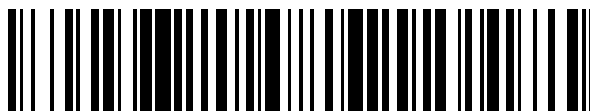


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 046**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2013 PCT/US2013/028607**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13130962**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2013 E 13711995 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2820010**

54 Título: **Derivados de benzofuran-2-sulfonamida como moduladores del receptor de quimiocinas**

30 Prioridad:

01.03.2012 US 201261605300 P

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

24.09.2018

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**YUAN, HAIQING;
BEARD, RICHARD L.;
LIU, XIAOXIA;
DONELLO, JOHN E.;
VISWANATH, VEENA y
GARST, MICHAEL E.**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 683 046 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzofuran-2-sulfonamida como moduladores del receptor de quimiocinas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de la benzofuran-2-sulfonamida piridina, los procesos para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que contienen este mismo compuesto para usar como producto farmacéutico como modulador de receptores de quimiocinas. La invención se refiere específicamente a este compuesto y a sus composiciones farmacéuticas para usar en el tratamiento de trastornos asociados con la modulación del receptor de quimiocinas.

Antecedentes de la invención

Las quimiocinas son un grupo de péptidos de 7 a 14 kd que desempeñan un papel importante en el reclutamiento y migración de leucocitos durante la inflamación, por lo que constituyen un blanco importante para las terapias antiinflamatorias (Wells y col., 2006). Actúan uniéndose a siete receptores transmembrana acoplados a proteínas G, los receptores de quimiocinas. El sistema de quimiocinas es complejo, habiéndose detectado aproximadamente 50 quimiocinas y 20 receptores de quimiocinas identificados en humanos, con frecuencia actuando con redundancia, lo que hace difícil la selección de antagonistas específicos (Gerard y Rollins, 2001). Las estrategias de bloqueo genético han confirmado la importancia de quimiocinas como reguladores de la función inmunitaria, pero la delección de quimiocinas específicas únicamente ha dado lugar a defectos específicos y relativamente leves en la respuesta inflamatoria, resaltando aún más la redundancia compleja del sistema. La selectividad es crucial para uso de antagonistas del receptor de quimiocinas en enfermedades sistémicas en las que esté implicado un único sistema quimiocina-receptor, tal como en la aterosclerosis, en la que el sistema de macrófagos / monocitos desempeña un papel preponderante para permitir un control sutil y específico sobre la función inmunitaria (Eisberg y col., 2006; Fera y Diaz Gonzalez y col., 2006).

Muchas condiciones oculares se caracterizan por una migración e infiltración inadecuada de células, tal como leucocitos y células endoteliales, al ojo, con efectos perjudiciales para las estructuras oculares (Wallace y col., 2004). En estas enfermedades se han detectado quimioquinas, siendo aparente una regulación defectuosa del sistema de quimiocinas en el rechazo del injerto de córnea, en la retinopatía diabética, en la age-related macular degeneration (degeneración macular relacionada con la edad - ARMD), en enfermedades inflamatorias crónicas como la uveítis, ojo seco, etc. Los ratones que carecen de CCR2 o MCP-1 desarrollan características de la ARMD con la edad, incluidos depósitos de drusas, neovascularización coroidea y atrofia de fotorreceptores, lo que indica un papel crucial de la señalización de esta quimiocina y su receptor (Amabati y col., 2003). Por ello, un inhibidor específico del receptor de CCR2 podría tener un beneficio terapéutico potencial en enfermedades oculares como la ARMD. Sin embargo, varios estudios en humanos y animales han identificado varias quimiocinas en distintas formas de uveítis, producida por células infiltrantes y residentes, lo que sugiere fuertemente un papel destacado de estas moléculas en su patogénesis. Los estudios en los modelos de rata y ratón de uveítis han demostrado el aumento de la monocyte chemoattractant protein-1 (proteína quimiotáctica de monocitos 1 - MCP-1), de la macrophage inflammatory protein-1 (proteína inflamatoria de macrófagos 1 - MIP-1), de RANTES, el stromal derived factor-1 (factor derivado estromal-1 - SDF-1), que son potentes quimiotácticos para monocitos y células T (Fang y col., 2004; Keino y col., 2003). Se han obtenido resultados similares en células mononucleares de sangre periférica en pacientes con aguda anterior uveitis (uveítis anterior aguda - AAU), la forma más común de uveítis humana (Klitgaard y col., 2004). Los ratones knockout de MCP-1 y los ratones knockout de CCR5 muestran uveítis inducida por endotoxinas, que es el modelo animal para AAU (Takeuchi y col., 2005; Tuailon y col., 2002). También se ha demostrado que el bloqueo del sistema de quimiocinas corriente arriba con el uso de bloqueantes de NF- κ B atenúa significativamente la AAU experimental en ratas (Yang y col., 2005). El bloqueo de NF- κ B da lugar a la inhibición transcripcional de múltiples quimiocinas. Dada la complejidad de la patogénesis en la uveítis, es improbable que la inhibición selectiva de un receptor de quimiocinas en monoterapia ofrezca un beneficio terapéutico. Se ha demostrado que un papel similar de múltiples quimiocinas se correlaciona con la fase clínica de la enfermedad en la retinopatía diabética y en el ojo seco (Meleth y col., 2005; Yamagami y col., 2005). En estas enfermedades oculares puede ser beneficioso el uso de inhibidores de amplio espectro del receptor que inhibe la función de una amplia gama de quimiocinas.

