalino blanco, fibroso. ¹H-RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,36 (s, 1H), 8,58-8,57 (m, 1H), 8,15-8,01 (m, 3H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 3H); EM (ESI): Calc. para $C_{13}H_9ClN_2O_3$: 276; hallado: 277 (M+H)⁺.

Ejemplo 46



Se agitó una mezcla de N-(2-cloro-5-nitrofenil)benzamida (1,15 g, 4,16 mmoles), y cloruro de estaño (II) dihidratado (3,29 g, 14,60 mmoles) en etanol (100 ml) a 70°C durante 3 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadió DCM y se lavó la mezcla con $NaHCO_3$ ac. y salmuera, respectivamente. Entonces se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para producir el compuesto deseado N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida (0,82 g, 80%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 9,71 (s, 1 H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,4 Hz, 1 h), 6,48-6,45 (m, 1H); EM (ESI): Calc. para $C_{13}H_{11}ClN_2O$: 246; hallado: 247 (M+H)⁺.

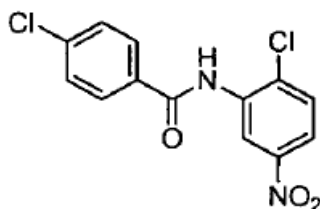
Ejemplo 47



Se agitó una mezcla de 2-cloro-5-nitroanilina (2,55 g, 14,8 mmoles), ácido nicotínico (2,00 g, 16,2 mmoles), HATU (6,19 g, 16,3 mmoles) y DIEA (10,3 ml, 59,2 mmoles) en DMF (10,0 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. Se

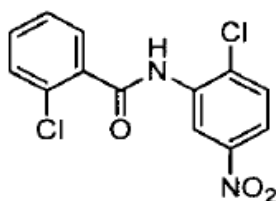
añadió EtOAc y se lavó la mezcla con disolución ac. de NaHCO_3 y salmuera, respectivamente. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , y se concentró a vacío tras lo cual cristalizó el producto deseado N-(2-cloro-5-nitrofenil)nicotinamida (1,61 g, 39%) como un sólido cristalino blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-OMSO}$): δ 10,66 (s, 1H), 9,17-9,16 (m, 1H), 8,81-8,79 (m, 1H), 8,60 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_3$: 277; hallado: 278 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 48



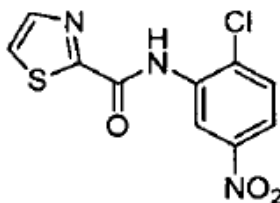
Se agitó una mezcla de 2-cloro-5-nitroanilina (2,50 g, 14,5 mmoles), cloruro de 4-clorobenzoílo (2,04 ml, 15,9 mmoles) y TEA (5,05 ml, 36,3 mmoles) en THF (100 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con disolución ac. de NaHCO_3 y salmuera, respectivamente. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y cristalizó en EtOAc/hexanos. Se recogieron los cristales mediante filtración a presión reducida y se lavaron con EtOAc mínimo. Se concentró el líquido sobrenadante a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir el compuesto deseado adicional 4-cloro-N-(2-cloro-5-nitrofenil)benzamida (668 mg, 15%) como un sólido cristalino blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-OMSO}$): δ 10,47 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 310; hallado: 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 49



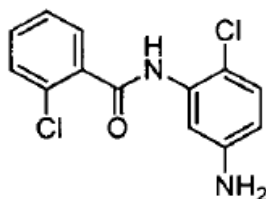
Se agitó una mezcla de 2-cloro-5-nitroanilina (2,50 g, 14,5 mmoles) y cloruro de 2-clorobenzoílo (3,05 ml, 17,4 mmoles) en piridina (10 ml) a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con disolución ac. de NaHCO_3 y salmuera, respectivamente. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y cristalizó en EtOAc/hexanos. Se recogieron los cristales mediante filtración a presión reducida y se lavaron con EtOAc mínimo para producir el compuesto deseado adicional 2-cloro-N-(2-cloro-5-nitrofenil)benzamida (3,31 g, rendimiento del 73%) como un sólido cristalino blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 10,61 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70-7,47 (m, 4H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 310; hallado: 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 50



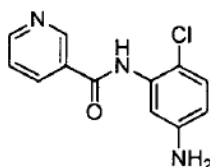
Se agitó una mezcla de ácido tiazol-2-carboxílico (978 mg, 7,57 mmoles), 2-cloro-5-nitroanilina (1,19 g, 6,89 mmoles), HATU (4,45 g, 11,7 mmoles) y DIEA (4,80 ml, 27,6 mmoles) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con NaHCO_3 ac. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y cristalizó en EtOAc/hexanos. Se recogieron los cristales mediante filtración a presión reducida y se lavaron con EtOAc mínimo. Se concentró el líquido sobrenadante a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir el compuesto deseado adicional N-(2-cloro-5-nitrofenil)tiazol-2-carboxamida (912 mg, 47%) como un sólido cristalino blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 10,43 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 283; hallado: 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 51



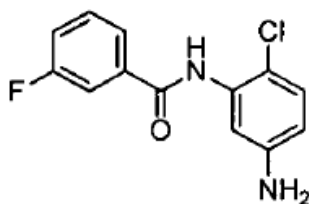
- Se agitó una mezcla de 2-cloro-N-(2-cloro-5-nitrofenil)benzamida (2,08 g, 6,69 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (5,28 g, 23,4 mmoles) en etanol (50 ml) a 70°C durante 17 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadió EtOAc, y se lavó la mezcla con NaHCO₃ ac. y salmuera, respectivamente. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y cristalizó en EtOAc/hexanos. Se recogieron los cristales mediante filtración a presión reducida y se lavaron con EtOAc mínimo. Se concentró el líquido sobrenadante a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir el compuesto deseado adicional N-(5-amino-2-clorofenil)-2-clorobenzamida (1,64 g, rendimiento del 87%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,85 (s, 1 H), 7,57-7,43 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,47-6,44 (m, 1 H), 5,35 (s a, 2H); EM (ESI): Calc. para C₁₃H₁₀Cl₂N₂O: 280; hallado: 281 (M+H)⁺.

Ejemplo 52



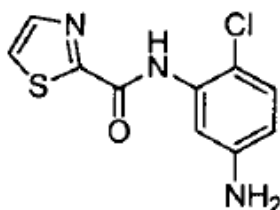
- Se agitó una mezcla de N-(2-cloro-5-nitrofenil)nicotinamida (1,68 g, 6,05 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (4,78 g, 21,2 mmoles) en etanol (70 ml) a 60°C durante 17 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadió DCM y se lavó la mezcla con NaHCO₃ ac. y salmuera, respectivamente. Entonces se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir el compuesto deseado N-(5-amino-2-clorofenil)nicotinamida (760 mg, 51%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,99 (s, 1 H), 9,10 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,77-8,76 (m, 1 H), 8,30-8,27 (m, 1 H), 7,58-7,55 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,50-6,48 (m, 1 H), 5,35 (s a, 2H); EM (ESI): Calc. para C₁₂H₁₀ClN₃O: 247; hallado: 248 (M+H)⁺.

Ejemplo 53



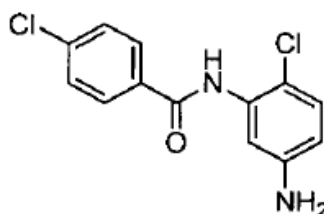
- Se agitó una mezcla de N-(2-cloro-5-nitrofenil)-3-fluorobenzamida (1,52 g, 5,16 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (4,07 g, 18,1 mmoles) en etanol (50 ml) a 70°C durante 19 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadió DCM y se lavó la mezcla con NaOH ac. 2 M y salmuera, respectivamente. Se concentró la fase orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir el compuesto deseado adicional N-(5-amino-2-clorofenil)-3-fluorobenzamida (454 mg, 33%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,86 (s, 1 H), 9,83-7,11 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,50-6,47 (m, 1 H), 5,34 (s a, 2H); EM (ESI): Calc. para C₁₃H₁₀ClFN₂O: 264; hallado: 265 (M+H)⁺.

Ejemplo 54



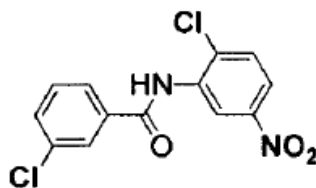
Se agitó una mezcla de N-(2-cloro-5-nitrofenil)tiazol-2-carboxamida (871 mg, 3,07 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (3,11 g, 13,8 mmoles) en etanol (50 ml) a 70°C durante 2 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadió DCM y se lavó la mezcla con NaHCO₃ ac. y salmuera, respectivamente. Se concentró la fase orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir el compuesto deseado N-(5-amino-2-clorofenil)tiazol-2-carboxamida (590 mg, 76%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,83 (s, 1 H), 8,17-8,11 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,44-6,41 (m, 1 H), 5,44 (s a, 2H). EM (ESI): Calc. para C₁₀H₈ClN₃OS: 253; hallado: 254 (M+H)⁺.

Ejemplo 55



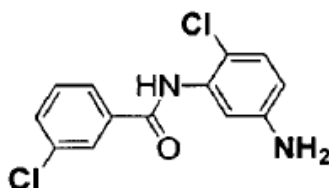
Se agitó una mezcla de 4-cloro-N-(2-cloro-5-nitrofenil)benzamida (650 mg, 2,09 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (1,89 g, 8,38 mmoles) en etanol (50 ml) a 50°C durante 17 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadió DCM y se lavó la mezcla con NaOH ac. 2 M y salmuera, respectivamente. Se concentró la fase orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir el compuesto deseado N-(5-amino-2-clorofenil)-4-clorobenzamida (0,49 g, 83%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,83 (s, 1 H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,49-6,46 (m, 1 H), 5,33 (s a, 2H); EM (ESI): Calc. para C₁₃H₁₁Cl₂N₂O (M+H)⁺: 281; hallado: 281.

Ejemplo 56



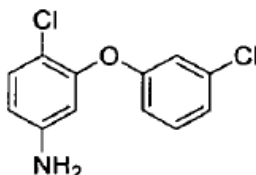
A una disolución de 2-cloro-5-nitroanilina (5,71 g, 33,06 mmoles) en 50 ml de piridina anhidra se le añadió cloruro de m-clorobenzoílo (5,79 g, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. Tras la finalización de la adición, se añadió un trozo de DMAP a la mezcla. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 h y se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se añadió una mezcla de acetato de etilo (150 ml) y etil éter (30 ml) para extraer la mezcla. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto como un polvo de color amarillo pálido (10,4 g, 100%). Tanto la ¹H-RMN como la CCF indicaron que el producto era lo suficientemente puro para las reacciones adicionales. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,50 (s, 1 H), 8,52 (dd, J = 1,6, 2,8 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J = 1,6, 2,8 Hz, 1 H), 8,12 (dd, J = 1,6, 2,8 Hz, 1 H), 8,03 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 1,0, 7,8 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 1,6, 9,0 Hz, 1 H), 7,72-7,58 (m, 2H). ESI-EM: calc. para C₁₃H₉Cl₂N₂O₃ (M+H)⁺: 311; hallado: 311.

Ejemplo 57



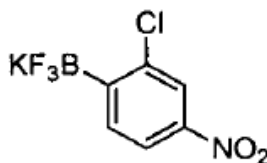
A una suspensión de 3-cloro-N-(2-cloro-5-nitrofenil)benzamida (5,18 g, 16,66 mmoles) en 80 ml de etanol absoluto se le añadió cloruro de estaño (II) hidratado (18,8 g, 5 eq.) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 78°C durante 3,5 h, tras lo cual la CCF indicó la conversión completa del material de partida. Se concentró la mezcla de reacción sobre un rotavapor para eliminar la mayor parte del etanol. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la suspensión resultante y se concentró el filtrado hasta sequedad para proporcionar el producto deseado como un polvo de color grisáceo pálido (4,45 g, 95,0%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,89 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,89 (s, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 6,8, 9,0 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,46 (dd, J = 2,6, 8,6 Hz, 1 H), 5,32 (s, 2H). ESI-EM: calc. para C₁₃H₁₁Cl₂N₂O (M+H)⁺: 281, hallado: 281.

Ejemplo 58



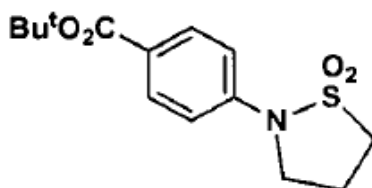
A una mezcla de 1-cloro-3-yodobenceno (5,18 g, 21,72 mmoles) y 5-amino-2-clorofenol (5,33 g, 1,71 equiv.) y ácido 2-picolínico (535 mg, 20% en moles) en 60 ml de DMSO anhidro se le cargaron secuencialmente fosfato de potasio (9,2 g, 2 equiv.) y yoduro de cobre (I) (414 mg, 10% en moles) bajo atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante en un baño de aceite de 89°C durante 24 h, tras lo cual la CCF indicó una conversión completa del material de partida. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se cargó con agua (50 ml) y 150 ml de acetato de etilo. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (80 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración se concentró la fase orgánica a vacío hasta sequedad. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos, 0-40%) para proporcionar el producto deseado como un aceite parduzco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,39 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,11 (dd, J = 1,2, 7,2 Hz, 2H). EM (ESI): Calc. para C₁₂H₁₀Cl₂NO (M+H)⁺: 254, hallado: 254.

Ejemplo 59



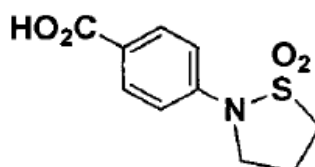
Se agitaron juntos ácido 2-cloro-4-nitrofenilborónico (2,50 g, 12,4 mmoles), hidrogenofluoruro de potasio (2,42 g, 31,0 mmoles), metanol (4,0 ml) y agua (8,0 ml) en un vial de plástico de 50 ml a temperatura ambiente durante 2 h. A lo largo de ese tiempo, la mezcla se convirtió en un gel blanco homogéneo. Entonces se agitaron 20 ml de metanol adicional en la mezcla, y se permitió que la mezcla se asentara, sin agitación, durante 2 h adicionales. Entonces se filtró la mezcla (papel de filtro) y se lavó con metanol. Se llevó el residuo sólido a acetona (aprox. 20 ml), se calentó suavemente y se filtró de nuevo (papel de filtro). Se diluyó el fluido sobrenadante con un volumen igual de dietil éter, y se almacenó en el congelador durante la noche. El día siguiente se recogió el producto como un sólido cristalino blanco (2,52 g, 77%).

Ejemplo 60



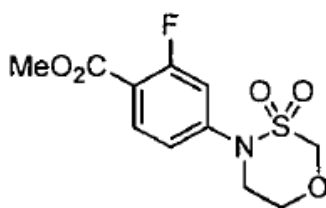
Se agitó una mezcla de 4-aminobenzoato de terc-butilo (3,0 g, 16 mmoles) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonylo (5,3 g, 30 mmoles) en piridina (aprox. 10 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía (eluyente: metanol en diclorometano) para proporcionar el producto intermedio 4-(3-cloropropilsulfonamido)benzoato de terc-butilo como un aceite marrón, que entonces se disolvió en THF seco (150 ml). A esta mezcla se le añadió una disolución 1:1 p/p de hidróxido de sodio en agua (30 ml), y yoduro de tetrabutilamonio (290 mg, 0,79 mmoles), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 h. Entonces se repartió la mezcla entre acetato de etilo y agua (aprox. 100 ml cada), y se concentró la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto 4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)benzoato de terc-butilo (670 mg, 14%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,54 (s, 9H); EM (ESI): Calc. para C₁₄H₁₉NO₄S (M+H)⁺: 298; hallado: 298.

Ejemplo 61



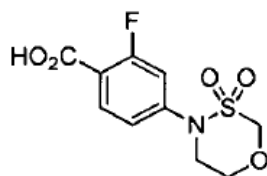
A una mezcla de 4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)benzoato de terc-butilo (670 mg, 2,25 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aprox. 15 h. Entonces se concentró la mezcla, y se purificó adicionalmente el sólido resultante mediante cristalización en etanol y acetato de etilo para proporcionar el producto ácido 4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (393 mg, 72%) como un polvo amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,75 (s a, 1 H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,43 (p, J = 7,6 Hz, 2H); EM (ESI): Calc. para C₁₀H₁₁NO₄S (M+H)⁺: 242; hallado: 242.

Ejemplo 62



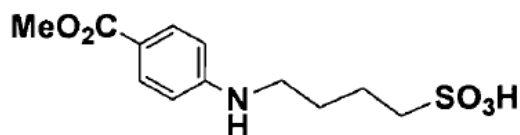
Se desgasificó con argón una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,06 g, 4,56 mmoles), 3,3-dióxido de 1,3,4-oxatiazinano (750 mg, 5,47 mmoles), acetato de paladio (102 mg, 0,45 mmoles), xantphos (396 g, 0,68 mmoles) y carbonato de cesio (2,23 g, 6,84 mmoles) en dioxano (15 ml) y se agitó a 95°C durante 2 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con agua y salmuera, respectivamente. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida tras lo cual precipitó el compuesto deseado. Se añadió EtOAc, y se recogió el precipitado mediante filtración a presión reducida y se lavó con EtOAc adicional. Se concentró el líquido sobrenadante a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para producir el compuesto deseado adicional 4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo (1,15 g, 87%) como un sólido cristalino blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,94-7,90 (m, 1 H), 7,36-7,30 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,08-4,05 (m, 2H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,85 (m, 3H); EM (ESI): Calc. para C₁₁H₁₃FO₅S (M+H)⁺: 290; hallado: 290.

Ejemplo 63



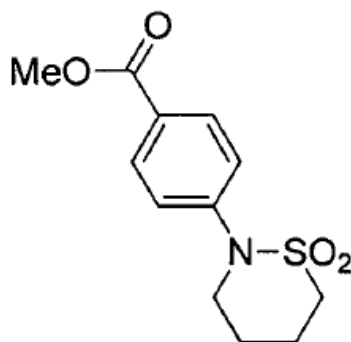
A una mezcla de 4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo (992 mg, 3,43 mmoles) en THF/MeOH 1:1 (40 ml) se le añadió NaOH ac. 2 M (8,5 ml, 17 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se añadió HCl ac. 2 M (30 ml), y se concentró la mezcla a presión reducida tras lo cual se formó un precipitado. Se recogió el precipitado y se lavó con DCM y agua para producir el compuesto deseado ácido 4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)-2-fluorobenzoico (750 mg, 79%) como un sólido cristalino blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 13,27 (s a, 1 H), 7,91-7,87 (m, 1 H), 7,32-7,26 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,07-4,04 (m, 2H), 4,00-3,67 (m, 2H); EM (ESI): Señal débil.

Ejemplo 64



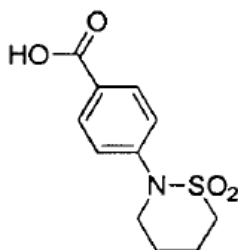
Se calentó una mezcla de 4-aminobenzoato de metilo (7,95 g, 52,6 mmoles) y 2,2-dióxido de 1,2-oxatiano (6,75 g, 49,6 mmoles) a 100-110°C durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se obtuvo el producto deseado como un sólido viscoso naranja. Sin tratamiento final, se usó directamente el producto en bruto para la siguiente etapa tal como se describe en el ejemplo 65. CL-EM (ESI): Calc. para C₁₂H₁₈NO₅S: 288 (M+H)⁺, hallado: 288.

Ejemplo 65



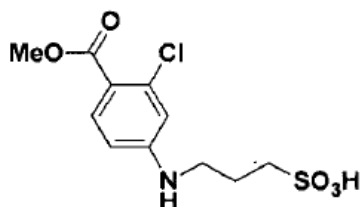
Se cargó gota a gota ácido 4-((4-(metoxicarbonil)fenil)amino)butano-1-sulfónico en bruto (5,0 g, 17,42 mmoles) con POCl₃ (20 ml) y se sometió a reflujo la mezcla durante 6 h. Tras enfriar, se decantó cuidadosamente la mezcla en agua con hielo. Se neutralizó la disolución resultante con NaOH 4N enfriado y se ajustó el pH para que estuviese a alrededor de 8. Se filtró el precipitado de color amarillo tenue, se lavó con una cantidad copiosa de agua fría, se secó al aire para proporcionar el 4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoato de metilo deseado como un sólido amarillo (4,6 g, 97,8%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04-8,01 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (d, J=5,6 Hz, 2H), 3,23-3,19 (m, 2H), 2,35-2,33 (m, 2H), 1,93-1,91 (m, 2H). CL-EM (ESI): Calc. para C₁₂H₁₆NO₄S: 270 (M+H)⁺, hallado: 270.

Ejemplo 66



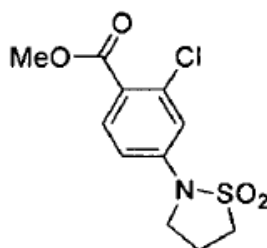
Se suspendió 4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoato de metilo (4,6 g, 17,0 mmoles) en una mezcla de 20 ml de metanol y 10 ml de NaOH 1 N. Se agitó la mezcla a 50°C durante varias horas y se concentró hasta sequedad en un rotavapor. Se cargó el residuo con disolución acuosa de HCl 1 N (25 ml) hasta que el pH de la mezcla alcanzó ~5.
 5 Se agitó lentamente la suspensión en un baño de hielo-agua durante 20 min y se filtró a vacío. Se lavó rápidamente el residuo con agua fría (10 ml x 2) y se secó a vacío para proporcionar el producto deseado (3,75 g, 86%) como un sólido de color amarillo tenue. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,14 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 1,80 (t, J = 4,8 Hz, 2H); CL-EM (ESI): Calc. para C₁₁H₁₄NO₄S (M+H)⁺: 256, hallado: 256.