El primer broad spectrum chemokine inhibitor (inhibidor de las quimiocinas de amplio espectro - BSCI) que se comunicó se denominó Péptido 3, que estaba derivado de la secuencia de la quimiocina humana MCP-1 y que se demostró bloqueaba la migración de monocitos en respuesta a MCP-1, MIP-1, RANTES y SDF-1 (Reckless y Grainger. 1999). Se observó que un análogo peptídico cíclico retroinvertido del Péptido 3, construido con D-aminoácidos en la secuencia inversa, denominado NR58-3.14.3, era un inhibidor más potente de quimiocinas (Beech y col., 2001). El NR58 3.14.3 se ha utilizado para ensayar actividades antiinflamatorias en modelos animales de aterosclerosis, inflamación pulmonar, síndrome de colon irritable etc. (Beech y col., 2001; Grainger y Reckless, 2003; Tokuyama y col., 2005). Sin embargo, hay varias desventajas para utilizar estos BSCI como estrategia terapéutica a largo plazo. Los BSCI conocidos son péptidos que tienen una potencia relativamente baja, mala farmacocinética y son inestables in vivo. De forma adicional, el uso sistémico de inhibidores del receptor de quimiocinas de amplio espectro podría potencialmente dar lugar a efectos adversos perjudiciales debido a su actividad antiinflamatoria sistémica. Sin embargo, en enfermedades oculares, una aplicación local o tópica evitará que el inhibidor de amplio espectro se absorba sistémicamente. La identificación de una

molécula inhibidora pequeña de varios receptores de quimiocinas podría ser muy útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares. Dada la evidencia del papel de múltiples quimiocinas en diferentes enfermedades oculares, y considerando estos resultados, proponemos que el uso de inhibidores de receptores de quimiocinas de amplio espectro de moléculas pequeñas y grandes será útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares locales incluidas, aunque no de forma limitativa, uveítis, ojo seco, retinopatía diabética, enfermedad ocular alérgica y retinopatías proliferativas. La manipulación de múltiples quimiocinas supone, por tanto, un enfoque terapéutico novedoso en el tratamiento de las enfermedades oculares.

WO2008008374 describe inhibidores de CCR2 y métodos de uso de los mismos.

WO03/099773 describe de inhibidores CCR9 y métodos de uso de los mismos.

US2012014997 describe inhibidores de CCR9 y métodos de uso de los mismos.

US7622583 describe heteroaril-sulfonamidas como antagonistas del receptor de CCR2.

US20110118248 describe heteroaril-sulfonamidas como antagonistas del receptor de CCR2.

US7884110 describe inhibidores de CCR2 y métodos de uso de los mismos.

US 2008/0293720 describe moduladores de receptores de quimiocinas de piridinil-sulfonamida.

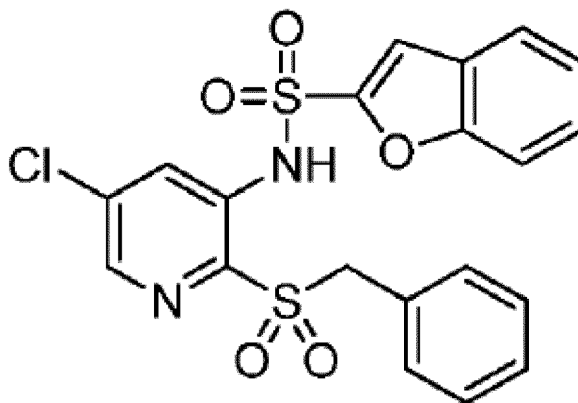
US7393873 describe derivados de arilsulfonamida.

Sumario de la invención

Se ha descubierto recientemente un novedoso derivado benzofuran-2-sulfonamida de piridina que es un modulador potente y selectivo del receptor de quimiocinas. Como tal, el compuesto descrito en la presente memoria es útil para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos asociados con la modulación de los receptores de quimiocinas. El término “modulador”, como se utiliza en la presente memoria, incluye aunque no de forma limitativa: agonista del receptor, antagonista, agonista inverso, antagonista inverso, agonista parcial, antagonista parcial.

Esta invención describe un compuesto que tiene actividad biológica de receptor de quimiocina. El compuesto, según la presente invención tiene, por tanto, un uso medicinal, por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos con enfermedades y afecciones que se alivian mediante modulación del receptor de quimiocinas.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula, sus hidratos, solvatos, formas cristalinas, tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



El compuesto de la invención es:

N-[2-(benzylsulfonyl)chloropridin-3-yl]-1-benzofuran-2-sulfonamida.

Algunos compuestos descritos en la presente memoria tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, dicha notación R y S se usa en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-13.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada del compuesto identificado anteriormente y que presentan efectos toxicológicos no deseados

mínimos o ausentes. Las “sales farmacéuticamente aceptables” según la invención incluyen las formas no tóxicas de sales ácidas o alcalinas terapéuticamente activas que el compuesto pueda formar.

La forma de sal de adición ácida del compuesto que se produce en su forma libre como base puede obtenerse al tratar la base libre con un ácido adecuado, tal como un ácido inorgánico; por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; o un ácido orgánico tal como, por ejemplo, acético, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, cítrico, metilsulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, ácido fórmico y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl& Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

La forma de sal de adición de base del compuesto que aparece en su forma ácida puede obtenerse tratando el ácido con una base adecuada, tal como una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, amoniaco y similares; o una base orgánica, tal como por ejemplo, L-arginina, etanolamina, betaína, benzatina, morfolina y similares. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl& Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

El compuesto y sus sales pueden estar en forma de un solvato, que se incluye dentro del alcance de la presente invención. Estos solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

El compuesto según la presente invención puede existir en distintas formas polimórficas. Aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior, tales formas están previstas para ser incluidas dentro del alcance de la presente invención.

El compuesto de la invención es para usar en el tratamiento o en la prevención de condiciones en las que es probable que sea un componente implicado en los receptores de quimiocinas.

En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional de la invención, el compuesto se proporciona para usar en un método para tratar trastornos asociados con la modulación de receptores de quimiocinas. Dichos métodos pueden llevarse a cabo, por ejemplo, administrando a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención.

El compuesto es útil para el tratamiento de mamíferos, incluidos los seres humanos, con una serie de condiciones y enfermedades que se alivian mediante modulación del receptor de quimiocinas.

Las utilidades terapéuticas de los moduladores de los receptores de quimiocinas son enfermedades y condiciones inflamatorias de la piel, incluidas aunque no de forma no limitativa: rosácea (dilatación de los vasos sanguíneos justo debajo de la piel), quemaduras solares, daño crónico por el sol, eritemas discretos, psoriasis, dermatitis atópica, sofocos relacionados con la menopausia, sofocos resultantes de la orquiectomía, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica, dermatitis irritante, telangiectasia (dilataciones de pequeños vasos sanguíneos previamente existentes) de la cara, rhinophyma (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular), nariz bulbosa roja, erupciones cutáneas similares al acné (puede exudar o formar costras), sensación de ardor o escozor de la cara, ojos irritados y enrojecidos y llorosos, hiperactividad cutánea con dilatación de los vasos sanguíneos de la piel, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor y otras enfermedades inflamatorias de la piel, queratosis actínicas, queratosis arsénicas, acné inflamatorio y no inflamatorio, ictiosis y otros trastornos de la queratinización e hiperproliferativos de la piel, eczema, cicatrización de heridas.

Las utilidades terapéuticas de los moduladores de los receptores de las quimiocinas son: enfermedades inflamatorias oculares incluídas, aunque no de forma limitativa, uveítis, ojo seco, queratitis, enfermedad ocular alérgica y condiciones que afectan a la parte posterior del ojo, tal como maculopatías y degeneración de la retina, incluida la degeneración macular no exudativa asociada con la edad, degeneración macular exudativa asociada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, neuroretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide, y edema macular diabético; uveítis, retinitis, y coroiditis, tal como epitelopatía pigmentaria, placoides multifocales agudas, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, uveítis intermedia (pars planitis), infecciosa (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), coroiditis multifocal, multiple evanescent white dot syndrome (síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples - MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigínea, síndrome de fibrosis subretiniana y uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares / enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión venosa central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa ramificada de la retina, cambios de fondo de ojo por hipertensión, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión venosa hemiretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la arteria ramificada de la retina, carotid artery disease (enfermedad de la arteria carótida - CAD), vasculitis ramificada escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía familiar exudativa, y enfermedad de Eales; condiciones traumáticas

/ quirúrgicas, tales como oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de la retina, trauma, condiciones causadas por láser, condiciones causadas por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación, y retinopatía por trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos tales como retinopatía proliferativa vitreal y membranas epiretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, presumed ocular histoplasmosis syndrome (síndrome de presunta histoplasmosis ocular - POHS), endoftalmítis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección de VIH, enfermedad coroidea asociada con infección de VIH, enfermedad uveítica asociada con infección de VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa, y miasis; trastornos genéticos tales como la retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos retinianos con distrofias asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de cono, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia del epitelio pigmentario de la retina en patrón, retinosquiasis vinculada al cromosoma X, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti, y pseudoxantoma elasticum; agujeros / desgarres de retina, tales como desprendimiento de la retina, agujero macular y desgarre gigante de la retina; tumores tales como enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, melanoma uveal posterior, hemangioma corioideo, osteoma corioideo, metástasis corioidea, hamartoma combinado de la retina y del epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo de ojo, astrocitoma retiniano, y tumores linfoides intraoculares; y otras enfermedades varias que afectan a la parte posterior del ojo tales como coroidopatía punctata interna, epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica, y epitelitis pigmentaria aguda de la retina.

En otra realización adicional de la invención, el compuesto se proporciona para usar en un método para tratar trastornos asociados con la modulación de receptores de quimiocinas. Estos métodos pueden llevarse a cabo, por ejemplo, administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y formas cristalinas del mismo.

La presente descripción se refiere al uso de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares incluidas, aunque no de forma limitativa, uveítis, ojo seco, queratitis, enfermedad ocular alérgica y condiciones que afectan a la parte posterior del ojo, tales como maculopatías y degeneración de la retina, incluida la degeneración macular no exudativa asociada con la edad, degeneración macular exudativa asociada con la edad, neovascularización coroidal, retinopatía diabética, neuroretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide, y edema macular diabético; uveítis, retinitis, y coroiditis, tales como epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, uveítis intermedia (pars planitis) infecciosa (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), coroiditis multifocal, multiple evanescent white dot syndrome (síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples - MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, síndrome de fibrosis subretiniana y uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares / enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión venosa central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa ramificada de la retina, cambios de fondo de ojo por hipertensión, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión venosa hemiretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la arteria ramificada de la retina, carotid artery disease (enfermedad de la arteria carótida - CAD), vasculitis ramificada escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía familiar exudativa, y enfermedad de Eales; condiciones traumáticas / quirúrgicas, tales como oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de la retina, trauma, condiciones causadas por láser, condiciones causadas por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación, y retinopatía por trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos tales como retinopatía proliferativa vitreal y membranas epiretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, toxocariasis ocular, presumed ocular histoplasmosis syndrome (síndrome de presunta histoplasmosis ocular - POHS), endoftalmítis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección de VIH, enfermedad coroidea asociada con infección de VIH, enfermedad uveítica asociada con infección de VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa, y miasis; trastornos genéticos tales como la retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos retinianos con distrofias asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de cono, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia del epitelio pigmentario de la retina en patrón, retinosquiasis vinculada al cromosoma X, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti, y pseudoxantoma elasticum; agujeros / desgarres de retina, tales como desprendimiento de la retina, agujero macular y desgarre gigante de la retina; tumores tales como enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, melanoma uveal posterior, hemangioma corioideo, osteoma corioideo, metástasis corioidea, hamartoma combinado de la retina y del epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo de ojo, astrocitoma retiniano, y tumores linfoides intraoculares; y otras enfermedades varias que afectan a la parte posterior del ojo tales como coroidopatía punctata interna, epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica, y epitelitis pigmentaria aguda de la retina.

La cantidad real del compuesto a administrar en cualquier caso dado la determinará un médico teniendo en cuenta las circunstancias pertinentes, tales como la severidad de la condición, la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa de la condición y la vía de administración.

El compuesto se administrará al paciente por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares pudiendo ser deseables o necesarias otras rutas, en especial si el paciente experimenta náuseas. Estas otras rutas pueden incluir, sin excepción, la administración transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, a través de un stent de implante, intratecal, intravítrea, tópica al ojo, administración ocular posterior, intramuscular, intravenosa e intrarrectal. De forma adicional, las formulaciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto activo durante un período de tiempo dado o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberada en un momento determinado durante el curso de la terapia.