10 Ejemplo 67



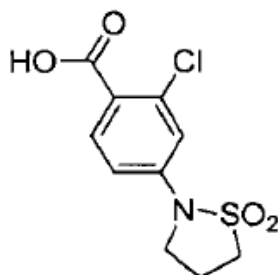
Se calentó una mezcla de 4-aminobenzoato de metilo (5,23 g, 28,2 mmoles) y 2,2-dióxido de 1,2-oxatiano (3,44 g, 28,2 mmoles) a 100-110°C durante 4,5 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se obtuvo el producto deseado como un sólido parduzco. Sin tratamiento final, se usó directamente el producto en bruto para la siguiente etapa tal como se describe en el ejemplo 68. CL-EM (ESI): Calc. para C₁₁H₁₅NO₅SCI: 308 (M+H)⁺, hallado: 308.

Ejemplo 68



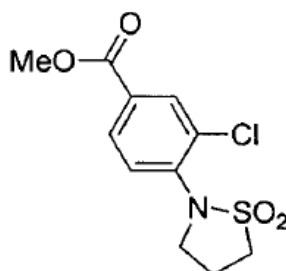
Se cargó gota a gota ácido 3-((3-cloro-4-(metoxycarbonil)fenil)amino)propano-1-sulfónico en bruto obtenido anteriormente con POCl₃ (6 ml) y se sometió a reflujo la mezcla durante 5 h. Tras enfriar, se decantó cuidadosamente la mezcla en agua con hielo. Se neutralizó la disolución resultante con NaOH 4 N enfriado y se ajustó el pH para que estuviese a alrededor de 8. Se añadió acetato de etilo (100 ml) para extraer la mezcla. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la disolución sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por medio cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos, del 0 al 44%) para proporcionar el producto deseado como una espuma amarilla (916 mg, 27,5%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,26-7,20 (m, 3H), 3,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H). EM (ESI): Calc. para C₁₁H₁₃NCIO₄S (M+H)⁺: 290, hallado: 290.

Ejemplo 69



A una disolución de 2-cloro-4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoato de metilo (2,04 g, 7,06 mmoles) en una mezcla de THF (6 ml), MeOH (6 ml) y agua (2 ml) se le cargó hidróxido de litio (1,48 g, 5 equiv.) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 8 h y la CCF indicó la conversión completa del material de partida. Se añadió disolución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH para que estuviese a alrededor de 5. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó adicionalmente sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución para dar el producto deseado como un sólido amarillo (1,7 g, 87,3%). ¹H-RMN (400 MHz, δ (ppm): 7,90 (d, J =8,8 Hz, 1 H), 7,32 (t, J =1,0 Hz, 1 H), 7,22-7,19 (m, 1 H), 3,80 (t, J =7,2 Hz, 2H), 3,58 (t, J =7,4 Hz, 2H), 2,41 (t, J =7,2 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para $C_{10}H_{11}NClO_4S$ (M+H)⁺: 276, hallado: 276.

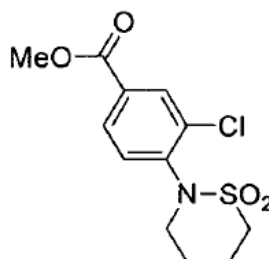
Ejemplo 70



Se calentó una mezcla de 4-amino-3-clorobenzoato de metilo (4,2 g, 22,63 mmoles) y 2,2-dióxido de 1,2-oxatiano (2,76 g, 22,63 mmoles) a 100-110°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se obtuvo el producto deseado como un sólido parduzco. Sin tratamiento final, se usó directamente el producto en bruto para la siguiente etapa.

Se cargó cuidadosamente el aceite viscoso obtenido anteriormente con 10 ml de POCl₃ a temperatura ambiente. Se sometió a reflujo la mezcla durante 6 h y se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió adicionalmente con hielo-agua. Se añadió NaOH 1 N para ajustar el pH de la suspensión para que estuviese a alrededor de 8. Se añadió acetato de etilo (120 ml) para extraer la mezcla. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado seguido por salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró a través de un lecho de algodón y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos, del 0 al 50%) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (4,08 g, 97,1%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (t, J =1,0 Hz, 1 H), 7,97-7,94 (m, 1 H), 7,72 (d, J =8,4 Hz, 1 H), 3,75 (t, J =6,8 Hz, 2H), 2,48 (t, J =6,8 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para $C_{11}H_{13}ClNO_4S$ (M+H)⁺: 290, hallado: 290.

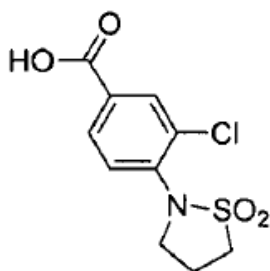
Ejemplo 71



Se calentó una mezcla de 4-amino-3-clorobenzoato de metilo (881 mg, 4,75 mmoles) y 2,2-dióxido de 1,2-oxatiano (646 mg, 1 equiv.) a 100-110°C durante 10 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se obtuvo el producto deseado como un sólido parduzco. Sin tratamiento final, se usó directamente el producto en bruto para la siguiente etapa.

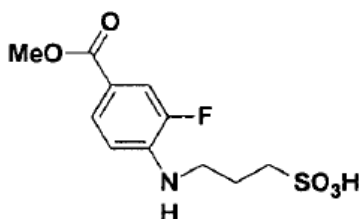
Se cargó cuidadosamente el aceite viscoso obtenido anteriormente con 5 ml de POCl_3 a temperatura ambiente. Se sometió a reflujo la mezcla durante 6 h y se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió adicionalmente con hielo-agua. Se añadió NaOH 1 N para ajustar el pH de la suspensión para que estuviese a alrededor de 8. Se añadió acetato de etilo (60 ml) para extraer la mezcla. Se lavó la fase orgánica con NaHCO_3 acuoso saturado seguido por salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró a través de un lecho de algodón y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos, del 0 al 50%) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (411 mg, 28,5% en dos etapas). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,59 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,19 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,03-1,97 (m, 4H). ESI-EM: calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 304, hallado: 304.

Ejemplo 72



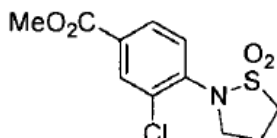
A una disolución de 3-cloro-4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoato de metilo (4,06 g, 14,01 mmoles) en una mezcla de THF (9 ml), MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le cargó con hidróxido de litio (2,94 g, 5 equiv.) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 20 h y la CCF indicó la conversión completa del material de partida. Se añadió disolución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH para que estuviese a alrededor de 5. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó adicionalmente sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución para dar el producto deseado como un sólido amarillo (3,24 g, 83,8%). ^1H -RMN (400 MHz, δ (ppm): 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,74 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H). ESI-EM: calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NClO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 276, hallado: 276.

Ejemplo 73



Se calentó una mezcla de 4-amino-3-fluorobenzoato de metilo (5 g, 40,94 mmoles) y 2,2-dióxido de 1,2-oxatiano (4,76 g, 1 equiv.) a 120°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se obtuvo el producto deseado como un sólido parduzco claro. Sin tratamiento final, se usó directamente el producto en bruto para la siguiente etapa. CL-EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FNO}_5\text{S}$: 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, hallado: 292.

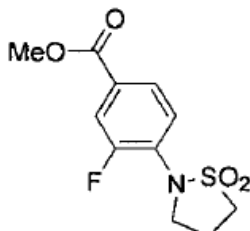
Ejemplo 74



Se calentó una mezcla de 4-amino-3-clorobenzoato de metilo (4,20 g, 22,63 mmoles) y 2,2-dióxido de 1,2-oxatiano (2,76 g, 22,63 mmoles) a 100-110°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se obtuvo el producto deseado como un sólido parduzco. Sin tratamiento final, se usó directamente el producto en bruto para la siguiente etapa. Se cargó cuidadosamente el aceite viscoso obtenido anteriormente con 10 ml de POCl_3 a temperatura ambiente. Se sometió a reflujo la mezcla durante 6 h y se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió adicionalmente con hielo-agua. Se añadió NaOH 1 N para ajustar el pH de la suspensión para que estuviese a alrededor de 8. Se añadió acetato de etilo (120 ml) para extraer la mezcla. Se lavó la fase orgánica con

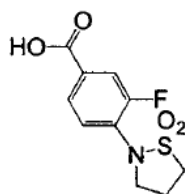
NaHCO₃ acuoso saturado seguido por salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró a través de un lecho de algodón y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos, del 0 al 50%) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (4,08 g, 97,1%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (t, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,97-7,94 (m, 1 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Ejemplo 75



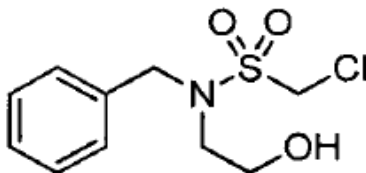
Se cargó gota a gota el ácido 3-((2-fluoro-4-(metoxycarbonyl)fenil)amino)propano-1-sulfónico en bruto obtenido anteriormente con POCl₃ (15 ml) y se sometió a reflujo la mezcla durante 6 h. Tras enfriar, se decantó cuidadosamente la mezcla en agua con hielo. Se neutralizó la disolución resultante con NaOH 4 N enfriado y se ajustó el pH para que estuviese a alrededor de 8. Se añadió acetato de etilo (120 ml) para extraer la mezcla. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la disolución sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se suspendió el residuo en una mezcla de hexanos y etil éter (10: 1) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtró la suspensión y se obtuvo el producto deseado como un polvo parduzco claro (4,2 g, 37,5%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82-7,75 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 1 H), 3,84 (s, 3H), 3,91-3,72 (m, 1 H), 3,47 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H). Calc. para C₁₁H₁₃FNO₄S (M+H)⁺: 274, hallado: 274.

Ejemplo 76



Se cargó una disolución de 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo (3,4 g, 12,44 mmoles) en una mezcla de THF (12 ml), MeOH (12 ml) y agua (4 ml) con hidróxido de litio (2,6 g, 5 equiv.) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 22 h y la CCF indicó la conversión completa del material de partida. Se añadió disolución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH para que estuviese a alrededor de 4. Se añadió acetato de etilo (30 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó adicionalmente sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución para dar el producto deseado como un sólido gris (1,3 g, 40,3%). ¹H-RMN (400 MHz, δ (ppm): 13,20-13,16 (sa, 1H, OH), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 2,49-2,44 (m, 2H). ESI-EM: calc. para C₁₀H₁₁FNO₄S (M+H)⁺: 260, hallado: 260.

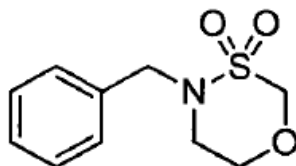
Ejemplo 77



A una disolución de DIEA (11,2 ml, 120 mmoles) y 2-(bencilamino)etanol (5,0 g, 33,00 mmoles) en THF seco (180 ml) enfriada hasta 0°C bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de clorometanosulfonilo (4,9 g, 33,00 mmoles). Entonces se retiró la mezcla del baño frío y se agitó a t.a. durante aprox. 15 h. Entonces se concentró, se repartió entre acetato de etilo y agua, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el producto N-bencil-1-cloro-N-(2-hidroxietil)metanesulfonamida como un aceite amarillo (7,8 g, 89%). ¹H-RMN (400 MHz, d₆-OMSO): δ 7,41-7,30 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,89 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2H), 3,43 (q, J =

5,2 Hz, 2H), 3,23 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H).

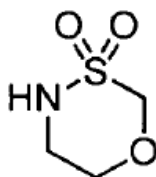
Ejemplo 78



5 A una disolución de 2-(bencilamino)etanol (20,72 g, 137 mmoles) y 47,6 ml de DIEA en 500 ml de THF anhidro a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de cloruro de clorometanosulfonilo (20,38 g, 137 mmoles) en 100 ml de THF. Se completó la adición lenta a lo largo de 2 h y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 21 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se concentró la mezcla en un rotavapor hasta sequedad. Se añadieron 120 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua para repartir. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el extracto y se concentró en un rotavapor y se obtuvo el producto en bruto como un aceite naranja.

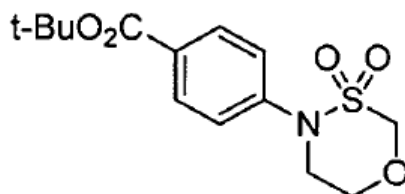
10 Se cargó el compuesto obtenido anteriormente con 400 ml de DMF anhidra y 89 g de carbonato de cesio. Se calentó la mezcla a 80°C durante 24 h y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). Se lavó adicionalmente la fase orgánica con salmuera (80 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el extracto y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. Se secó el residuo en una línea de vacío durante 10 h hasta que se eliminó la DMF atrapada. Al residuo sólido se le añadieron 50 ml de etanol absoluto e instantáneamente precipitó un sólido blanco en la disolución. Se agitó la suspensión durante 30 min y se filtró a vacío para recoger el producto deseado como un polvo blanquecino (14,21 g, 2 etapas, 45,6%). ¹H-RMN (400 MHz) δ (ppm): 7,36-7,32 (m, 5H), 4,82 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,79 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,33 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H).

Ejemplo 79



20 A una disolución de 3,3-dióxido de 4-bencil-1,3,4-oxatiazinano (1,74 g, 7,66 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y etanol absoluto (50 ml) se le añadió 1 ml de ácido acético. Se sometió a vacío la disolución y se purgó con argón durante un minuto y se cargó con hidróxido de paladio (II) al 20% (100 mg). Se agitó la mezcla de reacción en un aparato de hidrogenación bajo presión de hidrógeno de 60 psi durante 21 h, tras lo cual la CCF indicó la conversión completa del material de partida. Se retiró la fuente de hidrógeno y se filtró la mezcla de reacción por medio de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado en un rotavapor hasta sequedad y se obtuvo el producto deseado como un polvo blanco (1,04 g, 100%). ¹H-RMN (400 MHz), δ (ppm): 7,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 4,65 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,65 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,29 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H).

Ejemplo 80

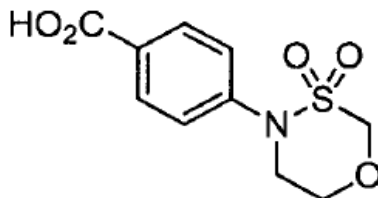


30 Se desgasificó con argón una mezcla de 3,3-dióxido de 1,3,4-oxatiazinano (70 mg, 1,30 mmoles), 4-bromobenzoato de terc-butilo (100 mg, 0,39 mmoles), acetato de paladio (9 mg, 0,04 mmoles), Xantphos (34 mg, 0,06 mmoles) y carbonato de cesio (192 mg, 0,59 mmoles) en dioxano (1,0 ml) en un vial de microondas y se sometió a irradiación de microondas: 100°C durante 2 h. Entonces se repartió la mezcla entre acetato de etilo y agua, y se secó la fase orgánica (sulfato de sodio), se concentró y se purificó por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente: metanol en diclorometano) para proporcionar el producto 4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoato de terc-butilo (121 mg,

35

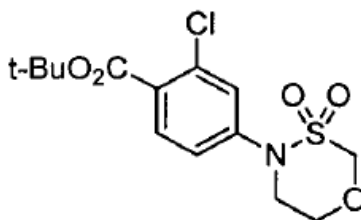
98%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7,93-7,91 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,94-3,92 (m, 2H).

Ejemplo 81



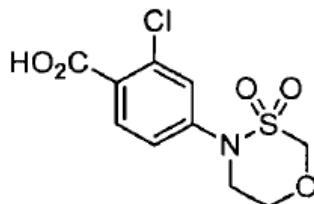
- 5 Se agitó una mezcla de 4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoato de terc-butilo (492 mg, 1,57 mmoles) en el 15% de TFA en diclorometano (aprox. 20 ml) a t.a. durante aprox. 2 h. Entonces se concentró la mezcla y se redisolvió en diclorometano tras lo cual cristalizó el producto y se recogió mediante filtración para obtener ácido 4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (218 mg, 55%) como un sólido cristalino blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 13,07 (s a, 1 H), 7,96 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H).

Ejemplo 82



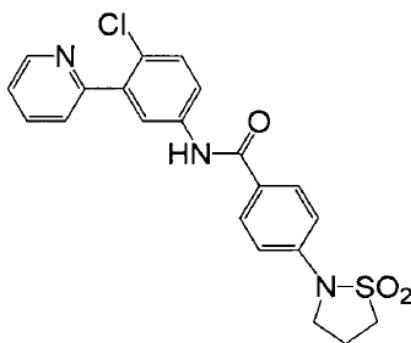
- 15 Se desgasificó con argón una mezcla de 3,3-dióxido de 1,3,4-oxatiazinano (190 mg, 1,39 mmoles), 4-bromo-2-clorobenzoato de terc-butilo (404 mg, 1,39 mmoles), acetato de paladio (31 mg, 0,14 mmoles), Xantphos (121 mg, 0,21 mmoles) y carbonato de cesio (679 mg, 2,08 mmoles) en dioxano (5,0 ml) en un vial de microondas y se sometió a irradiación de microondas: 100°C durante 2 h. Entonces se repartió la mezcla entre acetato de etilo y agua, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente: metanol en diclorometano) para proporcionar el producto 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoato de terc-butilo (367 mg, 76%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7,75 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,39 (dd, $J=2,4, 8,4$ Hz, 1 H), 5,04 (s, 2H), 4,07-4,06 (m, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

Ejemplo 83



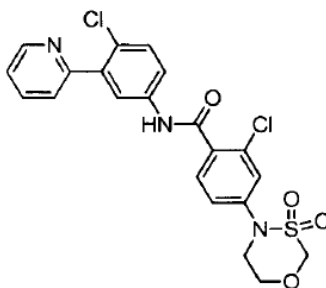
- 25 Se agitó una mezcla de 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoato de terc-butilo (353 mg, 1,01 mmoles) en el 15% de TFA en diclorometano (aprox. 20 ml) a t.a. durante aprox. 2 h. Entonces se concentró la mezcla y se redisolvió en diclorometano tras lo cual cristalizó el producto y se recogió mediante filtración para obtener ácido 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (158 mg, 54%) como un sólido cristalino blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 13,40 (s a, 1 H), 7,86-7,84 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,42-7,39 (m, 1 H), 5,04 (s, 2H), 4,07-4,06 (m, 2H), 3,97-3,96 (m, 2H).

- 30 Ejemplo 84



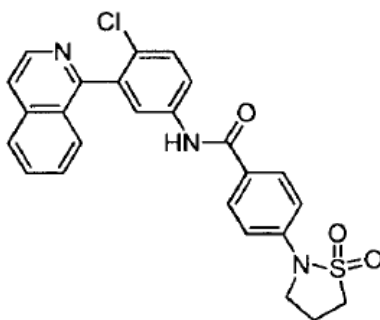
Se cargó una disolución de ácido 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico (56 mg, 0,27 mmoles), DIEA (94 μ l, 2 eq.) y HATU (123 mg, 1,2 eq.) en 1,7 ml de DMF anhidra con una disolución de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (56 mg, 1 eq.) en 0,4 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 2 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se cargó el producto en bruto con 1 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo dos gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto deseado como un polvo amarillo (30 mg, 28,4%). Se concentraron las aguas madre restantes hasta sequedad y se almacenaron en un congelador. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, δ (ppm): 10,51 (dd, J = 2,8, 3,8 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,08-7,55 (m, 11 H), 3,85 (d, J = 6,4 HZ, 2H), 3,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 2,0 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 428, hallado: 428.

Ejemplo 85



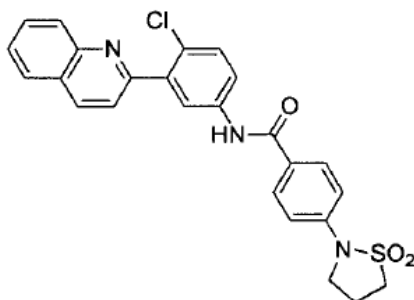
Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (40 mg, 0,14 mmoles), 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (30 mg, 0,12 mmoles), HATU (68 mg, 0,18 mmoles) y DIEA (90 μ l, 0,51 mmoles) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante aprox. 15 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con disolución ac. de NaHCO_3 . Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó con disolución acuosa de HCl 2M. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto deseado 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamida (15 mg, 23%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, δ (ppm): 10,77 (s, 1 H), 8,70-8,68 (m, 1 H), 8,00 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,92-7,90 (m, 1 H), 7,74-7,64 (m, 3H), 7,56-7,41 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 477; hallado: 478 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 86



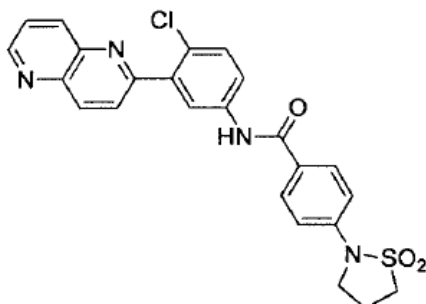
Se preparó este producto según el procedimiento general para la síntesis en paralelo - acoplamientos con amida I con ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (59 mg, 0,25 mmoles). La mezcla de reacción era de color ámbar y homogénea. La purificación por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente: gradiente de CH₂Cl₂/metanol) proporcionó el producto como una resina transparente (6 mg, 6%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,01-7,99 (m, 1 H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,88-7,52 (m, 10H), 7,29-7,27 (m, 1 H), 3,83 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,58 (p, J = 6,8 Hz, 2H); CL-EM (ESI): calculado para C₂₅H₂₀ClN₃O₃S: 477,1; hallado: 478,2 (M+H).

Ejemplo 87



A una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (76 mg, 0,32 mmoles) en tetrahidroturano (2,5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,28 ml, 3,93 mmoles) y se agitó bajo argón durante 24 horas. Se eliminó el disolvente y se añadió tolueno (2 ml), luego se eliminó de nuevo a vacío. Se añadió una disolución de 4-cloro-3-(quinolin-2-il)anilina (50 mg, 0,2 mmoles) en piridina (2 ml) bajo baño de hielo y se agitó durante 10 min. Entonces se permitió que la mezcla se equilibrara hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 30 min, luego se extinguió con NaHCO₃ sat. Se extrajo con acetato de etilo (4 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Al aceite en bruto se le añadió diclorometano (8 ml) y se soncó, entonces se recogió el sólido precipitado mediante filtración para dar el producto deseado (65 mg, 69%) como un sólido beis. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,40 (s, 1 H), 8,47 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 8,12 (m, 1 H), 8,04 (m, 2H), 7,99 (m, 3H), 7,81 (m, 2H), 7,66 (m, 1 H), 7,58 (dd, 1 H, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,28 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,42 (m, 2H). EM (ESI): Calc. para C₂₅H₂₀ClN₃O₃S: 477; hallado: 478 (M+H).