En otra realización de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo. La frase “farmacéuticamente aceptable” significa que el vehículo, diluyente o excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden utilizarse en forma de un sólido, una solución, una emulsión, una dispersión, un parche, una micela, un liposoma, y similares, en donde la composición resultante contiene el compuesto de la presente invención, como un ingrediente activo, en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones enterales o parenterales. El compuesto de la invención puede combinarse, por ejemplo, con los vehículos no tóxicos habituales farmacéuticamente aceptables para comprimidos, pastillas, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para usar. Los vehículos que pueden utilizarse incluyen glucosa, lactosa, goma de acacia, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos y otros vehículos adecuados para usar en preparaciones de fabricación, en forma sólida, semisólida o líquida. De forma adicional, pueden utilizarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. El compuesto de la invención se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o condición de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, gominolas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos que contengan el compuesto de la invención en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos también pueden fabricarse mediante métodos conocidos. Los excipientes utilizados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; (2) agentes granulantes y disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; (3) agentes aglutinantes tales como goma tragacanto, almidón de maíz, gelatina o acacia, y (4) agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción constante durante un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo, tal como el monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el compuesto de la invención se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda, en donde el compuesto de la invención se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según métodos conocidos utilizando agentes dispersantes o agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite suave y fijo incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluido el ácido oleico), aceites vegetales naturales, como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similar. Pueden incorporarse tampones, conservantes, antioxidantes y similares según sea necesario.

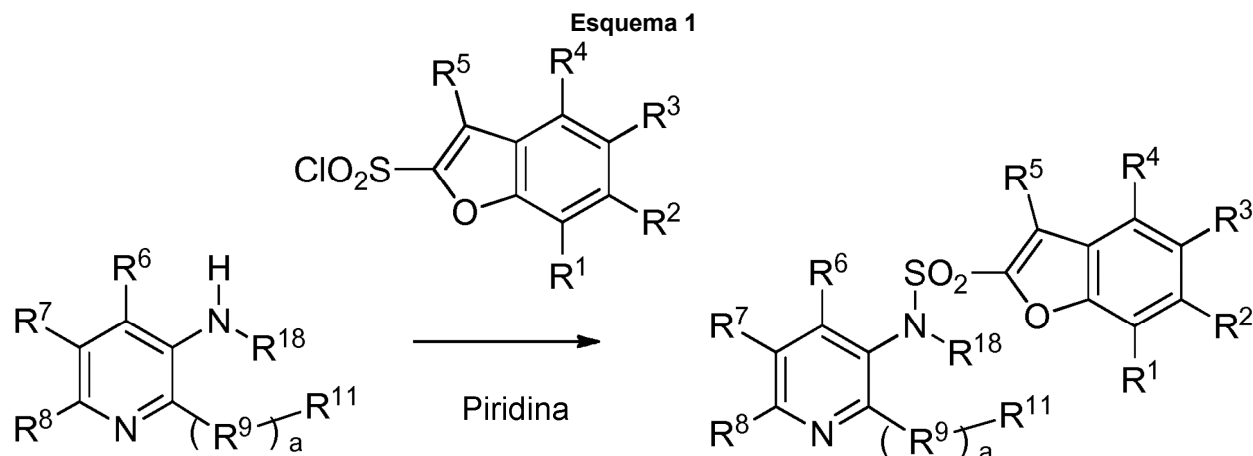
El compuesto de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a través de distintas rutas, que incluyen, aunque no de forma limitativa, colirios, inyección directa, aplicación en la parte posterior del ojo o formulaciones que pueden mejorar adicionalmente la duración prolongada de las acciones tales como un gránulo, suspensión, gel de liberación lenta o dispositivos de liberación sostenida, tal como cualquier drug delivery system (sistema de suministro de fármacos - DDS) adecuado conocido en la técnica. Aunque se prefiere la administración tópica, este compuesto puede utilizarse también en un implante intraocular como se describe en la patente US-7.931.909.

El compuesto de la invención también puede administrarse en forma de supositorios para una administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el compuesto de la invención con un excipiente adecuado no irritante, tal como la manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos de polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura ordinaria, pero que se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Puesto que los pacientes individuales pueden presentar una amplia variación en cuanto a la severidad de los síntomas, y cada fármaco tiene sus características terapéuticas únicas, el modo preciso de administración y dosificación empleados para cada paciente se deja a la discreción del médico.

El compuesto y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria son útiles como medicamentos en mamíferos, incluidos los seres humanos, para el tratamiento de enfermedades y/o alivio de enfermedades que respondan al tratamiento por agonistas o antagonistas funcionales de los receptores de quimiocinas. Por tanto, en realizaciones adicionales de la invención, se proporciona un compuesto para usar en un método para tratar un trastorno asociado a la modulación de receptores de quimiocinas. Dichos métodos pueden llevarse a cabo, por ejemplo, administrando a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención. Como se utiliza en la presente memoria, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de composición farmacéutica que logrará la respuesta biológica o médica de un paciente que lo necesite buscada por el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

La presente invención se refiere también a procesos para preparar el compuesto de la invención. El compuesto según la invención puede prepararse de modo análogo a los métodos convencionales, tal como los entienden el experto en la técnica de la química orgánica de síntesis. Los derivados de benzofuran-2-sulfonamida descritos se prepararon mediante los métodos que se muestran en el **esquema 1**. Los expertos en la técnica podrán modificar y/o adaptar de forma rutinaria el esquema 1 para sintetizar el compuesto de la invención.



Descripción detallada de la invención

Como se utiliza en la presente memoria, el uso del singular incluye el plural, salvo que se indique lo contrario de forma específica.

El compuesto de la invención puede formar sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, y dichas sales farmacéuticamente aceptables del compuesto descrito en la presente memoria también están dentro del alcance de la invención.

La presente invención incluye todos los compuestos enriquecidos isotópicamente farmacéuticamente aceptables. El compuesto de la invención puede contener uno o más átomos isotópicos enriquecidos o en una proporción distinta a la natural, tal como deuterio ^2H (o D) en lugar de protio ^1H (o H) o el uso de material enriquecido con ^{13}C en lugar de ^{12}C , y similares. Pueden utilizarse sustituciones similares para N, O y S. El uso de isótopos puede ayudar en los aspectos analíticos y terapéuticos de la invención. Por ejemplo, el uso de deuterio puede aumentar la semivida in vivo alterando el metabolismo (tasa) del compuesto de la invención. Estos compuestos pueden prepararse según las preparaciones descritas mediante el uso de reactivos enriquecidos isotópicamente.

Como resultará evidente para el experto en la técnica, pueden obtenerse formas isoméricas individuales mediante separación de mezclas de las mismas de un modo convencional. Por ejemplo, en el caso de los diastereoisómeros, puede emplearse una separación cromatográfica.

Los nombres de los compuestos se generaron con ACD versión 12.0, y algunos nombres de los productos intermedios y reactivos utilizados en los ejemplos se generaron con software, tal como Chem Bio Draw Ultra, versión 12.0 o Auto Nom 2000 de MDL ISIS Draw 2.5 SP1. En general, la caracterización de los compuestos se lleva a cabo según los siguientes métodos:

Los espectros de RMN se registran en *Varian* 600 o *Varian* 300, en el disolvente indicado a temperatura ambiente; cambios químicos en [ppm], constantes de acoplamiento en [Hz].

Todos los reactivos, disolventes, catalizadores para los que no se ha descrito la síntesis se adquieren de proveedores químicos tales como Sigma Aldrich, Fluka, Bio-Blocks, Combi-blocks, TCI, VWR, Lancaster, Oakwood, Trans World Chemical, Alfa, Fisher, Maybridge, Frontier, Matrix, Ukrorgsynth, Toronto, Ryan Scientific, SiliCycle, Anaspec, Syn Chem, Chem-Impex, MIC-scientific, Ltd; sin embargo algunos productos intermedios conocidos se prepararon según procedimientos publicados. Los disolventes se adquirieron de fuentes comerciales de suficiente calidad y se utilizaron tal como se recibieron. Las reacciones sensibles al aire y/o a la humedad se llevaron a cabo bajo una atmósfera de Ar o N₂.

Normalmente los compuestos descritos en la presente memoria se purificaron mediante cromatografía: CombiFlash Companion y RediSep Rf gel de sílice 60 (0,04-0,063 mm); Cromatografía en capa fina preparativa (PTLC): *Analtech* (gel de sílice 60 F de 254, 500 o 1000 µm).

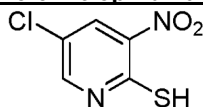
En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

CH ₂ Cl ₂	diclorometano
AcOH	ácido acético
NaOH	hidróxido sódico
MeOH	metanol
CD ₃ OD	metanol deuterado
HCl	ácido clorhídrico
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CHCl ₃	cloroformo
DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado
THF	tetrahidrofurano
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
Et ₃ N	trietilamina
Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
iPr ₂ NEt	N, N'-diisopropiletilamina
MPLC	cromatografía líquida de media presión
NH ₄ Cl	cloruro amónico
mCPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
KOH	hidróxido de potasio
Et ₂ O	dietiléter
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
POCl ₃	fosforilcloruro
TFA	ácido 2,2,2-trifluoroetanoico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
Na ₂ S·9H ₂ O	sulfuro sódico no anhidro

Los ejemplos 7 - 119 no forman parte de la presente invención y se incluyen solamente como referencia.

Ejemplo 1:

Producto intermedio 1
5-cloro-3-nitropiridina-2-tiol

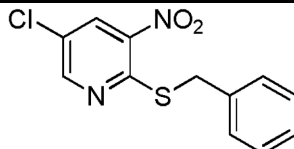


A una solución de 2,5-dicloro-3-nitropiridina (524 mg, 2,70 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió Na₂S·9H₂O y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se extinguió con HCl 1 N y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con

Na₂SO₄ anhidro y se concentró *in vacuo*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30 % de EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 1** (378 mg, 74 %).
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H).

5 Ejemplo 2

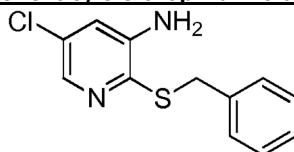
Producto intermedio 2 2-(benciltio)-5 cloro-3-nitropiridina



Una mezcla de **producto intermedio 1** (332 mg, 1,74 mmol), (bromometil)benceno (299 mg, 1,74 mmol) y K₂CO₃ (1,2 g, 8,74 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en columna (0 ~ 30 % de acetato de etilo en hexano) para producir el **producto intermedio 2** (417 mg, 85 %).
RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 8,88 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 2H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 4,50 (s, 2H).

20 Ejemplo 3

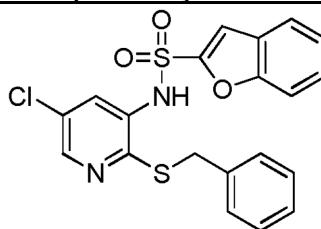
Producto intermedio 3 2-(benciltio)-5 cloropiridin-3-amina



El **producto intermedio 2** (417 mg, 1,49 mmol) se disolvió en MeOH (30 ml). Se añadió Zn (2,4 g, 37,23 mmol) y NH₄Cl (1 ml) a la solución. Después de agitar la mezcla durante 10 min a temperatura ambiente, el sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío y, a continuación, el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (0 ~ 30 % EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 3** (326 mg, 88 %).
RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 7,82 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,63 Hz, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,48 Hz, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,44 (s, 2H).

Ejemplo 4

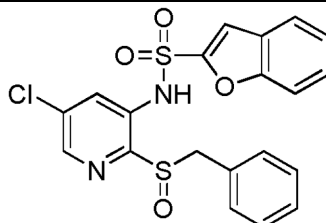
Compuesto 1 N-[2-(benciltio)-5-cloropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



Se calentó una mezcla del **producto intermedio 3** (326 mg, 1,30 mmol) y cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (281 mg, 1,30 mmol) en piridina (3 ml) a 100 °C durante la noche. La piridina se eliminó mediante presión reducida y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice directamente, aislándose el **compuesto 1** con 30 % EtOAc en hexano (277 mg, 50 %).
RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 9,25 (br. s., 1H), 8,40 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,71 - 7,79 (m, 2H), 7,50 - 7,61 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 3H), 6,98 - 7,07 (m, 2H), 4,18 (s, 2H).