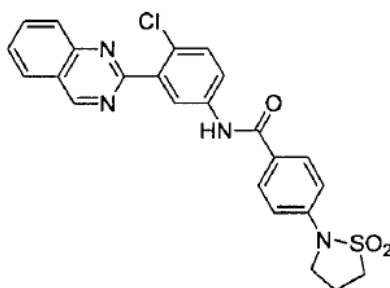
Ejemplo 88



A una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (76 mg, 0,32 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,28 ml, 3,93 mmoles) y se agitó bajo argón durante 24 horas. Se eliminó el

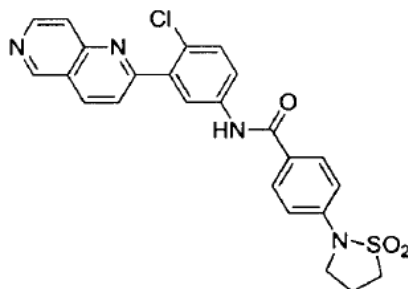
disolvente y se añadió tolueno (2 ml), luego se eliminó de nuevo a vacío. Se añadió una disolución de 4-cloro-3-(1,5-naftiridin-2-il)anilina (50 mg, 0,2 mmoles) en piridina (2 ml) bajo baño de hielo y se agitó durante 10 min. Entonces se permitió que la mezcla se equilibrara hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 30 min, luego se extinguió con NaHCO_3 sat. Se extrajo con acetato de etilo (4 ml) y se lavó con NaHCO_3 sat. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. Al aceite en bruto se le añadió diclorometano (8 ml) y se sonicó, entonces se recogió el sólido precipitado mediante filtración para dar el producto deseado (48 mg, 51%) como un sólido beis. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,37 (s, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,48 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,43 (m, 1H), 8,10 (dd, 1H, $J = 2,4, 0,4$ Hz), 8,01 (dd, 1H, $J = 8,8, 0,8$ Hz), 7,93 (m, 3H), 7,80 (dd, 1H, $J = 4,8, 0,4$ Hz), 7,56 (dd, 1H, $J = 8,8, 0,4$ Hz), 7,23 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,37 (m, 2H). EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 457; hallado: 458 (M+H).

Ejemplo 89



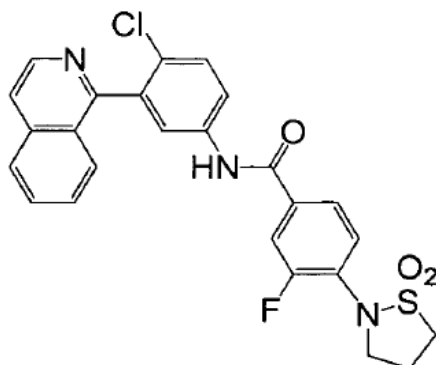
A una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (0,076 g, 0,31 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,28 ml, 3,93 mmoles) y se agitó bajo argón durante 24 horas. Se eliminó el disolvente y se añadió tolueno (2 ml), luego se eliminó de nuevo a vacío. Se añadió una disolución de 4-cloro-3-(quinazolin-2-il)anilina (0,050 g, 0,20 mmoles) en piridina (2 ml) bajo baño de hielo y se agitó durante 10 min. Entonces se permitió que la mezcla se equilibrara hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 30 min, luego se extinguió con NaHCO_3 sat. Se extrajo con acetato de etilo (4 ml) y se lavó con NaHCO_3 sat. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. Al aceite en bruto se le añadió diclorometano (8 ml) y se sonicó, entonces se recogió el sólido precipitado mediante filtración para dar el producto deseado (0,066 g, 70%) como un sólido beis. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,42 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,23 (m, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,99 (m, 3H), 7,82 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,42 (m, 2H). EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 457; hallado: 458 (M+H).

Ejemplo 90



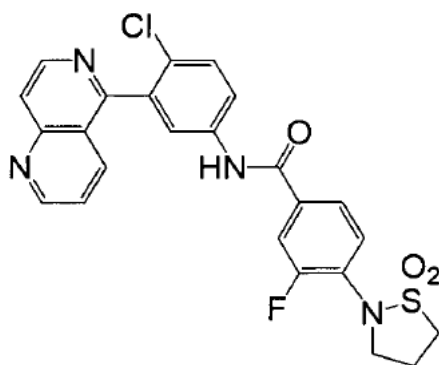
A una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (0,076 g, 0,31 mmoles) en tetrahidrofuranp (2,5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,28 ml, 3,93 mmoles) y se agitó bajo argón durante 24 horas. Se eliminó el disolvente y se añadió tolueno (2 ml), luego se eliminó de nuevo a vacío. Se añadió una disolución de 4-cloro-3-(1,6-naftiridin-2-il)anilina (0,050 g, 0,20 mmoles) en piridina (2 ml) bajo baño de hielo y se agitó durante 10 min. Entonces se permitió que la mezcla se equilibrara hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 30 min, luego se extinguió con NaHCO_3 sat. Se extrajo con acetato de etilo (4 ml) y se lavó con NaHCO_3 sat. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. Al aceite en bruto se le añadió diclorometano (8 ml) y se sonicó, entonces se recogió el sólido precipitado mediante filtración para dar el producto deseado (0,032 g, 34%) como un sólido beis. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,42 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,68 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,14 (dd, 1H, $J = 2,4, 0,8$ Hz), 7,98 (m, 5H), 7,61 (dd, 1H, $J = 8,8, 0,8$ Hz), 7,28 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,42 (m, 2H). EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 458 (M+H); hallado: 458.

Ejemplo 91



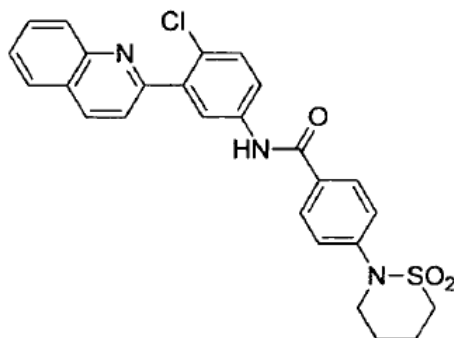
Se cargó una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoico (89 mg, 0,33 mmoles), DIEA (115 μ l, 2 eq.) y HATU (160 mg, 1,2 eq.) en 2,5 ml de DMF anhidra con una disolución de 4-cloro-3-(1,6-naftiridin-5-il)anilina (82 mg, 1 eq.) en 0,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se cargó el producto en bruto con 1 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo dos gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto deseado como un polvo parduzco (38 mg, 23,2%). ^1H -RMN (400 MHz) δ (ppm): 10,51 (dd, J = 2,6, 3,8 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,95-7,58 (m, 10H), 3,85 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 2,0 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$ (M+H): 496, hallado: 496.

Ejemplo 92



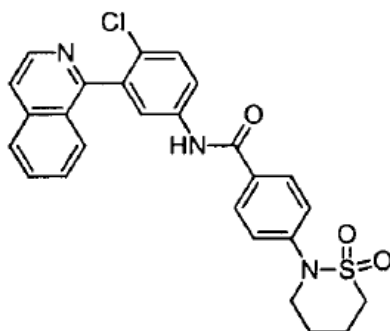
Se cargó una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoico (89 mg, 0,33 mmoles), DIEA (115 μ l, 2 eq.) y HATU (160 mg, 1,2 eq.) en 2,5 ml de DMF anhidra con una disolución de 4-cloro-3-(1,6-naftiridin-5-il)anilina (83 mg, 1 eq.) en 0,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se cargó el producto en bruto con 1 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo dos gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto deseado como un polvo parduzco (42 mg, 25,6%). ^1H -RMN (400 MHz) δ (ppm): 10,53 (s, 1 H), 9,16 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,84 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,02-7,54 (m, 10H), 3,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,49-2,44 (m, 2H). ESI-EM: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClFN}_4\text{O}_3\text{S}$ (M+H): 497, hallado: 497.

Ejemplo 93



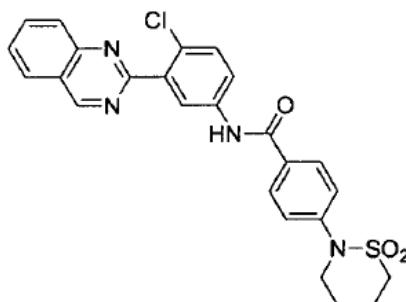
A una disolución de ácido 4-(1,1-dioxo-1,2,3,4-tiazin-2-il)benzoico (0,060 g, 0,31 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,28 ml, 3,93 mmoles) y se agitó bajo argón durante 24 horas. Se eliminó el disolvente y se añadió tolueno (2 ml), luego se eliminó de nuevo a vacío. Se añadió una disolución de 4-cloro-3-(quinolin-2-il)anilina (0,050 g, 0,20 mmoles) en piridina (2 ml) bajo baño de hielo y se agitó durante 10 min. Entonces se permitió que la mezcla se equilibrara hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 30 min, luego se extinguió con NaHCO_3 sat. Se extrajo con acetato de etilo (4 ml) y se lavó con NaHCO_3 sat. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. Al aceite en bruto se le añadió diclorometano (8 ml) y se sonicó, entonces se recogió el sólido precipitado mediante filtración para dar el producto deseado (0,07 g, 73%) como un sólido blanquecino. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,51 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,06 (m, 2H), 7,97 (m, 3H), 7,81 (m, 2H), 7,66 (m, 1 H), 7,59 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,44 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,81 (m, 2H). EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 492; hallado: 493 (M+H).

Ejemplo 94



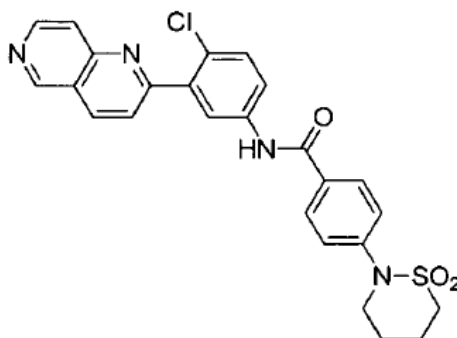
Se preparó este producto según el procedimiento general para la síntesis en paralelo - acoplamientos con amida I con ácido 4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoico (63 mg, 0,25 mmoles). La mezcla de reacción era de color ámbar y homogénea. La purificación por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente: gradiente de CH_2Cl_2 /metanol) proporcionó el producto como una resina transparente (101 mg, aprox. 100%). ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,49 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,00-7,94 (m, 4H), 7,84-7,80 (m, 1 H), 7,67-7,44 (m, 5H), 3,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,34-3,31 (m, 2H, enmascarado), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H); CL-EM (ESI): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 491; hallado: 492 (M+H).

Ejemplo 95



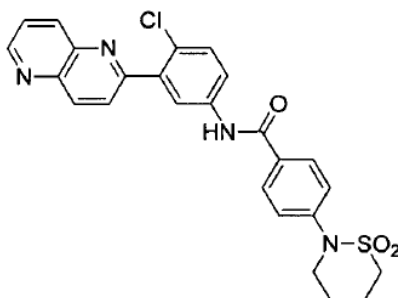
A una disolución de ácido 4-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazin-2-il)benzoico (0,06 g, 0,31 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,28 ml, 3,93 mmoles) y se agitó bajo argón durante 24 horas. Se eliminó el disolvente y se añadió tolueno (2 ml), luego se eliminó de nuevo a vacío. Se añadió una disolución de 4-cloro-3-(quinazolin-2-il)anilina (0,05 g, 0,2 mmoles) en piridina (2 ml) a 0°C y se agitó durante 10 min. Entonces se permitió que la mezcla se equilibrara hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 30 min, luego se extinguió con NaHCO₃ sat. Se extrajo con acetato de etilo (4 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Al aceite en bruto se le añadió diclorometano (8 ml) y se sonicó, entonces se recogió el sólido precipitado mediante filtración para dar el producto deseado (89 mg, 92%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,52 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 8,30 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,23 (dd, 1 H, J = 8,4, 0,8 Hz), 8,08 (m, 2H), 7,96 (m, 3H), 7,82 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,44 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,81 (m, 2H). EM (ESI): Calc. para C₂₅H₂₃ClN₄O₃S: 493; hallado: 494 (M+H).

Ejemplo 96



A una disolución de ácido 4-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazin-2-il)benzoico (0,060 g, 0,31 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,28 ml, 3,93 mmoles) y se agitó bajo argón durante 24 h. Se eliminó el disolvente y se añadió tolueno (2 ml), luego se eliminó de nuevo a vacío. Se añadió una disolución de 4-cloro-3-(1,6-naftiridin-2-il)anilina (0,050 g, 0,2 mmoles) en piridina (2 ml) bajo baño de hielo y se agitó durante 10 min. Entonces se permitió que la mezcla se equilibrara hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 30 min. Se extrajo con acetato de etilo (4 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Al aceite en bruto se le añadió diclorometano (8 ml) y se sonicó, entonces se recogió el sólido precipitado mediante filtración para dar el producto deseado (0,046 g, 48%) como un sólido beis. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,53 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H, J = 6,4 Hz), 8,68 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,15 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,98 (m, 5H), 7,62 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,44 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 3,73 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,81 (m, 2H). EM (ESI): Calc. para C₂₅H₂₃ClN₄O₃S: 493; hallado: 494 (M+H).

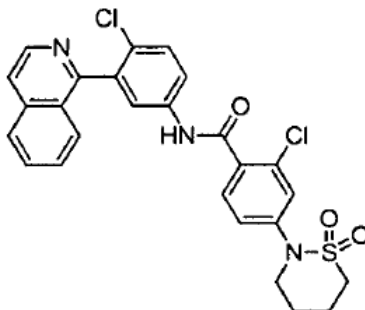
Ejemplo 97



A una disolución de ácido 4-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazin-2-il)benzoico (0,060 g, 0,31 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,28 ml, 3,93 mmoles) y se agitó bajo argón durante 24 h. Se eliminó el disolvente y se añadió tolueno (2 ml), luego se eliminó de nuevo a vacío. Se añadió una disolución de 4-cloro-3-(1,5-naftiridin-2-il)anilina (0,050 g, 0,20 mmoles) en piridina (2 ml) bajo baño de hielo y se agitó durante 10 min. Entonces se permitió que la mezcla se equilibrara hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 30 min. Se extrajo con acetato de etilo (4 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Al aceite en bruto se le añadió diclorometano (8 ml) y se sonicó, entonces se recogió el sólido precipitado mediante filtración para dar el producto deseado (0,058 g, 59%) como un sólido beis. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,52 (s, 1 H), 9,05 (m, 1 H), 8,53 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,48 (m, 1 H), 8,16 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 8,05 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,97 (m, 3H), 7,84 (dd, 1H, J = 8,8, 4,4 Hz), 7,61 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,44 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,81 (m, 2H). EM (ESI): Calc. para C₂₅H₂₃ClN₄O₃S: 493; hallado: 494

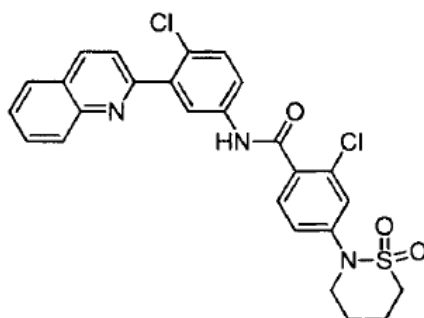
(M+H).

Ejemplo 98



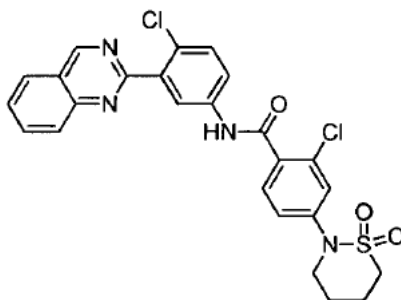
Se preparó este producto según el procedimiento general para la síntesis en paralelo - acoplamientos con amida I con ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoico (71 mg, 0,25 mmoles). La mezcla de reacción era de color ámbar y homogénea. La purificación por medio de cromatografía sobre sílice proporcionó el producto como un sólido vítreo, transparente (132 mg, >100%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 10,83 (s, 1 H), 8,61 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,95-7,80 (m, 5H), 7,67-7,56 (m, 4H), 7,49-7,35 (m, 3H), 3,83-3,71 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H). CL-EM (ESI): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 525; hallado: 527 (M+H).

10 Ejemplo 99



Se preparó este producto según el procedimiento general para la síntesis en paralelo - acoplamientos con amida II con ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoico (49 mg, 0,17 mmoles) y 4-cloro-3-(quinolin-2-il)anilina (50 mg, 0,20 mmoles). La mezcla de reacción era de color marrón y heterogénea. Tras el primer día de agitación a t.a. se observó una conversión de aproximadamente el 90% mediante CL-EM. La purificación por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente: gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$) para producir el producto como una resina transparente (17 mg, 19%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 10,81 (s, 1 H), 8,47 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,83-7,77 (m 2H), 7,83-7,59 (m, 6H), 7,48-7,38 (m, 2H), 3,71 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,34 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,16-2,13 (m 2H), 1,82-1,80 (m, 2H); CL-EM (ESI): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 525,1; hallado: 526,1 (M+H).

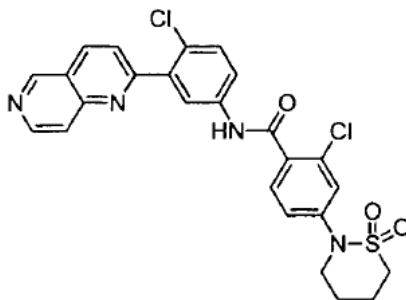
20 Ejemplo 100



Se preparó este producto según el procedimiento general para la síntesis en paralelo - acoplamientos con amida II con ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoico (49 mg, 0,17 mmoles) y 4-cloro-3-(quinazolin-2-il)anilina (51 mg, 0,20 mmoles). La mezcla de reacción era de color marrón y heterogénea. Tras el primer día de agitación a

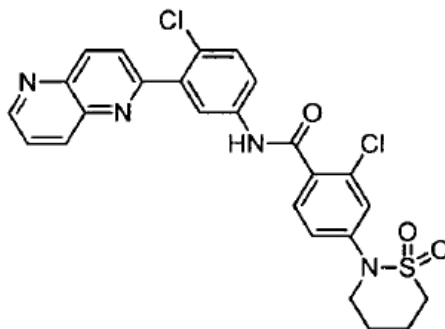
t.a. se observó una conversión de aproximadamente el 85% mediante CL-EM. La purificación por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente: gradiente de CH_2Cl_2 /metanol) produjo el producto como un aceite, resina amarilla (17 mg, 19%); ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,84 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 8,28-8,09 (m, 2H), 8,10-8,09 (m, 2H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,66-7,40 (m, 4H), 3,73 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H); CL-EM (ESI): calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 526,1; hallado: 527,1 (M+H).

Ejemplo 101



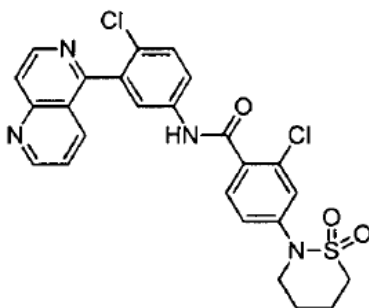
Se preparó este producto según el procedimiento general para la síntesis en paralelo -acoplamientos con cloruro de ácido I con una disolución madre de cloruro de ácido preparada usando ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoico (200 mg, 0,69 mmoles) y cloruro de tionilo (1,01 ml; 0,14 mmoles). Se añadió una porción de la suspensión de cloruro de ácido (2,0 ml de una suspensión de 8,5 ml; aprox. 0,16 mmoles cloruro de ácido por porción) a 4-cloro-3-(1,6-naftiridin-2-il)anilina (26 mg, 0,10 mmoles), y después de 1 h se extrajo la reacción y se concentró tal como se describe en el procedimiento general. Se purificó adicionalmente la mezcla mediante cromatografía (eluyente: gradiente de CH_2Cl_2 /metanol) y entonces cristalizó el producto en diclorometano frío como un sólido amarillo (19 mg, 35%). ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,86 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 8,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 8,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,99-7,83 (m, 3H), 7,65-7,40 (m, 4H), 3,70 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,35 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H); CL-EM (ESI): calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 526,1; hallado: 527,1 (M+H).

Ejemplo 102



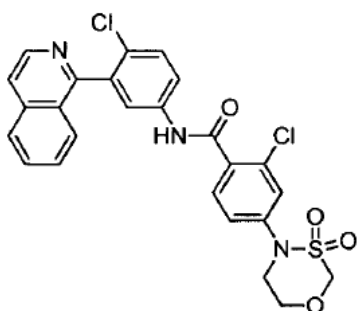
Se preparó este producto según el procedimiento general para la síntesis en paralelo -acoplamientos con cloruro de ácido I con una disolución madre de cloruro de ácido preparada usando ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoico (200 mg, 0,69 mmoles) y cloruro de tionilo (1,01 ml; 0,14 mmoles). Se añadió una porción de la suspensión de cloruro de ácido (2,0 ml de una suspensión de 8,5 ml; aprox. 0,16 mmoles cloruro de ácido por porción) a 4-cloro-3-(1,5-naftiridin-2-il)anilina (24 mg, 0,09 mmoles), y después de 1 h se extrajo la reacción y se concentró tal como se describe en el procedimiento general. Se purificó adicionalmente la mezcla mediante cromatografía (eluyente: gradiente de CH_2Cl_2 /metanol) proporcionando el producto como un residuo amarillo (31 mg, 62%). ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,85 (s, 1 H), 9,07 (dd, $J = 1,6, 4,0$ Hz, 1 H), 8,56-8,49 (m, 2H), 8,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,87-7,40 (m, 6H), 3,73 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,36 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H); CL-EM (ESI): calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 526,1; hallado: 527,1 (M+H).

Ejemplo 103



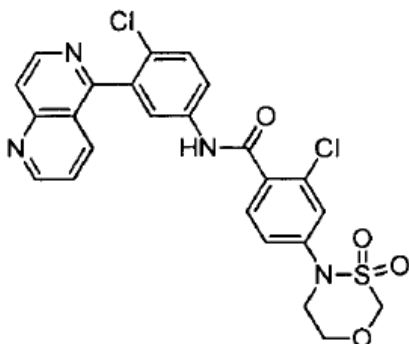
Se preparó este producto según el procedimiento general para la síntesis en paralelo - acoplamientos con cloruro de ácido I con una disolución madre de cloruro de ácido preparada usando ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoico (200 mg, 0,690 mmoles) y cloruro de tionilo (1,01 ml; 0,14 mmoles). Se añadió una porción de la suspensión de cloruro de ácido (2,0 ml de una suspensión de 8,5 ml; aprox. 0,16 mmoles cloruro de ácido por porción) a 4-cloro-3-(1,6-naftiridin-5-il)anilina (26 mg, 0,10 mmoles), y después de 1 h se extrajo la reacción y se concentró tal como se describe en el procedimiento general. Se purificó adicionalmente la mezcla mediante cromatografía (eluyente: gradiente de CH₂Cl₂/metanol) proporcionando el producto como un sólido amarillo (38 mg, 71%). ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,86 (s, 1 H), 9,18-9,17 (m, 1 H), 8,85 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,03-7,85 (m, 4H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42-7,39 (m, 1 H), 3,72 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,19-2,13 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H). CL-EM (ESI): calculado para C₂₅H₂₀Cl₂N₄O₃S: 526,1; hallado: 527,1 (M+H).

Ejemplo 104



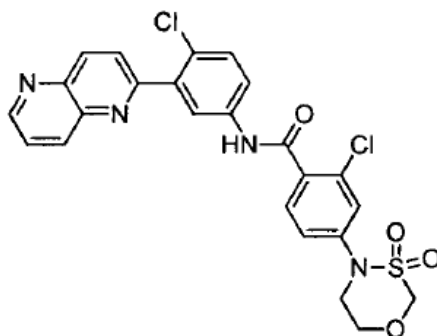
Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (64 mg, 0,22 mmoles), 4-cloro-3-(isoquinolin-1-il)anilina (47 mg, 0,18 mmoles), HATU (103 mg, 0,27 mmoles) y DIEA (130 μl, 1,36 mmoles) en DMF (aprox. 3 ml) a t.a. durante aprox. 15 h. Entonces se repartió la mezcla entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio ac. sat., y se recogió la fase orgánica y se secó (sulfato de sodio) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: metanol en diclorometano), y se purificó adicionalmente mediante cristalización en hexanos/diclorometano 1:1 para proporcionar el producto 2-cloro-N-(4-cloro-3-(isoquinolin-1-il)fenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamida (8,1 mg, rendimiento: 9%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,84 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,87-7,80 (m, 3H), 7,68-7,57 (m, 4H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,45-7,42 (m, 1 H), 5,03 (s, 2H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,94-3,92 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para C₂₅H₁₉Cl₂N₃O₄S: 527; hallado: 528 (M+H).

Ejemplo 105



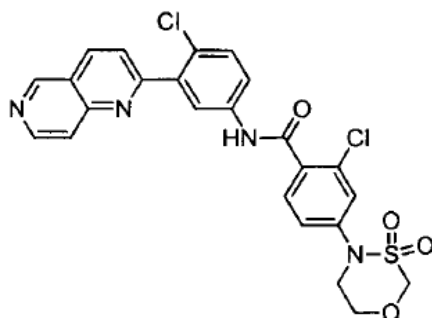
Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (34 mg, 0,12 mmoles), 4-cloro-3-(1,6-naftiridin-5-il)anilina (25 mg, 0,10 mmoles), HATU (55 mg, 0,14 mmoles) y DIEA (70 μ l, 0,40 mmoles) en DMF (aprox. 3 ml) a t.a. durante aprox. 15 h. Entonces se repartió la mezcla entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio ac. sat., tras lo cual cristalizó el producto en 2-cloro-N-(4-cloro-3-(1,6-naftiridin-5-il)fenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamida (7,5 mg, rendimiento: 15%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,91 (s, 1 H), 9,18-9,17 (m, 1 H), 8,85 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,88-7,85 (m, 1 H), 7,70-7,66 (m, 3H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,45-7,42 (m, 1 H), 5,04 (s, 2H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,95-3,92 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 528; hallado: 529 (M+H).

Ejemplo 106



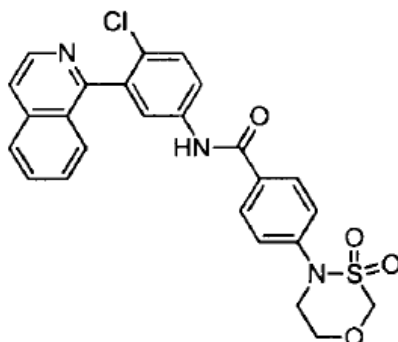
Se agió una mezcla de ácido 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (40 mg, 0,14 mmoles), 4-cloro-3-(1,5-naftiridin-2-il)anilina (32 mg, 0,13 mmoles), HATU (71 mg, 0,19 mmoles) y DIEA (87 μ l, 0,50 mmoles) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante aprox. 15 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con disolución ac. de NaHCO_3 y HCl ac. 2 M, respectivamente. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para producir el compuesto deseado 2-cloro-N-(4-cloro-3-(1,5-naftiridin-2-il)fenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamida (20 mg, 30%) como un sólido naranja. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,80 (s, 1 H), 9,02-9,01 (m, 1 H), 8,50-8,45 (m, 2H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,39-7,37 (m, 1 H), 4,97 (s, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 528; hallado: 529 (M+H).

Ejemplo 107



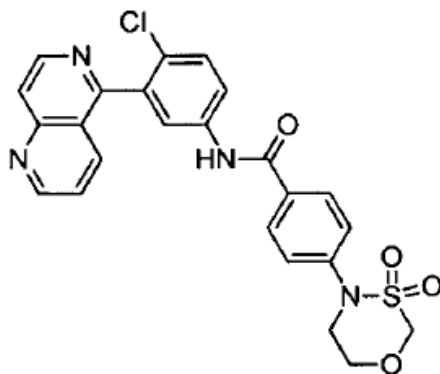
Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (40 mg, 0,14 mmoles), 4-cloro-3-(1,6-naftiridin-2-il)anilina (32 mg, 0,13 mmoles), HATU (71 mg, 0,19 mmoles) y DIEA (87 μ l, 0,50 mmoles) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante aprox. 15 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con disolución ac. de NaHCO_3 y disolución acuosa de HCl 2 M, respectivamente. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para producir el compuesto deseado 2-cloro-N-(4-cloro-3-(1,6-naftiridin-2-il)fenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamida (20 mg, 31%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,87 (s, 1 H), 9,49 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,80 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,72-8,69 (m, 1 H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,86-7,83 (m, 1 H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,46-7,43 (m, 1 H), 5,04 (s, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 528; hallado: 529 (M+H).

Ejemplo 108



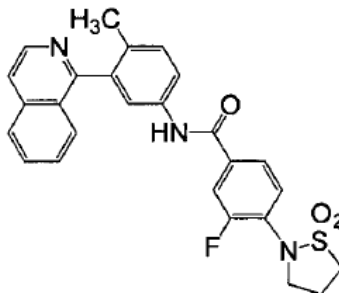
Se agitó una mezcla de ácido 4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (51 mg, 0,20 mmoles), 4-cloro-3-(isoquinolin-1-il)anilina (50 mg, 0,20 mmoles), HATU (114 mg, 0,30 mmoles) y DIEA (140 μ l, 0,80 mmoles) en DMF (2,0 ml) a t.a. durante aprox. 15 h. Entonces se repartió la mezcla entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio ac. sat., se separó la fase orgánica y se enfrió, tras lo cual cristalizó el producto para dar N-(4-cloro-3-(isoquinolin-1-il)fenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamida (38,7 mg, 39%) como un sólido blanquecino. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,54 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,00-7,94 (m, 5H), 7,84-7,80 (m, 1 H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 493; hallado: 494 (M+H).

10 Ejemplo 109



Se agitó una mezcla de ácido 4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (31 mg, 0,12 mmoles), 4-cloro-3-(1,6-naftiridin-5-il)anilina (26 mg, 0,10 mmoles), HATU (57 mg, 0,15 mmoles) y DIEA (70 μ l, 0,40 mmoles) en DMF (2,0 ml) a t.a. durante aprox. 15 h. Entonces se repartió la mezcla entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio ac. sat., se separó la fase orgánica y se enfrió, tras lo cual cristalizó el producto para dar N-(4-cloro-3-(1,6-naftiridin-5-il)fenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamida (33,3 mg, 34%) como un sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,57 (s, 1 H), 9,19-9,17 (m, 1 H), 8,86 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,04-7,97 (m, 6H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 494; hallado: 495 (M+H).

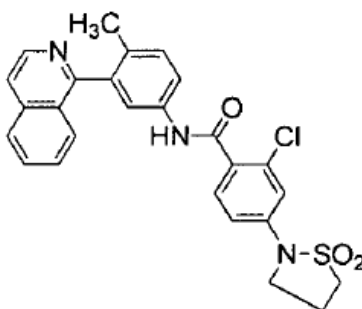
20 Ejemplo 110



Se cargó una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoico (62 mg, 0,23 mmoles), DIEA (80 μ l, 2 eq.) y HATU (105 mg, 1,2 eq.) en 2,5 ml de DMF anhidra con una disolución de 3-(isoquinolin-1-il)-4-metilanilina (54 mg, 1 eq.) en 0,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura

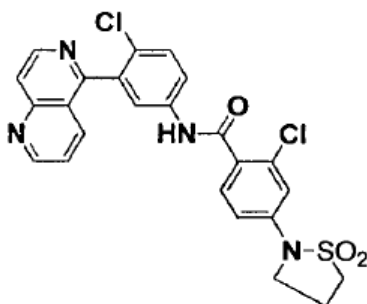
ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se cargó el producto en bruto con 1 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo dos gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto deseado como un polvo amarillo (65 mg, 68%). ¹H-RMN (400 MHz, δ (ppm): 10,31 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,93-7,54 (m, 10H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,44 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 1,94 (s, 3H). ESI-EM: calc. para C₂₆H₂₃FN₃O₃S (M+H): 476, hallado: 476.

Ejemplo 111



Se cargó una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoico (60 mg, 0,22 mmoles), DIEA (80 μ l, 2 eq.) y HATU (100 mg, 1,2 eq.) en 2,5 ml de DMF anhidra con una disolución de 3-(isoquinolin-1-il)-4-metilanilina (52 mg, 1 eq.) en 0,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se cargó el producto en bruto con 1 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo dos gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto deseado como un polvo amarillo (70 mg, 64,8%). ¹H-RMN (400 MHz, δ (ppm): 10,47 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,88-7,34 (m, 8H), 7,26-7,22 (m, 3H), 3,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para C₂₆H₂₃ClN₃O₃S (M+H): 492, hallado: 492.

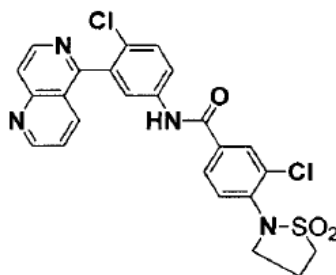
Ejemplo 112



Se cargó una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoico (592 mg, 2,15 mmoles), DIEA (748 μ l, 2 eq.) y HATU (981 mg, 1,2 eq.) en 10 ml de DMF anhidra con 4-cloro-3-(1,6-naftiridin-5-il)anilina (549 mg, 1 eq.) en porciones a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 36 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (60 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 20 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se secó el producto en bruto en líneas de vacío durante 20 h y se cargó con 5 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo unas cuantas gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias

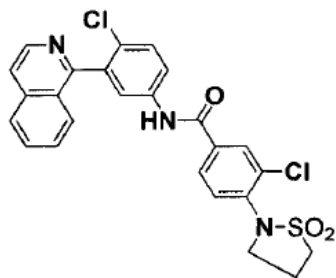
horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto deseado como un polvo amarillo (687 mg, 62,4%). Se concentraron hasta sequedad las aguas madre que contenían el producto deseado y se almacenaron a -5°C. ¹H-RMN (400 MHz,) δ (ppm): 10,77 (s, 1 H), 9,16 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,84 (dd, *J* = 1,4, 6,2 Hz, 1 H), 8,02-7,23 (m, 9H), 3,79 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,41 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); ESI-EM: calc. para C₂₄H₁₉Cl₂N₄O₃S (M+H): 513, hallado: 513.

Ejemplo 113



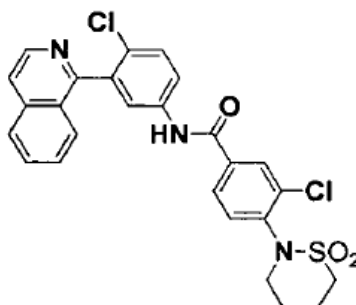
Se cargó una disolución de ácido 3-cloro-4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (94 mg, 0,34 mmoles), DIEA (118 ul, 2 eq.) y HATU (129 mg, 1,2 eq.) en 4 ml de DMF anhidra con 4-cloro-3-(1,6-naftiridin-5-il)anilina (87 mg, 1 eq.) en porciones a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (60 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 20 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se secó el producto en bruto en líneas de vacío durante 20 h y se cargó con 5 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo unas cuantas gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto deseado como un polvo blanquecino (48 mg, 27,6%). Se concentraron hasta sequedad las aguas madre que contenían el producto deseado y se almacenaron a -5°C. ¹H-RMN (400 MHz,) δ (ppm): 10,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 9,16 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 8,84 (t, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 8,13-7,96 (m, 6H), 7,68-7,66 (m, 3H), 3,77-3,74 (m, 2H), 3,43 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 2,48 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H); ESI-EM: calc. para C₂₄H₁₉Cl₂N₄O₃S (M+H): 513, hallado: 513.

Ejemplo 114



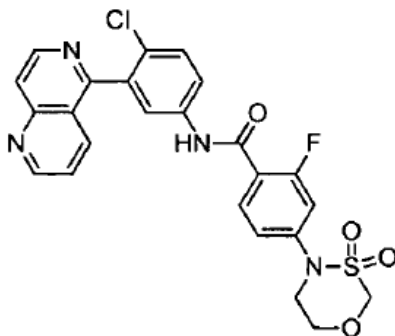
Se cargó una disolución de ácido 3-cloro-4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (74 mg, 0,27 mmoles), DIEA (94 ul, 2 eq.) y HATU (103 mg, 1,2 eq.) en 4 ml de DMF anhidra con 4-cloro-3-(1,6-naftiridin-5-il)anilina (69 mg, 1 eq.) en porciones a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (60 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 20 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se secó el producto en bruto en líneas de vacío durante 20 h y se cargó con 5 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo unas cuantas gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto deseado como un polvo amarillo (31 mg, 22,5%). Se concentraron hasta sequedad las aguas madre que contenían el producto deseado y se almacenaron a -5°C. ¹H-RMN (400 MHz,) δ (ppm): 10,59 (s, 1 H), 8,59 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,12-7,58 (m, 10H), 3,74 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H); ESI-EM: calc. para C₂₅H₂₀Cl₂N₃O₃S (M+H): 512, hallado: 512.

Ejemplo 115



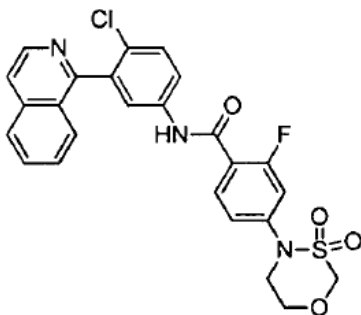
Se cargó una disolución de ácido 3-cloro-4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoico (68 mg, 0,24 mmoles), DIEA (83 μ l, 2 eq.) y HATU (110 mg, 1,2 eq.) en 4 ml de DMF anhidra con 4-cloro-3-(isoquinolin-1-il)anilina (62 mg, 1 eq.) en porciones a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (60 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 20 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se secó el producto en bruto en líneas de vacío durante 20 h y se cargó con 5 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo unas cuantas gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto deseado como un polvo parduzco (42 mg, 33,2%). Se concentraron hasta sequedad las aguas madre que contenían el producto deseado y se almacenaron a -5°C. ^1H -RMN (400 MHz) δ (ppm): 10,60 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,11-7,58 (m, 12H), 3,59 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 1,80 (t, J = 3,2 Hz, 2H); ESI-EM: calc. para la fórmula química: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (M+H): 526, hallado: 526.

Ejemplo 116



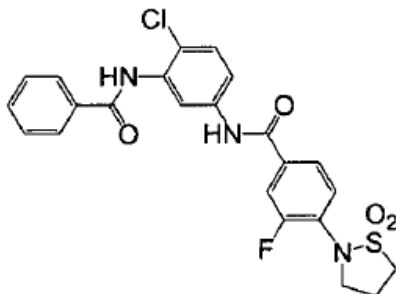
Se agitó una mezcla de ácido 4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)-2-fluorobenzoico (40 mg, 0,15 mmoles), 4-cloro-3-(1,6-naftiridin-5-il)anilina (31 mg, 0,12 mmoles), HATU (78 mg, 0,21 mmoles, y DIEA (84 μ l, 0,88 mmoles) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con NaHCO_3 ac. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para producir el compuesto deseado N-(4-cloro-3-(1,6-naftiridin-5-il)fenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)-2-fluorobenzamida (60 mg, 96%) como un sólido vítreo, amarillo. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,74 (s, 1H), 9,18-9,17 (m, 1H), 8,85 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,04-7,88 (m, 4H), 7,74-7,66 (m, 3H), 7,38-7,30 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}_4\text{S}$: 512; hallado: 513 (M+H).

Ejemplo 117



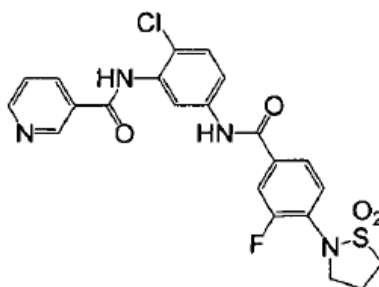
Se agitó una mezcla de ácido 4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)-2-fluorobenzoico (40 mg, 0,15 mmoles), 4-cloro-3-(isoquinolin-1-il)anilina (31 mg, 0,12 mmoles), HATU (78 mg, 0,21 mmoles) y DIEA (84 μ l, 0,88 mmoles) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con disolución ac. de NaHCO_3 y HCl ac. 2 M, respectivamente. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para producir el compuesto deseado N-(4-cloro-3-(isoquinolin-1-il)fenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)-2-fluorobenzamida (47 mg, 76%) como un sólido vítreo, amarillo. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,71 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,95-7,80 (m, 4H), 7,74-7,57 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,96-3,80 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_4\text{S}$: 511; hallado: 512 (M+H).

Ejemplo 118



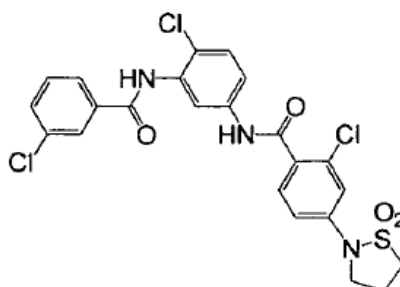
Se cargó una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoico (48 mg, 0,19 mmoles), DIEA (66 μ l, 2 eq.) y HATU (87 mg, 1,2 eq.) en 4 ml de DMF anhidra con una disolución de N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida (47 mg, 1 eq.) en 1 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (40 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se cargó el producto en bruto con 1 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo dos gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto deseado de primer lote como un polvo amarillo (49 mg, 52,9%). Se almacenaron las aguas madre en un refrigerador. ^1H -RMN (400 MHz, δ (ppm): 10,47 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,13 (t, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,31 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,91-7,53 (m, 7H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 2,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_4\text{S}$ (M+H): 488, hallado: 488.

Ejemplo 119



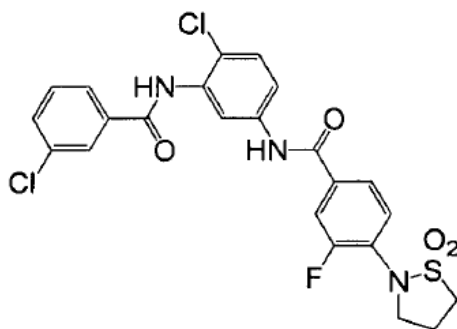
Se cargó una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoico (53 mg, 0,20 mmoles), DIEA (70 uL, 2 eq.) y HATU (91 mg, 1,2 eq.) en 4 ml de DMF anhidra con una disolución de N-(5-amino-2-clorofenil)nicotinamida (50 mg, 1 eq.) en 1 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (40 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se cargó el producto en bruto con 1 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo dos gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto deseado de primer lote como un polvo amarillo (46 mg, 47,1%). Se almacenaron las aguas madre en un refrigerador. ^1H -RMN (400 MHz, δ (ppm): 10,46 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 8,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,86-7,51 (m, 8H), 3,85 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H). ESI-EM: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClFN}_4\text{O}_4\text{S}$ (M+H): 489, hallado: 489.

Ejemplo de trabajo 120



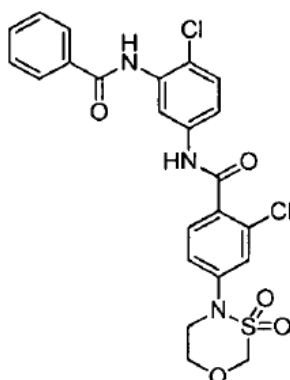
Se cargó una disolución de ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (67 mg, 0,24 mmoles), DIEA (84 uL, 2 eq.) y HATU (110 mg, 1,2 eq.) en 2,5 ml de DMF anhidra con una disolución de N-(5-amino-2-clorofenil)-3-clorobenzamida (68 mg, 1 eq.) en 0,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se cargó el producto en bruto con 1 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo dos gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto de la invención deseado como un polvo amarillo (61 mg, 47,3%). ^1H -RMN (400 MHz, δ (ppm): 10,65 (s, 1 H), 10,25 (s, 1 H), 8,01-7,93 (m, 3H), 7,69-7,50 (m, 5H), 7,29-7,24 (m, 2H), 3,80 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,59-3,56 (m, 2H), 2,49-2,44 (m, 2H). ESI-EM: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (M+H): 538, hallado: 538.