45 Ejemplo 5

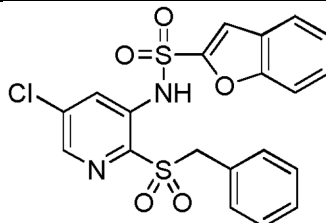
Compuesto 2
N-[2-(bencilsulfinil)cloropridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



A una solución del **compuesto 1** (219 mg, 0,509 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C se añadió *m*CPBA (102 mg, 0,509 mmol). Tras agitar durante 30 min a 0 °C, la mezcla se separó en dos porciones. Una porción (5 ml) se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 ~ 100 % EtOAc en hexano seguido de 0 ~ 10 % MeOH en CH₂Cl₂) para producir el **compuesto 2** en forma de sólido (92 mg).
 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,81 (br. s., 1H), 7,62 - 7,71 (m, 1H), 7,03 - 7,45 (m, 9H), 4,52 (d, J = 12,89 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 12,89 Hz, 1H).

Ejemplo 6

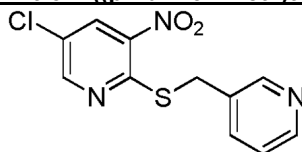
Compuesto 3
N-[2-(bencilsulfonil)cloropridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



A la otra porción (5 ml) de la reacción del ejemplo 5 se añadió *m*CPBA (110 mg, 0,548 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0 ~ 100 % EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 3** en forma de sólido (63 mg).
 RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, J = 2,05 Hz, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 2H), 7,32 - 7,45 (m, 3H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 7,08 - 7,15 (m, 3H), 6,95 - 7,04 (m, 2H), 4,83 (s, 2H).

Ejemplo 7

Producto intermedio 4
5-cloro-3-nitro-2-((piridin-3-ilmetil)tio)piridina

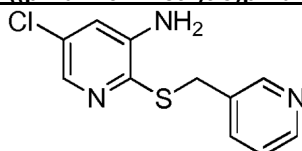


A una solución de **producto intermedio 1** (416 mg, 2,19 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 3-(bromometil)piridina bromhidrato (554 mg, 2,19 mmol) y K₂CO₃ (1,5 g, 10,95 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre Na₂SO₄, concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0 ~ 30 % acetato de etilo en hexano) para producir el **producto intermedio 4** (462 mg, 75 %).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,05 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 1,32, 4,84 Hz, 1H), 7,94 (ddd, J = 1,61, 1,91, 8,22 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 5,14, 7,48 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H).

Ejemplo 8

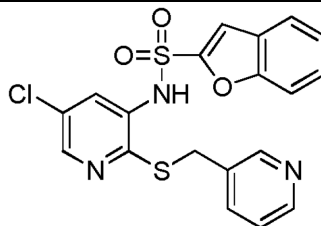
Producto intermedio 5
5-cloro-2-((piridin-3-ilmetil)tio)piridin-3-amina



A una solución del **producto intermedio 4** (460 mg, 1,64 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NH₄Cl acuoso saturado (2 ml) y polvo de cinc (2,7 g, 41,07 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, el filtrado se extrajo con EtOAc ($\times 2$). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 5** bruto (314 mg, 76 %) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 1,47, 4,99 Hz, 1H), 7,81 (dt, *J* = 1,91, 7,92 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,23 - 7,41 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H).

Ejemplo 9

Compuesto 4
N-{5-cloro-2-[piridin-3-ilmetil]tio}piridin-3-il}-1-benzofuran-2-sulfonamida

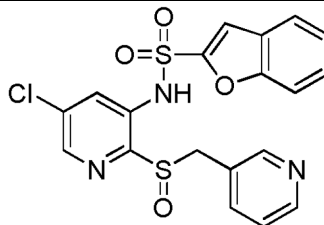


Al **producto intermedio 5** (310 mg, 1,24 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (268 mg, 1,24 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas, a continuación se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (268 mg, 1,24 mmol) adicional y la mezcla se calentó durante otras 24 horas y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % de EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 4** (201 mg, 38 %).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 4,70 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,22 Hz, 1H), 7,36 (td, *J* = 1,03, 7,85 Hz, 1H), 7,17 - 7,29 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,23 (s, 2H).

Ejemplo 10

Compuesto 5
N-{5-cloro-2-[piridin-3-ilmetil]sulfinil}piridin-3-il}-1-benzofuran-2-sulfonamida

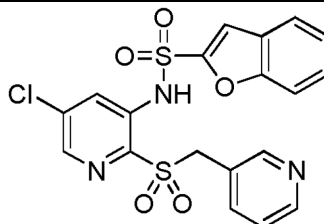


A una solución del **compuesto 4** (77 mg, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C se añadió *m*CPBA (36 mg, 0,18 mmol). Después de agitarse durante 30 min a 0 °C, la mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 ~ 100 % de EtOAc en hexano seguido de 0 ~ 10 % de MeOH en CH₂Cl₂) para obtener el **compuesto 5** (50 mg, 62 %).

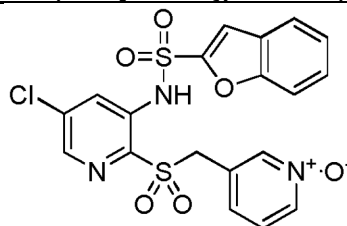
RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (dd, *J* = 1,17, 4,99 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,24 - 7,29 (m, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 4,99, 7,63 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,21 Hz, 2H), 4,45 (d, *J* = 13,50 Hz, 1H).

Ejemplo 11

Compuesto 6
N-{5-cloro-2-[piridin-3-ilmetil]sulfonyl}piridin-3-il}-1-benzofuran-2-sulfonamida



y

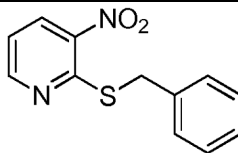
Compuesto 7**N-(5-cloro-2-[[[(1-oxidopiridin-3-il)metil]sulfonil]piridin-3-il)-1-benzofuran-2-sulfonamida**

A una solución del **compuesto 4** (79 mg, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió *m*CPBA (92 mg, 0,46 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 ~ 100 % de EtOAc en hexano seguido de 0 ~ 10 % de MeOH en CH₂Cl₂) para aislar el **compuesto 6** (11 mg) y el **compuesto 7** (15 mg).

Compuesto 6: RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 1,17, 4,99 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,05 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,05 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,92 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,23 - 7,32 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 4,99, 7,92 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H).

Compuesto 7: RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,46 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,05 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,34 - 7,42 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 5,15 (s, 2H).

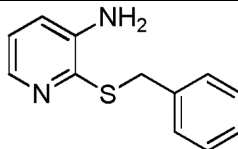
Ejemplo 12

Producto intermedio 6
2-(benciltio)-3-nitropiridina

A una solución de 3-nitropiridina-2-tiol (1,0 g, 6,41 mmol) en DMF (30 ml) se añadió (bromometil)benceno (1,10 g, 6,41 mmol) y K₂CO₃ (4,4 g, 32,05 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre Na₂SO₄, se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 ~ 30 %) para producir el **producto intermedio 6** (1,49 g de, 94 %).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,70 - 8,79 (m, 1H), 8,55 (dd, J = 1,17, 8,22 Hz, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 4,55, 8,36 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,63 Hz, 2H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 4,48 (s, 3H).

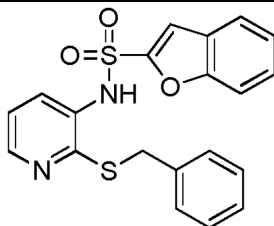
Ejemplo 13

Producto intermedio 7
2-(benciltio)piridin-3-amina

A una solución del **producto intermedio 6** (1,49 g, 6,06 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl (4 ml) y polvo de cinc (7,8 g, 121,1 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 7** bruto (1 g, 76 %) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 7,80 - 7,84 (m, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,20 - 7,24 (m, 2H), 7,15 - 7,19 (m, 1H), 6,95 - 7,02 (m, 2H), 4,30 (s, 2H).

Ejemplo 14

Compuesto 8
N-[2-(benciltio)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

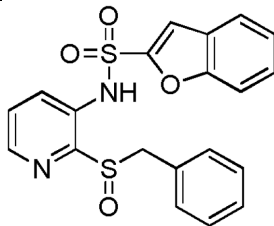


Al **producto intermedio 7** (553 mg, 2,56 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (553 mg, 2,56 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas, añadiéndose a continuación cloruro de benzofuran-2-sulfonilo adicional (553 mg, 2,56 mmol), y la reacción se calentó durante otras 24 horas, y la mezcla se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (0-30 % de EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 8** (800 mg, 79 %).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (dd, J = 1,61, 4,84 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,61, 7,78 Hz, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,33 (ddd, J = 2,20, 5,94, 8,00 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,01 - 7,14 (m, 4H), 6,92 (dd, J = 1,47, 7,63 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H).

Ejemplo 15

Compuesto 9
N-[2-(bencilsulfinil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

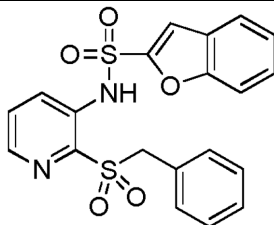


A una solución del **compuesto 8** (228 mg, 0,58 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C se añadió *m*CPBA (116 mg, 0,58 mmol). Tras agitar durante 30 min a 0 °C, la mezcla se separó en dos porciones. Una porción (5 ml) se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 ~ 100 % de EtOAc en hexano seguido de 0 ~ 10 % de MeOH en CH₂Cl₂) para producir el **compuesto 9** (205 mg, 86 %).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (dd, J = 1,03, 4,55 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,03, 8,36 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,10 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 7,44 - 7,47 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 3H), 7,05 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 12,91, 1H), 4,25 (d, J = 13,21, 1H).

Ejemplo 16

Compuesto 10
N-[2-(bencilsulfonil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

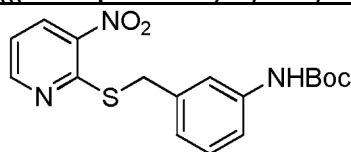


A una solución del **compuesto 8** (360 mg, 0,91 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a temperatura ambiente se añadió *m*CPBA (365 mg, 1,82 mmol). Después de agitarse durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 ~ 100 % de EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 10** (124 mg, 32 %).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (dd, J = 1,03, 8,95 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 0,73, 4,26 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,08 - 7,17 (m, 3H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 5,06 (s, 2H).

Ejemplo 17

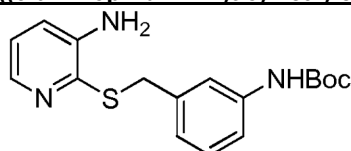
Producto intermedio 8
terc-butil (3-(((3-nitropiridin-2-il)tio)metil)fenil)carbamato



- 5 Al 3-nitropiridin-2-tiol (532 mg, 3,41 mmol) en DMF (10 ml) se añadió terc-butil (3-(bromometil)fenil)carbamato (976 mg, 3,41 mmol) y K_2CO_3 (2,35 g, 17,05 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 ~ 30 %) para producir el **producto intermedio 8** (1,22 g de, 100 %).
- 10 RMN 1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (d, J = 4,70 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (ddd, J = 1,17, 4,70, 8,22 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 18

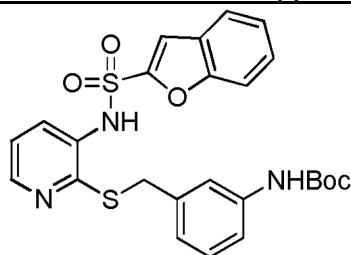
Producto intermedio 9
terc-butil (3-(((3-aminopiridin-2-il)tio)metil)fenil)carbamato



- 20 Al **producto intermedio 8** (1,18 g, 3,27 mmol) en MeOH (50 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió NH_4Cl acuoso saturado (3 ml) y polvo de cinc (5,3 g, 81,72 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, el filtrado se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 9** bruto (908 mg, 84 %) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 25 RMN 1H (600 MHz, acetona) δ 7,86 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 4,70, 7,92 Hz, 1H), 4,59 (br. s., 2H), 4,44 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