Ejemplo 121



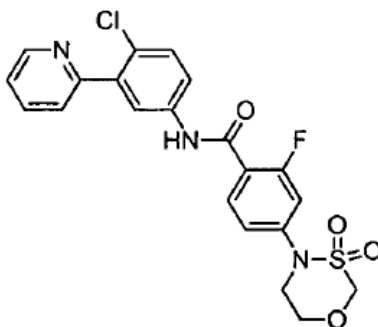
Se cargó una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoico (62 mg, 0,23 mmoles), DIEA (84 μ l, 2 eq.) y HATU (110 mg, 1,2 eq.) en 2,5 ml de DMF anhidra con una disolución de N-(5-amino-2-clorofenil)-3-clorobenzamida (68 mg, 1 eq.) en 0,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos, el 0-50%) para producir el producto deseado como un polvo de color amarillo claro (60 mg, 49,9%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, δ (ppm): ESI-EM: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ (M+H): 523, hallado: 523.

Ejemplo 122



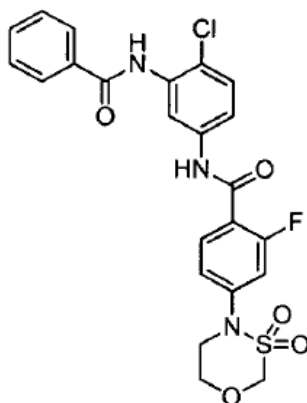
Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (60 mg, 0,21 mmoles), N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida (42 mg, 0,17 mmoles), HATU (65 mg, 0,17 mmoles) y DIEA (119 μ l, 0,68 mmoles) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con NaHCO_3 ac. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) y se purificó adicionalmente mediante cristalización en DCM/hexanos para producir el compuesto deseado N-(3-benzamido-4-clorofenil)-2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamida (30 mg, 34%) como un sólido cristalino blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 10,77 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,68-7,43 (m, 8H), 5,04 (s, 2H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 519; hallado: 542 (M+Na).

Ejemplo 123



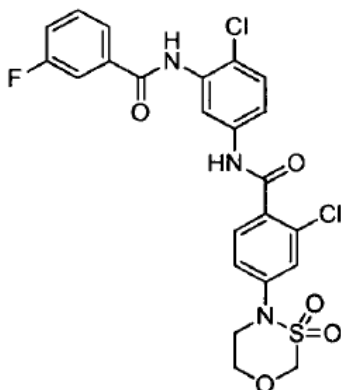
Se agitó una mezcla de ácido 4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)-2-fluorobenzoico (56 mg, 0,21 mmoles), 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (35 mg, 0,17 mmoles), HATU (110 mg, 0,29 mmoles) y DIEA (118 μ l, 0,68 mmoles) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con NaHCO_3 ac. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) y se purificó adicionalmente mediante cristalización en hexanos/EtOAc para producir el compuesto deseado N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)-2-fluorobenzamida (54 mg, 69%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,66 (s, 1H), 8,72-8,70 (m, 1 H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, H), 7,94-7,90 (m, 1 H), 7,80-7,68 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,46-7,31 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{O}_4\text{S}$: 461; hallado: 462 (M+H).

Ejemplo 124



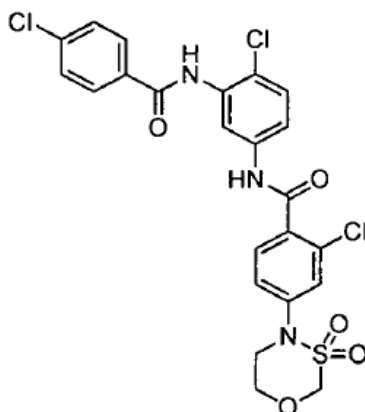
Se agitó una mezcla de ácido 4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)-2-fluorobenzoico (56 mg, 0,21 mmoles), N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida (42 mg, 0,17 mmoles), HATU (110 mg, 0,29 mmoles) y DIEA (118 μ l, 0,68 mmoles) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con NaHCO_3 ac. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para producir el compuesto deseado N-(3-benzamido-4-clorofenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)-2-fluorobenzamida (68 mg, 79%) como un sólido cristalino blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,66 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 3H), 7,74-7,52 (m, 6H), 7,36-7,31 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,98-3,95 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_5\text{S}$: 503; hallado: 526 (M+Na).

Ejemplo 125



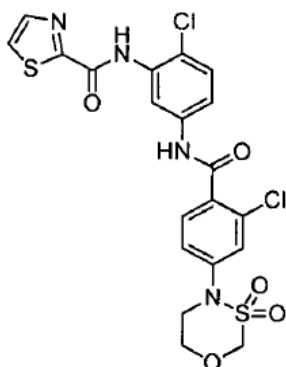
Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (50 mg, 0,17 mmoles), N-(5-amino-2-clorofenil)-3-fluorobenzamida (38 mg, 0,14 mmoles), HATU (92 mg, 0,24 mmoles) y DIEA (100 μ l, 0,57 mmoles) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con NaHCO₃ ac. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir el compuesto deseado 2-cloro-N-(4-cloro-3-(3-fluorobenzamido)fenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamida (66 mg, 86% rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,78 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,68-7,43 (m, 7H), 5,04 (s, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para C₂₃H₁₈Cl₂FN₃O₅S: 537; hallado: 560 (M+Na).

Ejemplo 126



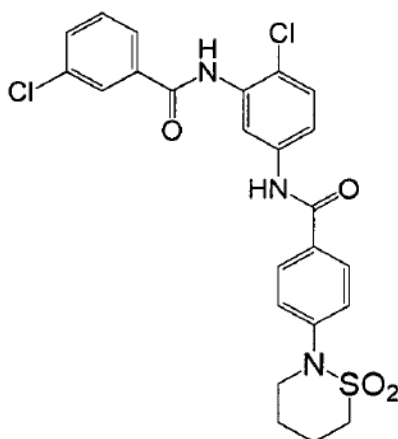
Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (50 mg, 0,17 mmoles), N-(5-amino-2-clorofenil)-4-clorobenzamida (40 mg, 0,14 mmoles), HATU (92 mg, 0,24 mmoles) y DIEA (100 μ l, 0,57 mmoles) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con NaHCO₃ ac. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir el compuesto deseado 2-cloro-N-(4-cloro-3-(4-clorobenzamido)fenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamida (68 mg, rendimiento del 85%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,77 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 8,03-8,00 (m, 3H), 7,67-7,60 (m, 4H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 1 H), 5,04 (s, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para C₂₃H₁₈Cl₃N₃O₅S: 553; hallado: 576 (M+Na).

Ejemplo 127



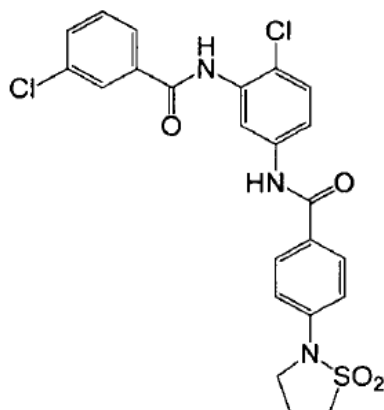
Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (62 mg, 0,17 mmoles), N-(5-amino-2-clorofenil)tiazol-2-carboxamida (36 mg, 0,14 mmoles), HATU (92 mg, 0,24 mmoles) y DIEA (100 μ l, 0,57 mmoles) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con NaHCO₃ ac. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir el compuesto deseado N-(2-cloro-5-(2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamido)fenil)tiazol-2-carboxamida (65 mg, rendimiento del 78%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,82 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,20-8,14 (m, 2H), 7,68-7,43 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para C₂₀H₁₆Cl₂N₄O₅S₂: 526; hallado: 549 (M+Na).

Ejemplo 128



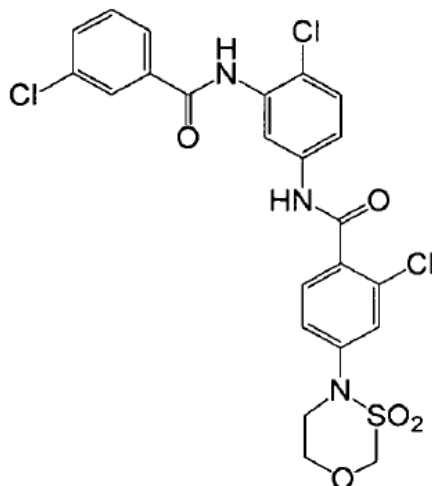
Se cargó una disolución de ácido 4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoico (73 mg, 0,29 mmoles), DIEA (101 μ l, 2 eq.) y COMU (149 mg, 1,2 eq.) en 4 ml de DMF anhidra con una disolución de N-(5-amino-2-clorofenil)-3-clorobenzamida (81 mg, 1 eq.) en 1 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos, el 0-50%) para producir el producto deseado como un polvo de color amarillo claro (17 mg, 11,3%). ¹H-RMN (400 MHz, δ (ppm): 10,44 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 8,06-7,94 (m, 5H), 7,73-7,43 (m, 6H), 3,73 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,17-2,15 (m, 2H), 1,82 (dd, J = 1,2, 6,0 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para C₂₄H₂₂Cl₂N₃O₄S (M+H): 518, hallado: 518.

Ejemplo 129



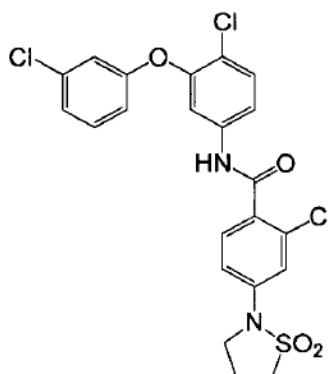
Se cargó una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (64 mg, 0,24 mmoles), DIEA (94 μ l, 2 eq.) y HATU (123 mg, 1,2 eq.) en 2,5 ml de DMF anhidra con una disolución de N-(5-amino-2-clorofenil)-3-clorobenzamida (75 mg, 1 eq.) en 0,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se recristalizó el producto en bruto en una mezcla enfriada de diclorometano y hexanos para producir el producto deseado como un polvo amarillo (52 mg, 38,1%). Se concentraron las aguas madre y se almacenaron en un refrigerador. ^1H -RMN (400 MHz, δ (ppm): 10,34 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 10,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,05-7,97 (m, 4H), 7,74-7,49 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 3,83 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 1,8 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (M+H): 504, hallado: 504.

Ejemplo 130



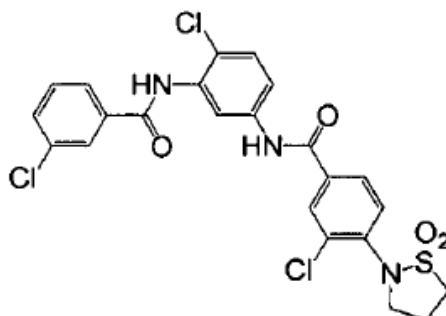
Se cargó una disolución de ácido 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (65 mg, 0,22 mmoles), DIEA (2 eq.) y HATU (100 mg, 1,2 eq.) en 4 ml de DMF anhidra con una disolución de N-(5-amino-2-clorofenil)-3-clorobenzamida (62 mg, 1 eq.) en 1 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos, el 0-50%) para producir el producto deseado como un polvo blanco (30 mg, 24,6%). ^1H -RMN (400 MHz, δ (ppm): 10,77 (s, 1 H), 10,26 (s, 1 H), 10,01-7,92 (m, 3H), 7,69-7,42 (m, 7H), 4,07 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,48 (d, J = 1,6 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (M+H): 554, hallado: 554.

Ejemplo 131



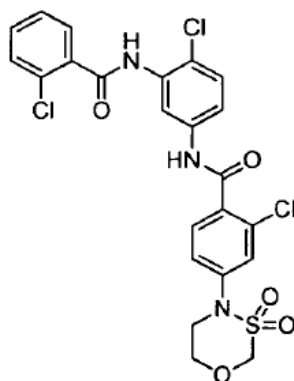
Se cargó una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoico (52 mg, 0,19 mmoles), DIEA (87 ul, 2 eq.) y HATU (87 mg, 1,2 eq.) en 2,5 ml de DMF anhidra con una disolución de 4-cloro-3-(3-clorofenoxi)anilina (48 mg, 1 eq.) en 0,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos, el 0-50%) para producir el producto deseado como una espuma blanca (55 mg, 56,6%). ¹H-RMN (400 MHz,) δ (ppm): 10,21 (s, 1 H), 8,65-8,45 (m, 1 H), 7,94-6,95 (m, 8H), 3,79 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 2,40 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para C₂₂H₁₈Cl₃N₂O₄S (M+H): 511, hallado: 511.

Ejemplo 132



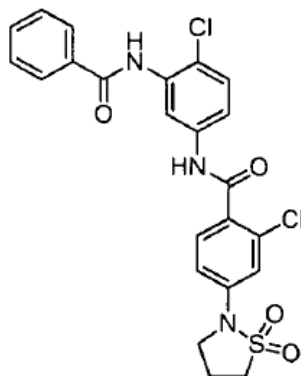
Se cargó una disolución de ácido 3-cloro-4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (71 mg, 0,25 mmoles), DIEA (87 ul, 2 eq.) y HATU (114 mg, 1,2 eq.) en 10 ml de DMF anhidra con una disolución de N-(5-amino-2-clorofenil)-3-clorobenzamida (69 mg, 1 eq.) en 1,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (60 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos, del 0 al 50%) para producir el producto deseado como un aceite amarillo (110 mg, 81,9%). ¹H-RMN (400 MHz,) δ (ppm): 10,54 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 10,24 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,13-7,93 (m, 5H), 7,73-7,53 (m, 5H), 3,77-3,74 (m, 1 H), 3,42 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 1,96 (t, J = 3,2 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para la fórmula química: C₂₃H₁₉Cl₃N₃O₄S (M+H): 538, hallado: 538.

Ejemplo 133



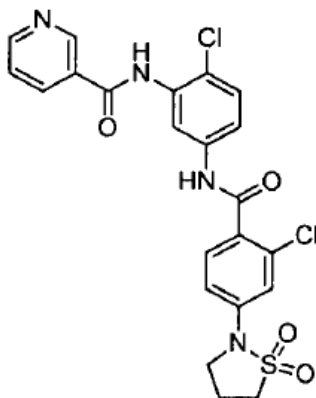
Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (53 mg, 0,18 mmoles), N-(5-amino-2-clorofenil)-2-clorobenzamida (46 mg, 0,15 mmoles), HATU (130 mg, 0,34 mmoles) y DIEA (110 μ l, 0,60 mmoles) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con NaHCO₃ ac. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir el compuesto deseado 2-cloro-N-(4-cloro-3-(2-clorobenzamido)fenil)-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamida (65 mg, rendimiento del 78%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,78 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1 H), 7,68-7,43 (m, 9H), 5,04 (s, 2H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para C₂₃H₁₈Cl₃N₃O₅S: 553; hallado: 576 (M+Na).

Ejemplo 134



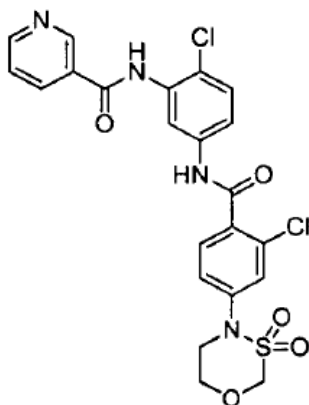
Se agitó una mezcla ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (60 mg, 0,21 mmoles), N-(5-amino-2-clorofenil)benzamida (42 mg, 0,17 mmoles), HATU (65 mg, 0,17 mmoles) y DIEA (119 μ l, 0,68 mmoles) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con NaHCO₃ ac. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) y se purificó adicionalmente mediante cristalización en DCM/hexanos para producir el compuesto deseado N-(3-benzamido-4-clorofenil)-2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamida (30 mg, rendimiento del 34%) como un sólido cristalino blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,77 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,68-7,43 (m, 8H), 5,04 (s, 2H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para C₂₃H₁₉ClF₃N₃O₅S: 503; hallado: 526 (M+Na).

Ejemplo 135



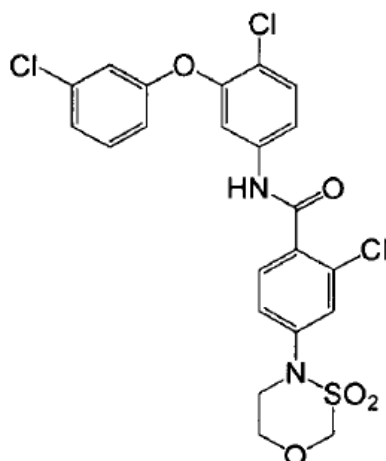
Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (44 mg, 0,16 mmoles), N-(5-amino-2-clorofenil)nicotinamida (33 mg, 0,14 mmoles), HATU (98 mg, 0,23 mmoles) y DIEA (94 μ l, 0,54 mmoles) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con NaHCO₃ ac. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para producir el compuesto deseado N-(2-cloro-5-(2-cloro-4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzamido)fenil)nicotinamida (14 mg, 34%) como un sólido cristalino blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,67 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,80-8,78 (m, 1 H), 8,34-8,31 (m, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,65-7,53 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 2H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,61-3,58 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para C₂₂H₁₈Cl₂N₄O₄S: 504; hallado: 505 (M+H).

Ejemplo 136



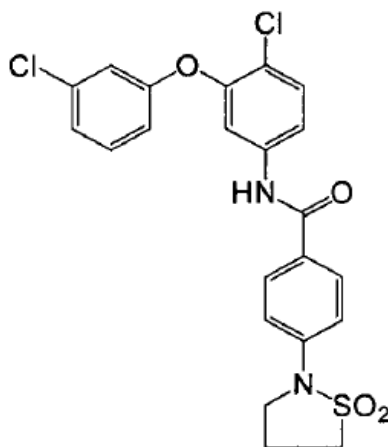
Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzoico (70 mg, 0,24 mmoles), N-(5-amino-2-clorofenil)nicotinamida (50 mg, 0,20 mmoles), HATU (129 mg, 0,339 mmoles) y DIPEA (94 μ l, 0,54 mmoles) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con NaHCO₃ ac. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para producir el compuesto deseado N-(2-cloro-5-(2-cloro-4-(3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)benzamido)fenil)nicotinamida (54 mg, 51%) como un sólido cristalino blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,79 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,15-9,14 (m, 1H), 8,80-8,78 (m, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68-7,54 (m, 5H), 7,46-7,43 (m, 1 H), 5,04 (s, 2H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 2H); EM (ESI): Calc. para C₂₂H₁₈Cl₂N₄O₅S: 520; hallado: 521 (M+H).

Ejemplo 137



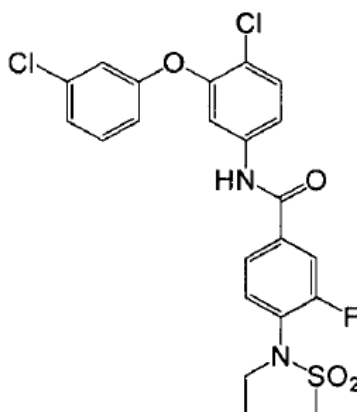
Se cargó una disolución de ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoico (56 mg, 0,19 mmoles), DIEA (87 μ l, 2 eq.) y HATU (87 mg, 1,2 eq.) en 2,5 ml de DMF anhidra con una disolución de 4-cloro-3-(3-clorofenoxi)anilina (48 mg, 1 eq.) en 0,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos, el 0-50%) para producir el producto deseado como una espuma blanca (55 mg, 55,2%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, δ (ppm): 10,75 (s, 1 H), 7,63-7,22 (m, 7H), 7,23 (t, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,21 (t, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,08 (t, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 4,06-4,04 (m, 2H), 3,91 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,99 (s, 2H). ESI-EM: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (M+H): 527, hallado: 527.

Ejemplo 138



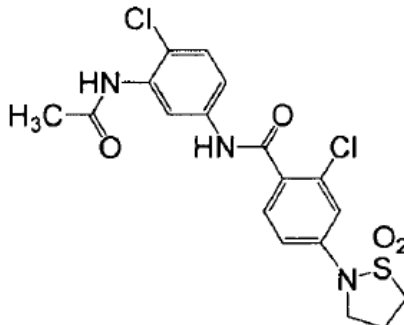
Se cargó una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (62 mg, 0,26 mmoles), DIEA (90 μ l, 2 eq.) y HATU (119 mg, 1,2 eq.) en 2,5 ml de DMF anhidra con una disolución de 4-cloro-3-(3-clorofenoxi)anilina (66 mg, 1 eq.) en 0,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (40 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se recristalizó el producto en bruto en una mezcla de DCM y hexanos para producir el producto deseado como un polvo blanquecino (35 mg, 28,2%). Se almacenaron las aguas madre en un refrigerador. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, δ (ppm): 10,32 (s, 1 H), 7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,44 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 7,42-7,08 (m, 6H), 3,79 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 2,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H). ESI-EM: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M+H): 477, hallado: 477.

Ejemplo 139



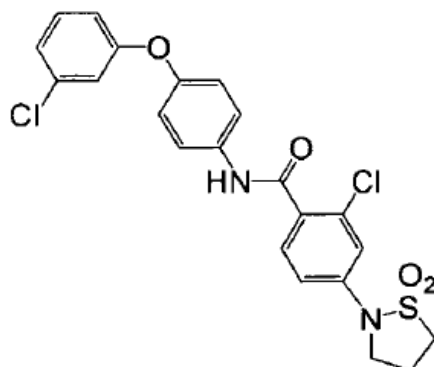
Se cargó una disolución de ácido 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoico (49 mg, 0,19 mmoles), DIEA (66 ul, 2 eq.) y HATU (87 mg, 1,2 eq.) en 2,5 ml de DMF anhidra con una disolución de 4-cloro-3-(3-clorofenoxi)anilina (48 mg, 1 eq.) en 0,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (40 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se recristalizó el producto en bruto en una mezcla de DCM y hexanos para producir el producto deseado como un polvo blanquecino (9 mg, 9,6%). Se almacenaron las aguas madre en un refrigerador. ¹H-RMN (400 MHz,) δ (ppm): 10,43 (s, 1 H), 7,85-7,51 (m, 6H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,24-6,95 (m, 3H), 3,83 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 6,4 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para C₂₂H₁₈Cl₂FN₂O₄S (M+H): 495, hallado: 495.

Ejemplo 140



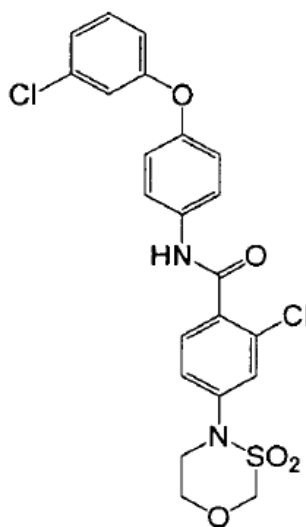
Se cargó una disolución de ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (63 mg, 0,23 mmoles), DIEA (90 ul, 2 eq.) y HATU (87 mg, 1,2 eq.) en 4 ml de DMF anhidra con una disolución de N-(5-amino-2-clorofenil)acetamida (56 mg, 1 eq.) en 1 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (40 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se cargó el producto en bruto con 1 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo dos gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto deseado de primer lote como un polvo amarillo (28 mg, 27,6%). Se almacenaron las aguas madre en un refrigerador. ¹H-RMN (400 MHz,) δ (ppm): 10,28 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H). ESI-EM: calc. para C₁₈H₁₈Cl₂N₃O₄S (M+H)⁺: 442, hallado: 442.

Ejemplo 141



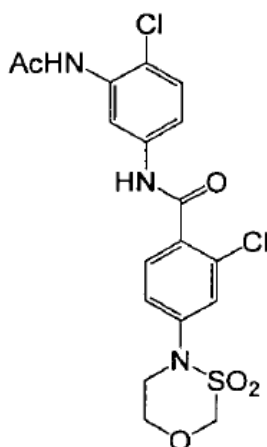
Se cargó una disolución de ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzoico (63 mg, 0,23 mmoles), DIEA (90 ul, 2 eq.) y HATU (87 mg, 1,2 eq.) en 4 ml de DMF anhidra con una disolución de N-(5-amino-2-clorofenil)acetamida (57 mg, 1 eq.) en 1 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (40 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se cargó el producto en bruto con 1 ml de cloruro de metileno enfriado. Se añadieron hexanos gota a gota a la disolución hasta que comenzó a formarse una suspensión turbia. Se añadieron de nuevo dos gotas de cloruro de metileno para lograr una disolución transparente. La disolución resultante reposó todavía a temperatura ambiente durante varias horas. Se recogió el sólido recristalizado en las aguas madre y se lavó rápidamente con cloruro de metileno frío y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el producto deseado de primer lote como una escama grisácea pálida (55 mg, 50,2%). Se almacenaron las aguas madre en un refrigerador. ¹H-RMN (400 MHz,) δ (ppm): 10,35 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,81-7,59 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,29-6,92 (m, 7H), 3,80 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,58-3,56 (m, 2H), 2,48 (d, J = 1,6 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para C₂₂H₁₉Cl₂N₂O₄S (M+H): 477, hallado: 477.

Ejemplo 142



Se cargó una disolución de ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoico (48 mg, 0,16 mmoles), DIEA (56 ul, 2 eq.) y HATU (73 mg, 1,2 eq.) en 2,5 ml de DMF anhidra con una disolución de 4-cloro-3-(3-clorofenoxi)anilina (35 mg, 1 eq.) en 0,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos, el 0-40%) para producir el producto deseado como una espuma blanca (70 mg, 88,9%). ¹H-RMN (400 MHz,) δ (ppm): 10,61 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,43-7,41 (1 H), 7,37 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,14-6,91 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 3,92 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 4,4 Hz, 2H). ESI-EM: calc. para C₂₂H₁₉Cl₂N₂O₅S (M+H): 493, hallado: 493.

Ejemplo 143



Se cargó una disolución de ácido 2-cloro-4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzoico (52 mg, 0,18 mmoles), DIEA (63 ul, 2 eq.) y HATU (82 mg, 1,2 eq.) en 2,5 ml de DMF anhidra con una disolución de N-(5-amino-2-clorofenil)acetamida (33 mg, 1 eq.) en 0,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y la CCF indicó la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) para repartir la mezcla. Se filtró la mezcla y se transfirió el filtrado a un embudo de separación. Se lavó la fase orgánica con 10 ml adicionales de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró la disolución en un rotavapor hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en hexanos, el 0-60%) para producir el producto deseado como un aceite incoloro (65 mg, 79,0%). ¹H-RMN (400 MHz, δ (ppm): 10,69 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,62-7,39 (m, 5H), 5,00 (s, 2H), 4,06 (t, J =4,4 Hz, 2H), 3,90 (t, J =4,0 Hz, 2H), 2,48 (d, J =1,2 Hz, 3H). ESI-EM: calc. para $C_{18}H_{18}Cl_2N_3O_5S$ (M+H): 458, hallado: 458,2.

La invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden uno cualquiera o más de los compuestos dados a conocer en el presente documento y dichos compuestos en forma de sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas cristalinas y estereoisómeros individuales de los mismos (por ejemplo, diastereómeros, enantiómeros), y en una composición con un portador farmacéuticamente aceptable. Estos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que los compuestos de la invención se formulan para dar una composición en una forma neutra o de sal.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres de la proteína) y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o tales como ácidos orgánicos como acético, oxálico, tartárico, mandélico, y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también pueden derivarse de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o férrico, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina y procaína y similares.

Las "sales" son combinaciones químicas de dos componentes ionizables (por ejemplo, cuando se disuelven en agua), uno ácido y el otro básico uno con respecto al otro. Si está en una forma de sal, un fármaco puede ser el componente o bien ácido o bien básico.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen cualquier forma de sal del compuesto en la que la sal es segura para su digestión por animales (por ejemplo, no tóxica para seres humanos cuando se toma por vía oral). Tales sales a modo de ejemplo que pueden usarse según la invención incluyen, pero no se limitan a, sales de 2-hidroxietanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 3-hidroxi-2-naftoato, 3-fenilpropionato, acetato, adipato, alginato, amsonato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, besilato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, butirato, edetato de calcio, canforato, canforsulfonato, camsilato, carbonato, citrato, clavulato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanosulfonato, finnarato, gluceptato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, glicolilarsanilato, hemisulfato, heptanoato, hexafluorofosfato, hexanoato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, laurilsulfonato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, naftilato, napsilato, nicotinato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pantotenato, pectinato, persulfato, fosfato, fosfateldifosfato, picrato, pivalato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, sacarato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tannato, tartrato, teoclaro, tiocianato, tosilato, trietiyoduro, undecanoato y valerato, y similares (véanse también S.M. Berge *et al*, Pharmaceutical Sales, *J. Pharm. Seis.*, 1977, 66:1-18; P.L. Gould, Salt selection for basic drugs, *Int'l J. Pharms.* 1986, 33:201-17).

Los “solvatos” son composiciones que, durante el proceso de cristalización de un compuesto en una disolución, atrapan moléculas del disolvente en la formación de la red cristalina.

Los “hidratos” son solvatos en los que el disolvente era agua.

- 5 Las formas “cristalinas” son composiciones sólidas en las que las moléculas que constituyen la composición están empaquetadas en una estructura de red cristalina de repetición. Cuando más de un patrón de red cristalina es posible para composiciones constituidas por las mismas moléculas, las diferentes composiciones se denominan “polimorfos”.

- 10 Los “diastereómeros” son estereoisómeros que no están relacionados como objeto e imagen especular, sino que todavía difieren en la disposición en el espacio tridimensional alrededor de un carbón tetraédrico, con hibridación sp^3 .

Un “enantiómero” es uno de dos estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí, pero no son superponibles (no idénticos).

Un “portador farmacéuticamente aceptable” es cualquiera excipiente no sea tóxico y ayude en la función de un fármaco (véase también, Rowe RC *et al*, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª ed., 2006.)

- 15 Ejemplo 144

- 20 *Ensayos de inhibición de la señalización de Hedgehog.* La siguiente tabla 2 representa los valores de CE_{50} promedio para compuestos de la invención y dados a conocer particulares. Se sembraron en placa células NIH3T3 *Gli-bla* (7500 células/pocillo) el día antes del ensayo en un formato de 384 pocillos y 96 en medio de crecimiento completo. El día del ensayo, se reemplazó el medio de crecimiento por medio de ensayo que contenía FCS al 0,5% y se trataron las células con compuesto nuevo a las concentraciones indicadas durante 0,5 horas antes de que se añadiera mShh a CE_{50} (400 ng/ml) a todas las células tratadas. Se estimularon las células con mShh durante 24 horas y luego se cagaron con sustrato LiveBLAzer™-FRET B/G durante 3 horas. Se obtuvieron los valores de emisión a 460 nm y 530 nm usando un lector de placas de fluorescencia convencional y se representaron gráficamente las razones 460/530 para cada tratamiento ($n=4$ para cada punto de datos).

- 25 Tabla 1

Compuesto	CE_{50} (μ M)	Compuesto	CE_{50} (μ M)
84	<0,01	85	<0,01
86	28	87	3
88	10	89	14
90	12	91	17
92	13	93	<0,01
94	<0,01	95	<0,01
96	<0,01	97	<0,01
98	<0,01	99	<0,01
100	<0,01	101	<0,01
102	<0,01	103	<0,01
104	<0,01	105	<0,01
106	<0,01	107	<0,01
108	11	109	<0,01
110	21	111	<0,01
112	<0,01	113	<0,01
114	<0,01	115	<0,01
116	<0,01	117	16

118	<0,01	119	<0,01
120 (compuesto de la invención)	<0,01	121	<0,01
122	<0,01	123	<0,01
124	<0,01	125	<0,01
126	<0,01	127	<0,01
128	<0,01	129	<0,01
130	<0,01	131	<0,01
132	<0,01	133	<0,01
134	<0,01	135	<0,01
136	<0,01	137	<0,01
138	<0,01	139	<0,01
140	1	141	<0,01
142	<0,01	143	<0,01

Ejemplo de trabajo 145

El compuesto de la invención del ejemplo 120 anterior (también conocido como NTW-3729) mostró una fuerte inhibición de cinasas y se analizó adicionalmente.

5 Este ejemplo estudia el efecto de NTW-3729 sobre la ruta de Hedgehog. La activación inapropiada de esta ruta puede dar como resultado tumorigénesis (Hunter, T. *Cell* 1997, 88,333-346).

10 Las pruebas biológicas de de NTW-3729 utilizaron dos ensayos: Ensayo de indicador Gli-Bla en células NIH 3T3-células (véase Zlokarnik, G., *et al*, Quantitation of Transcription and Clonal Selection of Single Living Cells with Beta-Lactamase as Reporter, *Science* 1998, 279: 84-88; Kunapuli P. *et al*. Development of an Intact Cell Reporter Gene Beta-lactamase Assay for G Protein-coupled Receptors, *Analytical Biochem.* (2003), 314: 16-29; Xing, H., Pollok, B., *et al*, A Fluorescent Reporter Assay For The Detection of Ligands Acting Through G1i Protein coupled Receptors, *J. Receptor & Signal Transduction Research*, 2000, 20:189-210) y el ensayo de unión a SMO BOOIPY-CYC realizado usando células HEK293H (Fan, Q *et al.*, Tumor shrinkage by cyclopamine tartrate through inhibiting hedgehog signaling, *Chin. J. Cancer*, 2011, 30(7):472-81).

15 Usando el ensayo de Gli-Bla, se confirmó que NTW-3729 era un antagonista de la ruta de hedgehog que mostraba una potencia 3 órdenes de magnitud mayor que o bien GDC-0449 o bien Sant-1. NTW-3729 mostró una potencia aproximadamente equivalente a Sant-1, pero un aumento de 5 veces en la potencia con respecto a GOC-0449. La figura 1 representa una curva de respuesta a la dosis para NTW-3729 e inhibidores control positivo (GDC-0449, Sant-1) del ensayo de indicador Gli-Bla. La figura 2 representa una curva de respuesta a la dosis para NTW-3729 e inhibidores control positivo (GDC-0449, Sant-1) del ensayo de SMO-BODIPY-CYC.

20 Los resultados de las prueba biológicas se resumen en la tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	Ensayo de indicador Gli-Bla (CE ₅₀ , nM)	Ensayo de unión a BODIPY-CYC (CE ₅₀ , nM)
NTW-3729	0,005	0,773
GDC-0449	7	4
Sant-1	5	0,592

Estos resultados confirman que NTW-3729 es un fuerte inhibidor de la transducción de señales de la ruta de Hedgehog.

Ejemplo de trabajo 146

25 Este ejemplo estudia la actividad de NTW-3729 en sistemas de tumores modelo murinos.

Se han usado cada vez más modelos de ratón de cáncer para calificar nuevos fármacos anticancerígenos para su estudio en ensayos clínicos en seres humanos. De tales modelos, los más usados incluyen tumores murinos trasplantables hechos crecer en huéspedes singénicos y xenoinjertos de tumores humanos hechos crecer en ratones inmunodeficientes (para una discusión adicional véase, por ejemplo, Sausville EA, Burger AM, Contributions of human tumor xenografts to anticancer drug development, *Cancer Res.* 2006, 1 de abril; 66(7):3351-4, discusión 3354.)

La ruta de Hedgehog está implicada en una amplia gama de cánceres (Evangelista M *et al*, hedgehog signaling pathway in cancer, *Clin. Cancer Res.*, 15 de octubre de 2006; 12 (20 Pt 1): 5924-8). Por ejemplo, el meduloblastoma (MB), un tumor del cerebelo, es el tumor cerebral infantil más frecuente. Múltiples genes están implicados de manera causal en MB incluyendo PATCHED1 (PTCH1). La proteína Patched1 (Ptc1) es un receptor de Sonic hedgehog (Shh). Shh derivado de células de Purkinje célula estimula la mitosis de los precursores de células granulosas que son probablemente el tipo de célula de origen en MB. Ptc1 atenúa los efectos de la señalización de Shh. Mutaciones en PTCH1 pueden conducir a precursores de células granulosas persistentes susceptibles de acontecimientos medioambientales o genéticos adicionales que provocan MB. Por consiguiente, se han desarrollado modelos murinos para MB. Ratones heterocigotos para mutaciones de patched 1 (ptc1), como seres humanos heterocigotos para PTCH 1, tienen una alta tasa de MB (para los ratones ~14%) y otros tumores. Además, se ha determinado recientemente que los ratones que son heterocigotos para mutaciones de patched1 (ptc1) y tienen también mutaciones en ambas copias de p53 tienen una incidencia del 95% de MB.

NTW-3729 tiene actividad antitumoral en ratones *Ptch*^{+/-}*p53*^{-/-} (figura 3). (Para controlar las reducciones del tamaño tumoral debido a una toxicidad general del agente, se monitoriza el peso del ratón junto con el tamaño tumoral (figura 4)). La figura 5 demuestra que el grado de actividad antitumoral de NTW-3729 en ratones *Ptch*^{+/-}*p53*^{-/-} es mayor que la de GDC-0449. La figura 6 también compara la actividad antitumoral de NTW-3729 con la de GDC-0449 en ratones *Ptch*^{+/-}*p53*^{-/-} y la figura 7 presenta los resultados de RT-PCR para comparar los transcurso temporales de la supresión de ARN de *Gli* por NTW-3729 con la de GDC-0449. Estos estudios enseñan que NTW-3729 es altamente activo frente a la formación de MB en ratones *Ptch*^{+/-}*p53*^{-/-}. A partir de estos datos los expertos en la técnica percibirían fácilmente la utilidad de NTW-3729 en el tratamiento de otros cánceres que están provocados por anomalías en la ruta de Hedgehog.

A continuación, los inventores analizaron la actividad de NTW-3729 en otros modelos de ratón de cáncer humano. La figura 8 representa el transcurso temporal del tamaño tumoral en xenoinjertos de carcinoma pancreático (células MIAPaCa-2) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con paclitaxel unido a albúmina nanoparticulada (Abraxane®) (el vehículo es un control negativo). La figura 9 representa el transcurso temporal del cambio de peso en xenoinjertos de carcinoma pancreático (células MIAPaCa-2) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con Abraxane (el vehículo es un control negativo). La figura 10 demuestra que la terapia de combinación usando NTW-3729 y Abraxane® da como resultado actividad antitumoral sinérgica en xenoinjertos de carcinoma pancreático (células MIAPaCa-2) (el vehículo es un control negativo).

La figura 11 representa el transcurso temporal del tamaño tumoral en xenoinjertos de carcinoma de pulmón (células A594) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con Abraxane® (el vehículo es un control negativo). La figura 12 representa el transcurso temporal del cambio de peso en xenoinjertos de carcinoma de pulmón (células A594) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con Abraxane® (el vehículo es un control negativo). Volviendo a los tumores pancreáticos, la figura 13 representa el transcurso temporal del tamaño tumoral en xenoinjertos de carcinoma pancreático (células Panc-1) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con Abraxane y/o gemcitabina (el vehículo es un control negativo). La figura 14 representa el transcurso temporal del cambio de peso en xenoinjertos de carcinoma pancreático (células Panc-1) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con Abraxane® y/o gemcitabina (el vehículo es un control negativo). La figura 15 representa el tamaño tumoral relativo en xenoinjertos de carcinoma pancreático (células Panc-1) tratados con NTW-3729 solo o en combinación con Abraxane® y/o gemcitabina (el vehículo es un control negativo). Tras 24 días tanto las combinaciones de NTW-3729/Abraxane® como las de NTW-3729/gemcitabina mostraron actividad antitumoral sinérgica.

Estos estudios indican que NTW3729 tiene potencial como inhibidor de cinasas de amplio espectro y fármaco anticancerígeno eficaz.

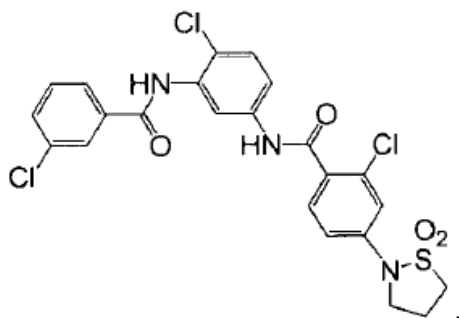
El uso de los términos “un” y “una” y “el/la” y “al menos uno” y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) ha de interpretarse que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en el presente documento o lo contradiga claramente el contexto. El uso del término “al menos uno” seguido por una lista de uno o más objetos (por ejemplo, “al menos uno de A y B”) debe interpretarse que significa un objeto seleccionado de los objetos enumerados (A o B) o cualquier combinación de dos o más de los objetos enumerados (A y B), a menos que se indique otra cosa en el presente documento o lo contradiga claramente el contexto. Los términos “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” y “que contiene” han de interpretarse como términos de extremos abiertos (es decir, que significan “que incluye, pero no se limitan a”) a menos que se indique otra cosa. La mención de intervalos de valores en el presente documento pretende meramente servir como método de abreviatura de la referencia individual a cada valor separado que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique otra cosa en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. Todos los

métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en el presente documento o de otro modo lo contradiga claramente el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o expresiones a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento, pretende meramente iluminar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique otra cosa. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe interpretarse que indica que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención.

Se describen realizaciones preferidas de esta invención en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Pueden resultar evidentes variaciones de las realizaciones preferidas para los expertos habituales en la técnica tras la lectura de la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de otra manera distinta de la descrita específicamente en el presente documento. Por consiguiente, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia mencionada en las reivindicaciones juntas a la misma tal como permite la ley aplicable. Además, la invención abarca cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variaciones de los mismos a menos que se indique otra cosa en el presente documento o de otra manera lo contradiga claramente el contexto.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto con la estructura:



2. Procedimiento para preparar el compuesto según la reivindicación 1.
- 5 3. Composición farmacéutica que comprende al menos el compuesto según la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.

FIG. 1

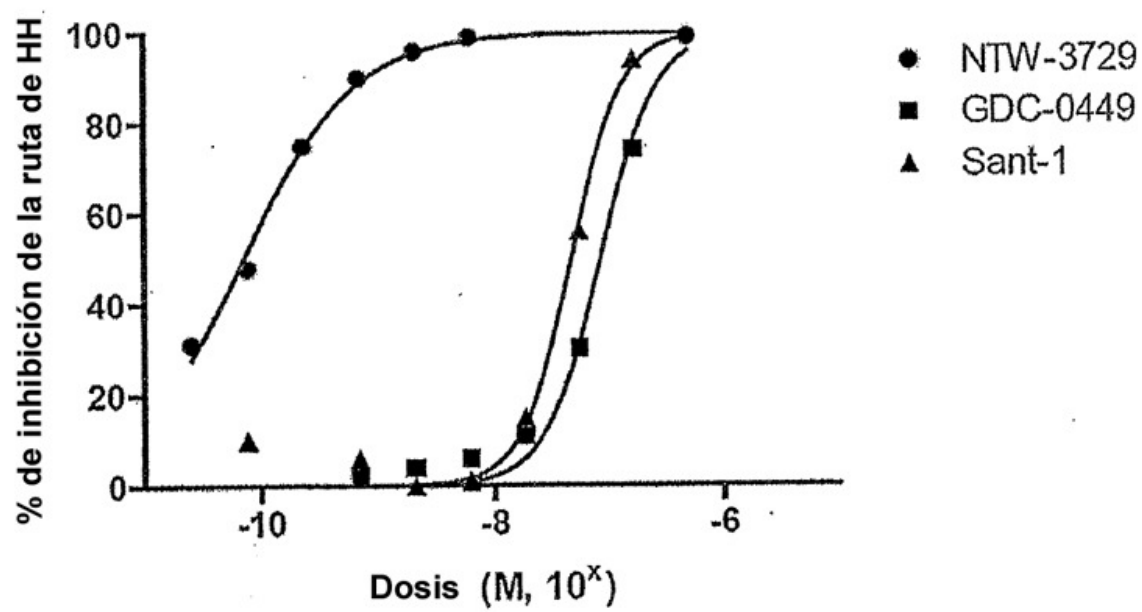


FIG. 2

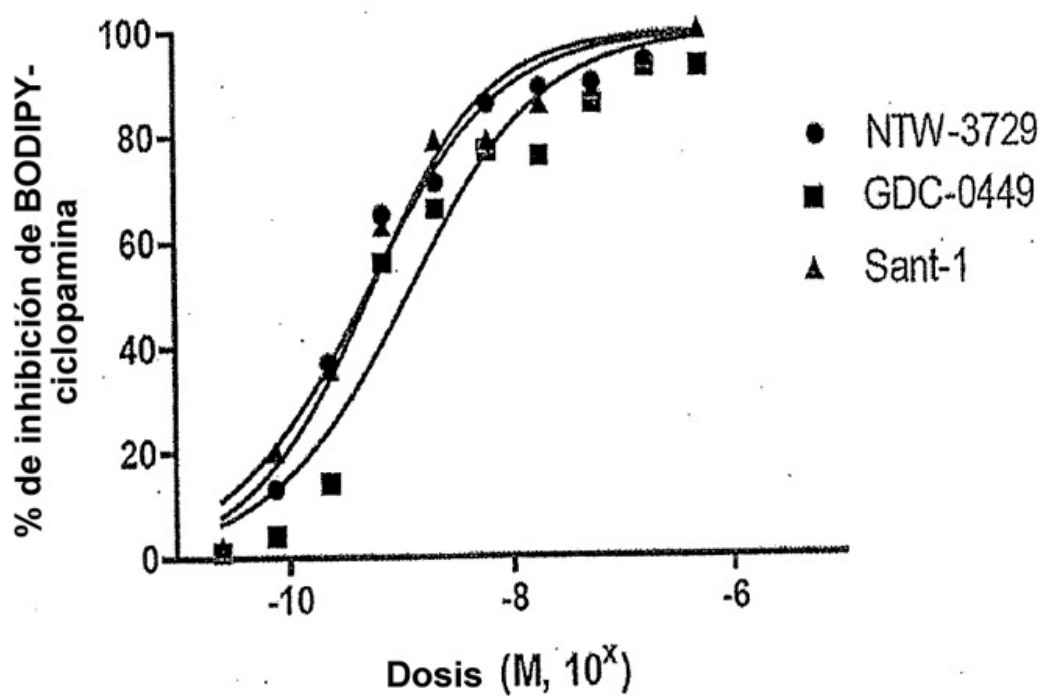


FIG. 3

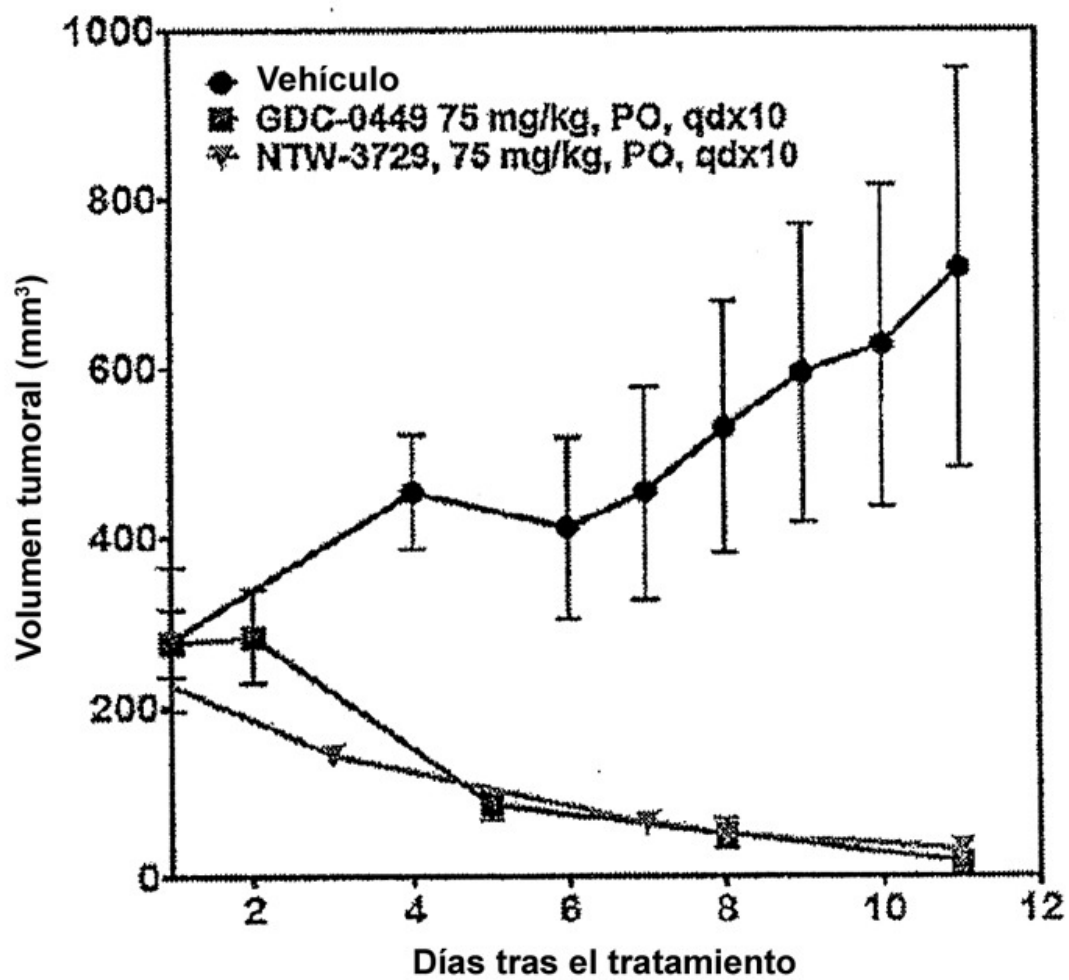


FIG. 4

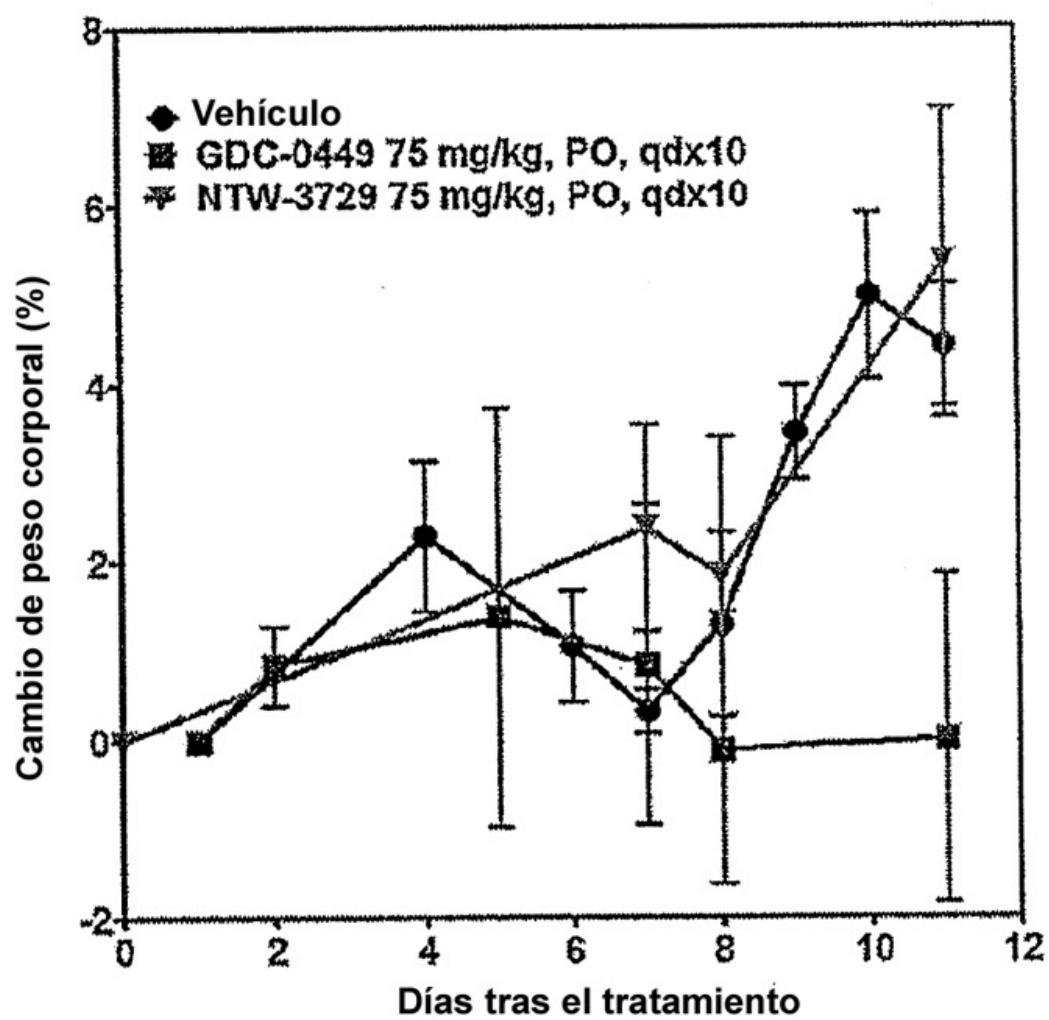


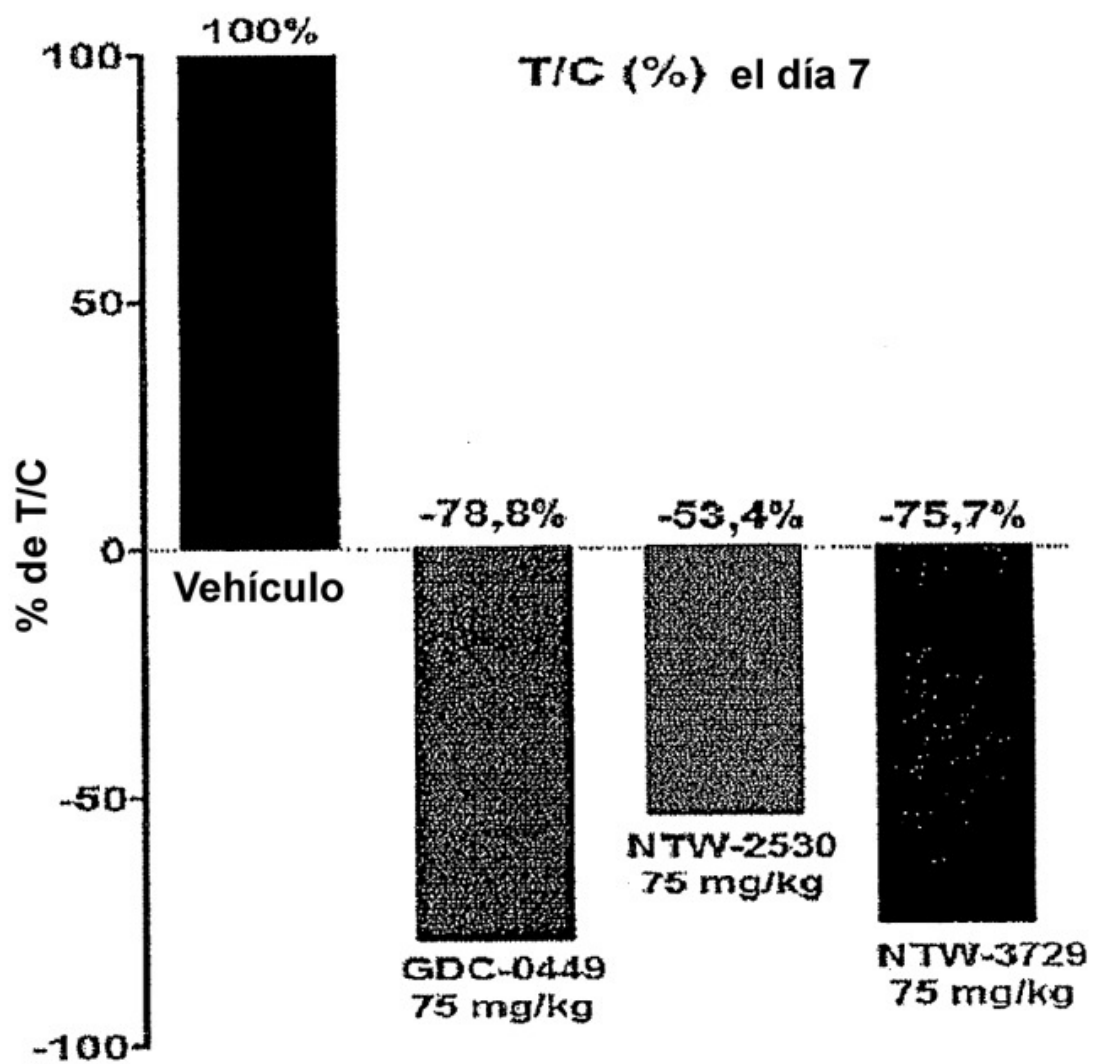
FIG. 5

FIG. 6

Comparación de la actividad de NTW-3729 y GDC-0449 en aloinjerto de meduloblastoma murino *Ptch*^{+/-}*P53*^{-/-} subcutáneo

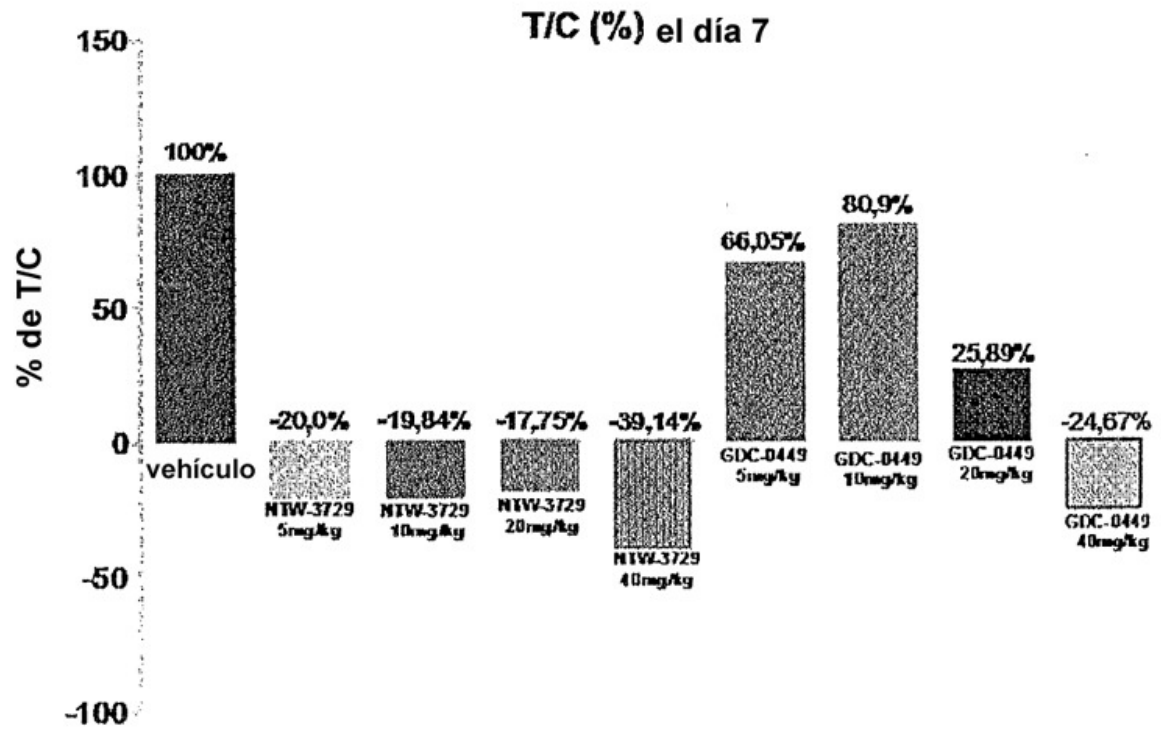


FIG. 7

Expresión de ARNm de Gli1 desactivada de manera dependiente del tiempo por NTW-3729 en ratones desnudos

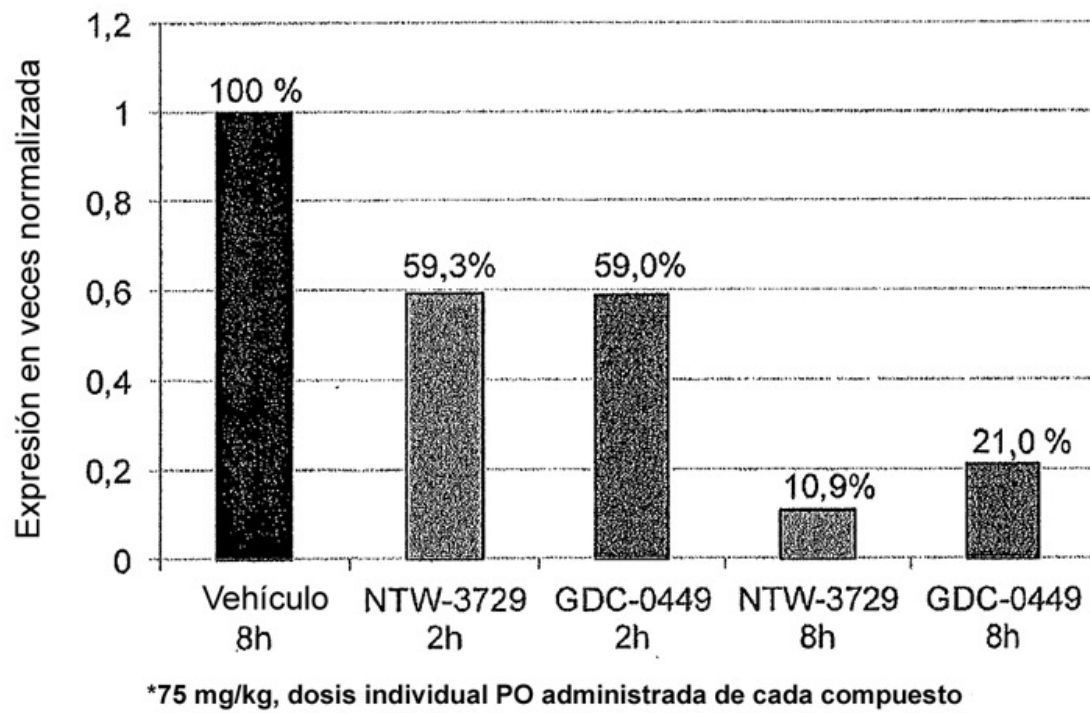


FIG. 8

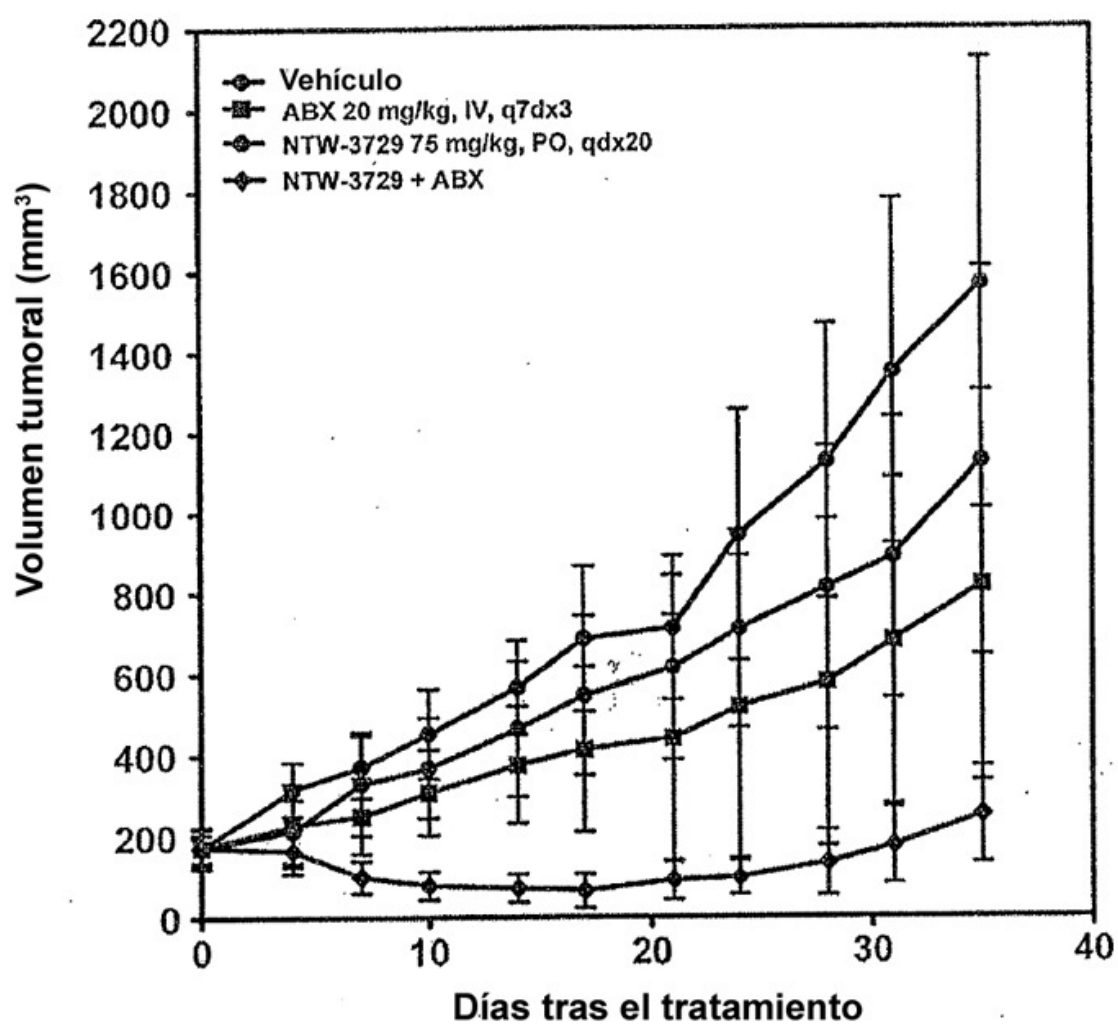


FIG. 9

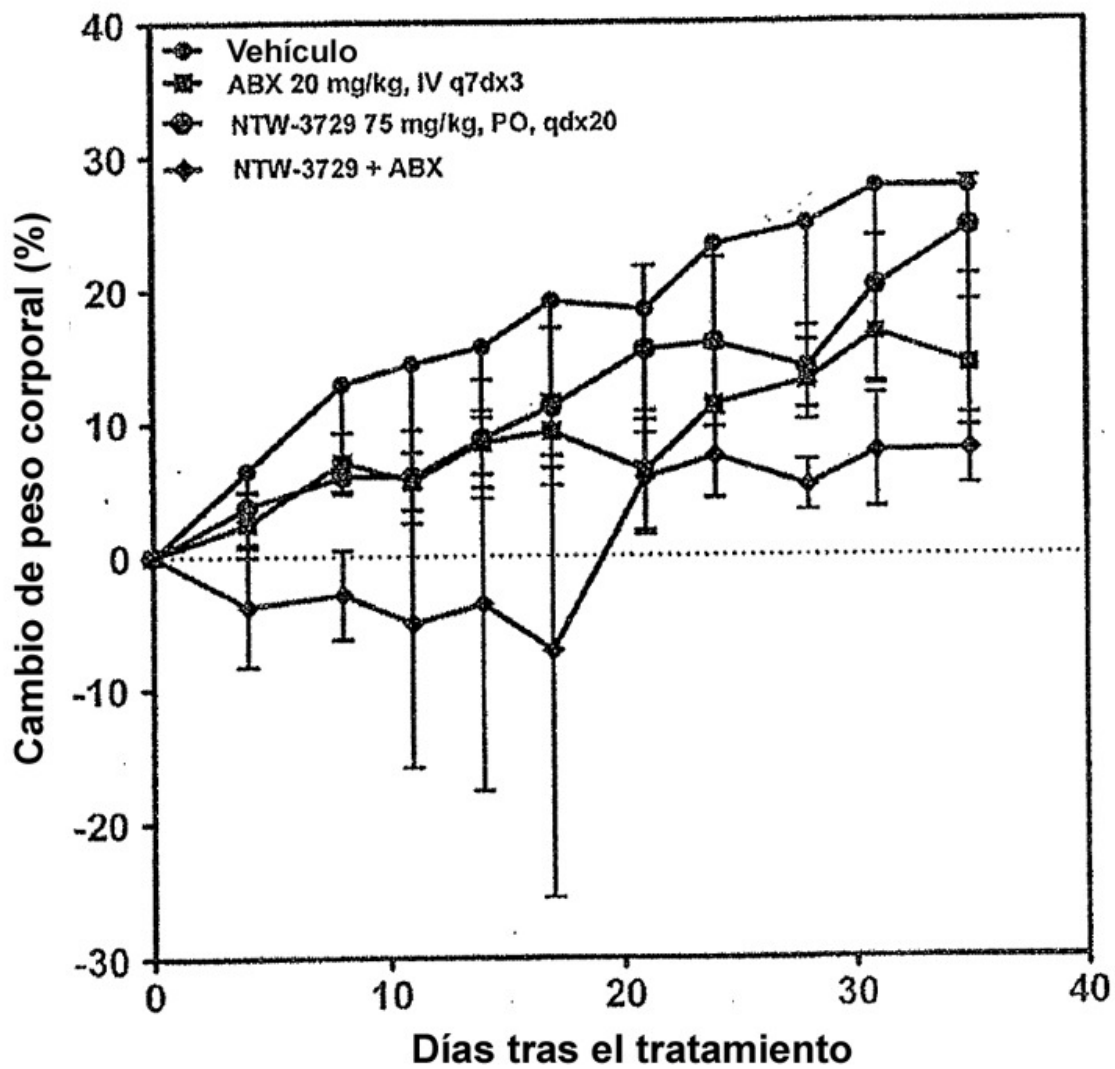


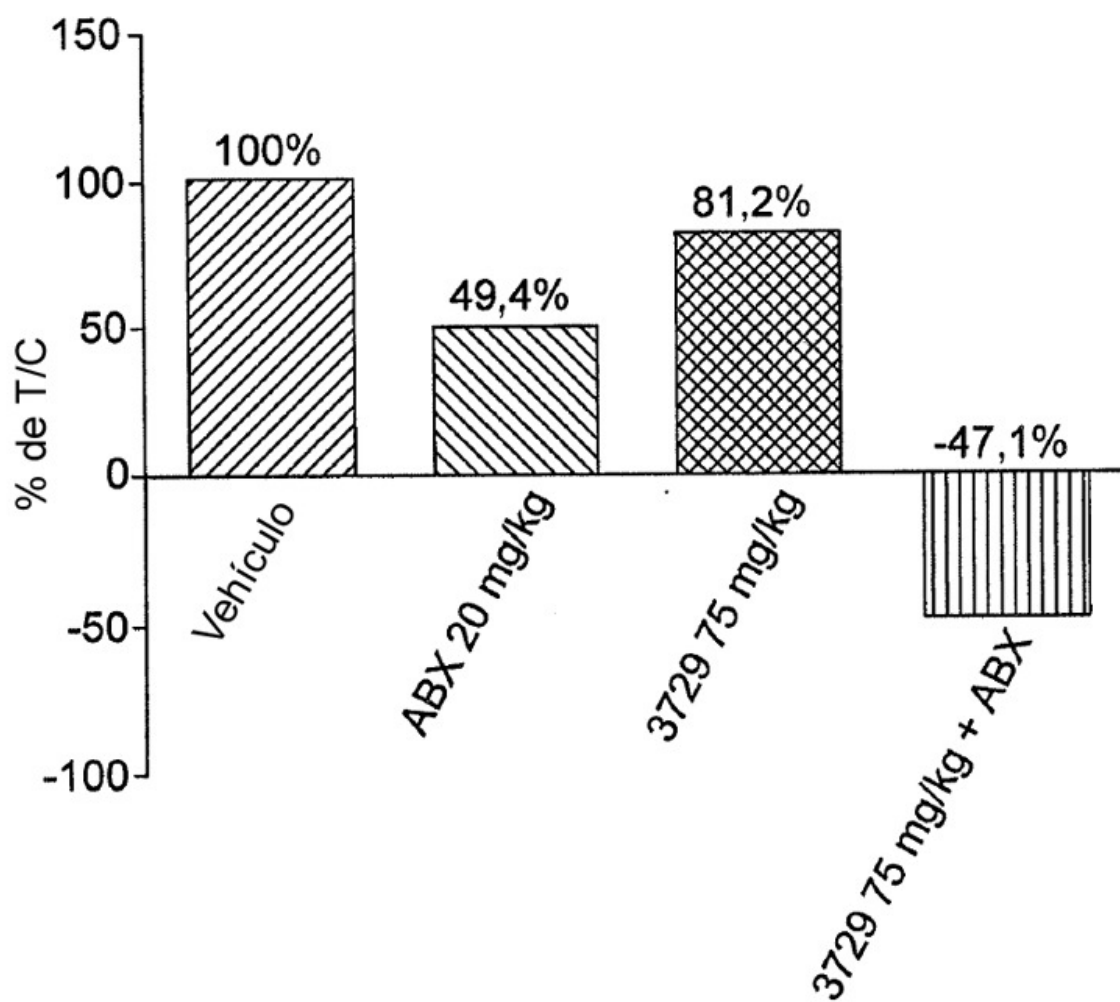
FIG. 10

FIG. 11

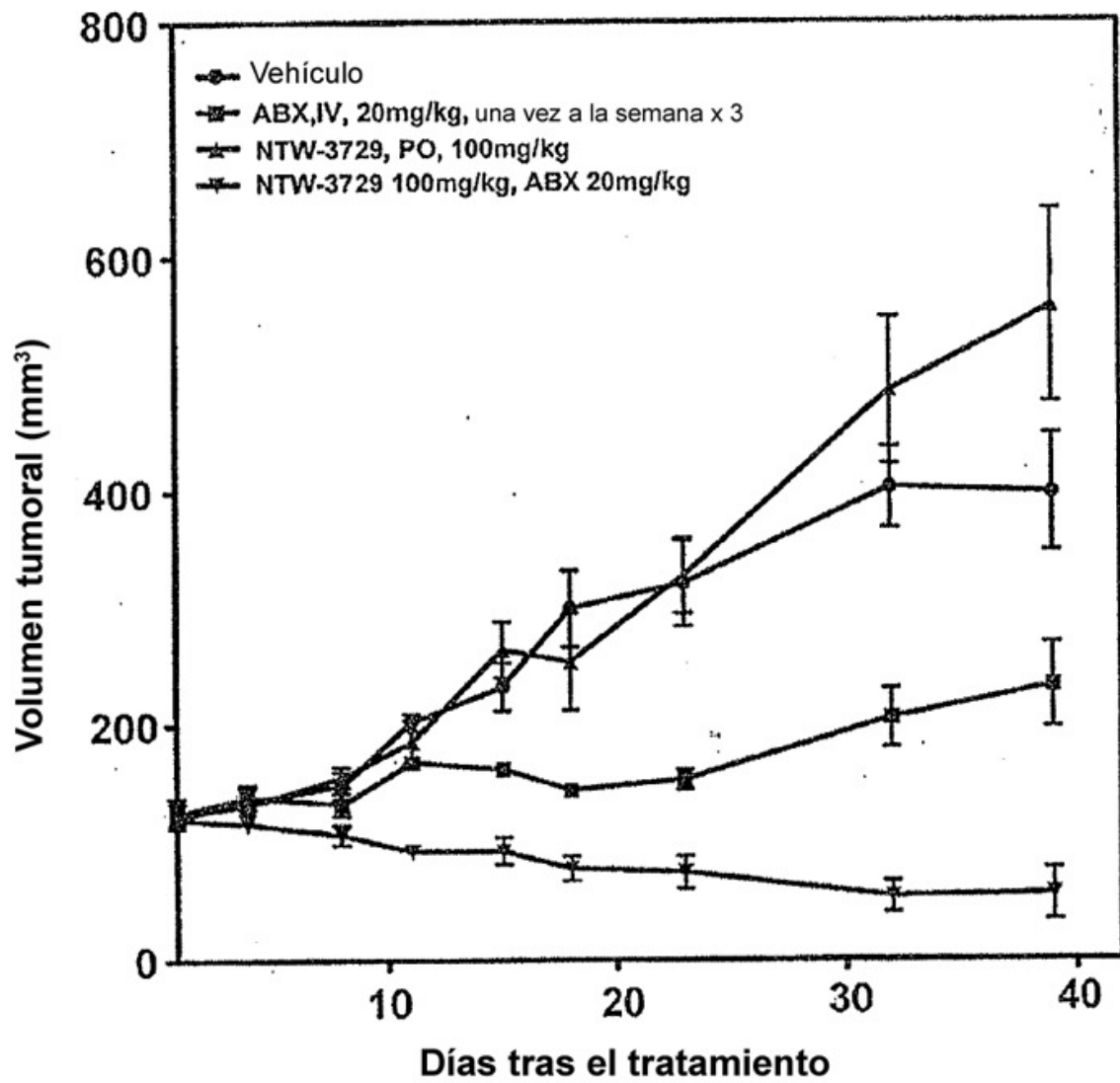


FIG. 12

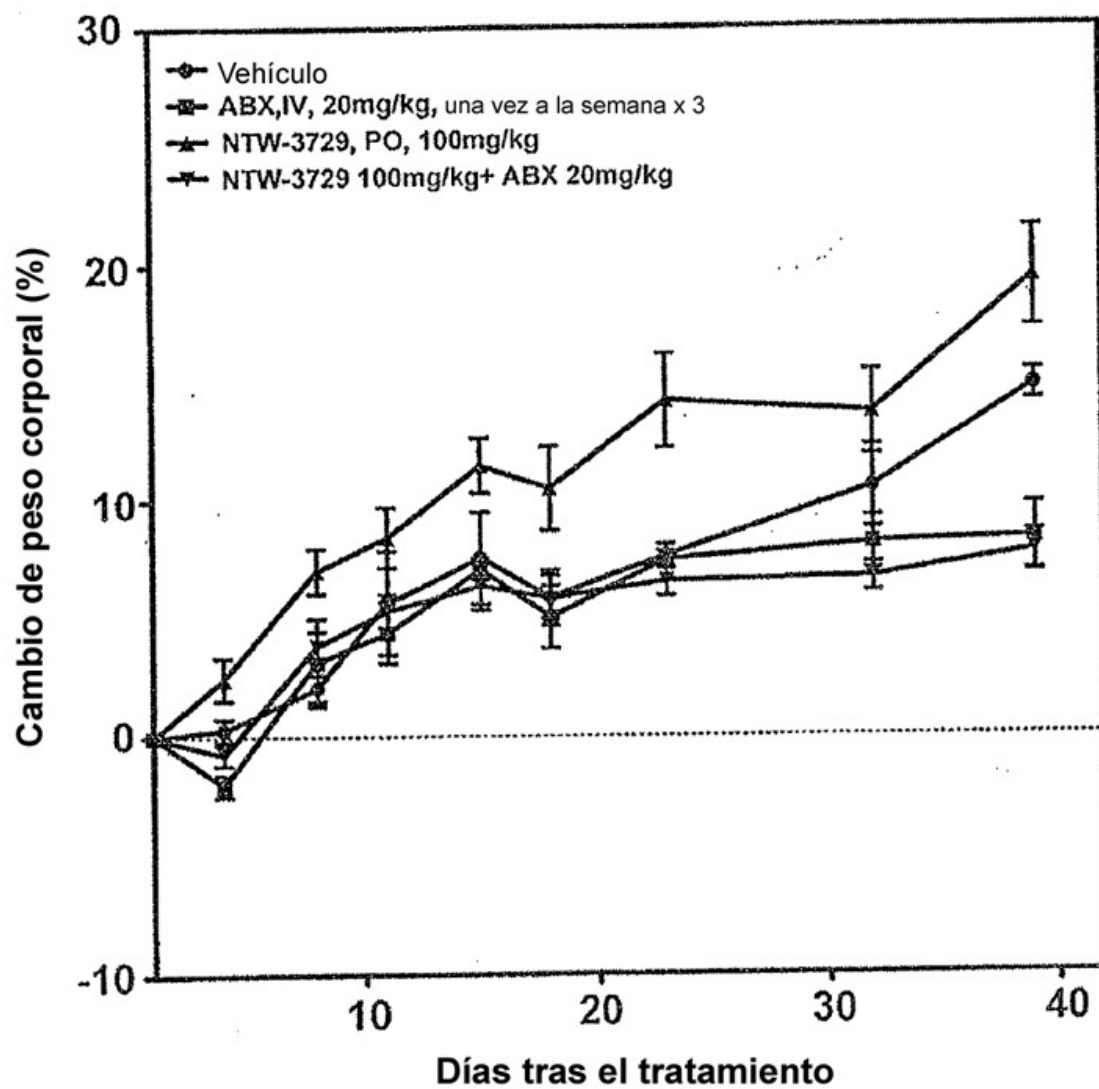


FIG. 13

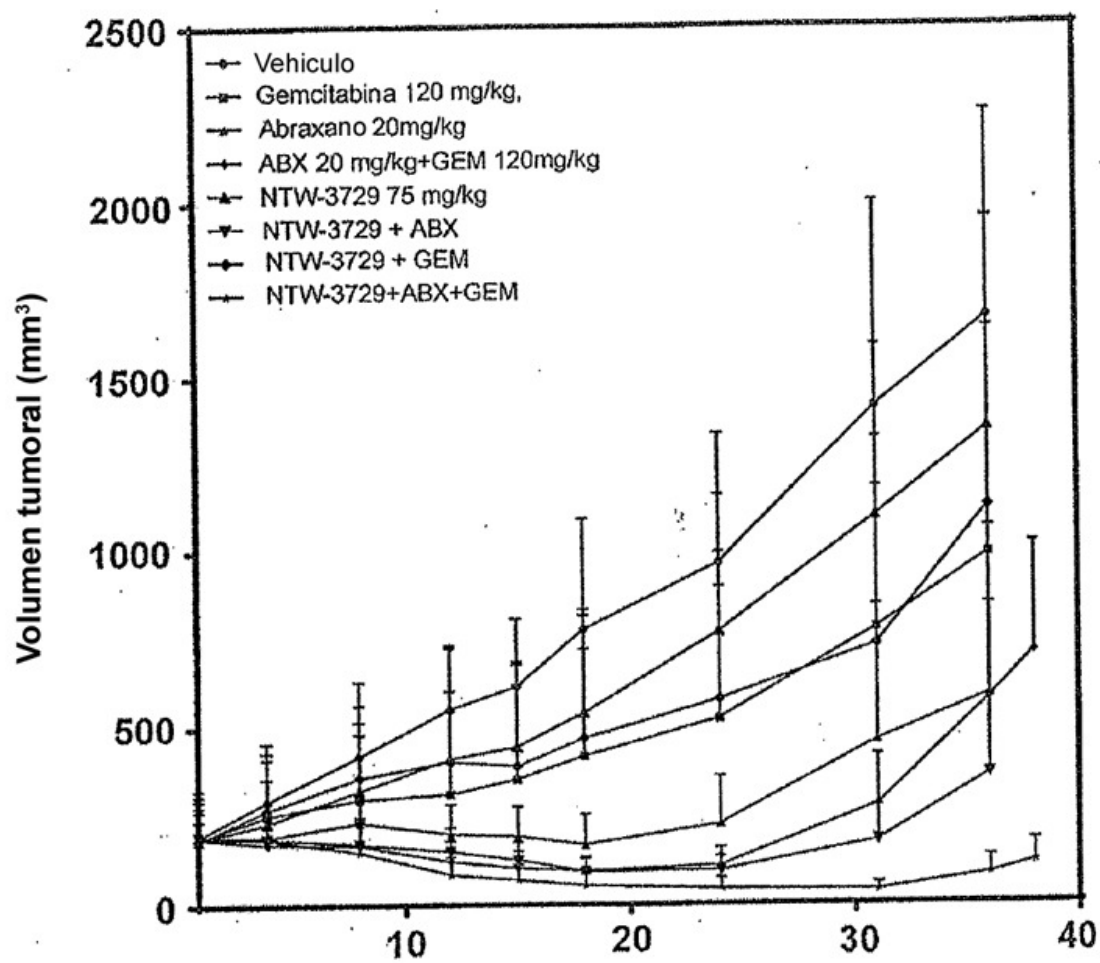


FIG. 14

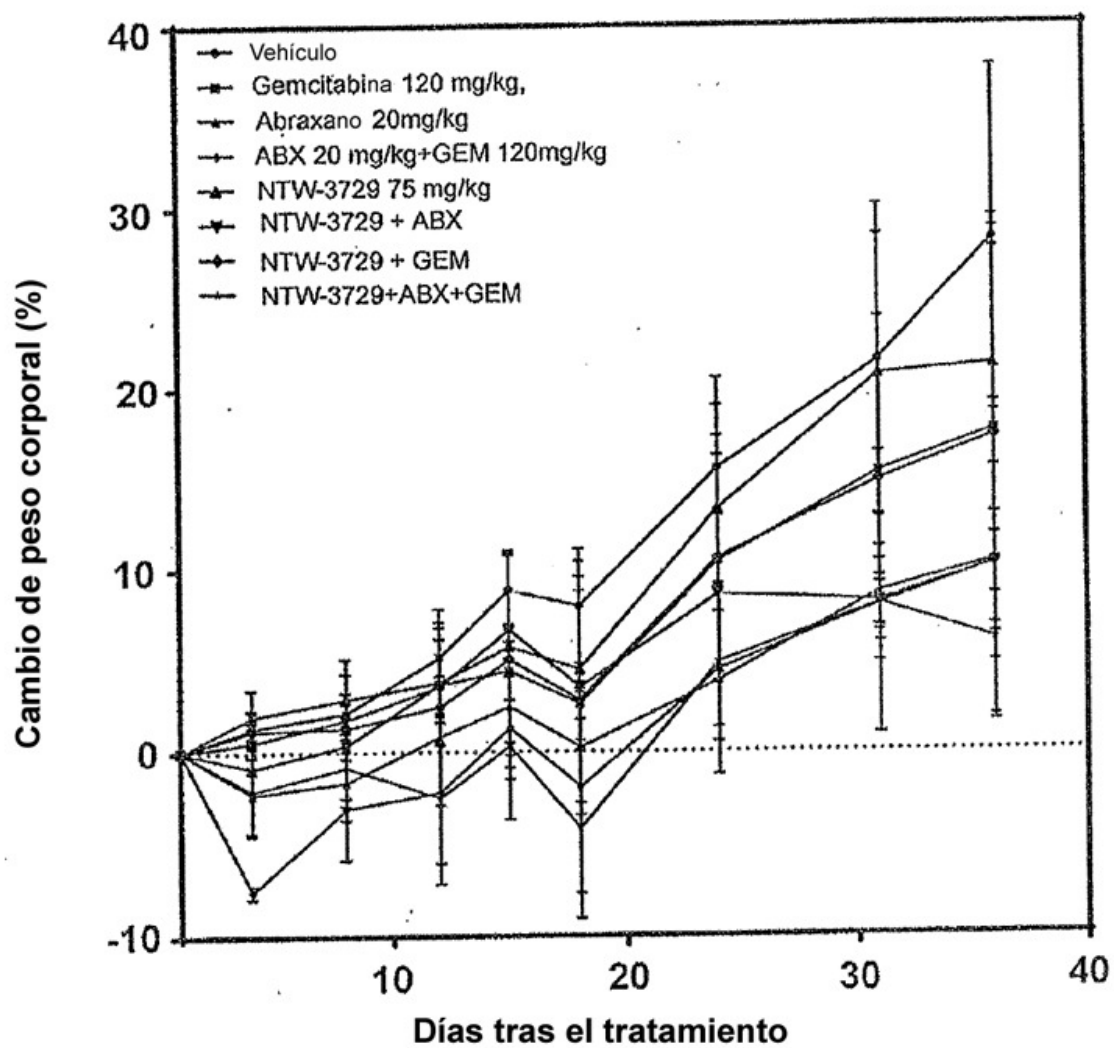


FIG. 15

T/C el día 24