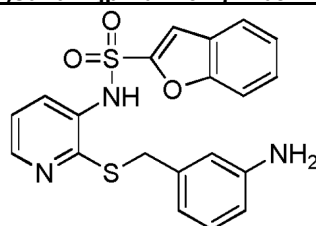
Ejemplo 19

Producto intermedio 10
terc-butil éster del ácido {3-[3-(benzofuran-2-sulfonilamino)-piridin-2-ilsulfanilmetil]-fenil}-carbámico



y

Compuesto 11
N-{2-[3-(3-aminobencil)sulfanil]piridin-3-il}-1-benzofuran-2-sulfonamida



- 40 Al **producto intermedio 9** (908 mg, 2,74 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (592 mg, 2,74 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas, a continuación se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo adicional (592 mg, 2,74 mmol) y la mezcla se calentó adicionalmente durante 24 horas y se

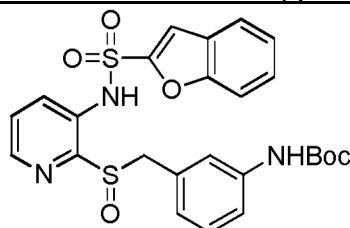
concentró in *vacuo* El producto bruto se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-40 % de EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 10** (760 mg, 54 %) y el **compuesto 11** (129 mg, 11 %).

Producto intermedio 10 RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (dd, $J = 1,17, 4,70$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 1,61, 7,78$ Hz, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 7,09 (dd, $J = 4,70, 7,92$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 8,22$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Compuesto 11 RMN ^1H (600 MHz, acetona) δ 8,37 (dd, $J = 1,47, 4,70$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 7,48 - 7,68 (m, 3H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 4,70, 7,92$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 7,63$ Hz, 1H), 6,41 - 6,57 (m, 2H), 6,31 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H).

Ejemplo 20

Producto intermedio 11
terc-butil éster del ácido {3-[3-(benzofuran-2-sulfonylamino)-piridina-2-sulfinilmetil]fenil}- carbámico

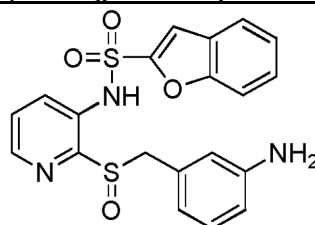


A una solución del **producto intermedio 10** (294 mg, 0,58 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió *m*CPBA (115 mg, 0,58 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna en gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **producto intermedio 11** (242 mg, 80 %).

RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (br. s., 1H), 8,43 (dd, $J = 1,17, 4,40$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,03, 8,07$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,51$ Hz, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 7,45 (dd, $J = 4,55, 8,36$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (t, $J = 7,78$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 4,27 4,33 (d, $J = 12,91$ Hz, 1H), 4,18 - 4,23 (d, $J = 12,91$ Hz, 1H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 21

Compuesto 12
N-{2-[(3-aminobencil)sulfinil]piridin-3-il}-1-benzofuran-2-sulfonamida

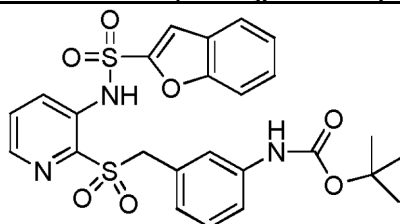


El **producto intermedio 11** (240 mg, 0,455 mmol), TFA (1 ml) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agitó toda la noche. El disolvente se eliminó y el bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50 % de acetato de etilo en hexano) para producir el **compuesto 12** (186 mg, 96 %).

RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (dd, $J = 1,32, 4,55$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,17, 8,51$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 7,41 - 7,57 (m, 4H), 7,33 (t, $J = 7,48$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,78$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 1,47, 7,92$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 13,21$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 13,21$ Hz, 1H).

Ejemplo 22

Compuesto 13
terc-butil {3-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonyl)amino]piridin-2-il)sulfonyl]metil]fenil}carbamato

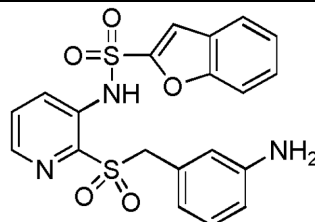


A una solución del **producto intermedio 10** (418 mg, 0,82 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió *m*CPBA (426 mg, 2,13 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **compuesto 13** (340 mg, 76 %).

RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (br. s., 1H), 8,46 (br. s., 1H), 8,15 (dd, J = 1,32, 8,66 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 4,40, 8,22 Hz, 1H), 7,44 - 7,57 (m, 3H), 7,35 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,04 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,65 (br. s., 2H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo 23

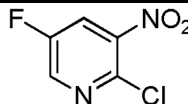
Compuesto 14
N-{2-[(3-aminobencil)sulfonil]piridin-3-il}-1-benzofuran-2-sulfonamida



El **compuesto 13** (287 mg, 0,53 mmol), TFA (1 ml) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agitó toda la noche. El solvente se eliminó y el bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50 % de acetato de etilo) para producir el **compuesto 14** (214 mg, 91 %). RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,60 - 7,67 (m, 1H), 7,54 - 7,59 (m, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,36 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 6,85 - 6,96 (m, 1H), 6,55 - 6,71 (m, 2H), 6,42 - 6,53 (m, 1H), 4,61 (d, J = 3,81 Hz, 2H).

Ejemplo 24

Producto intermedio 12
2-cloro-5-fluoro-3-nitropiridina

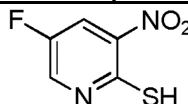


A una solución de 5-fluoro-3-nitro-piridin-2-ol (2,0 g, 12,65 mmol), cloruro de benciltrimetilamonio (1,2 g, 6,33 mmol) en CH_3CN (20 ml) se añadió POCl_3 (5 ml) y la mezcla se calentó 80 °C toda la noche. Se añadieron otros 2 ml de POCl_3 a la mezcla y la reacción se calentó a 80 °C 2 horas más. La mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0~30 % de EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 12** (1,3 g, 59 %).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 2,79, 6,60 Hz, 1H).

Ejemplo 25

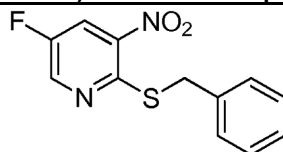
Producto intermedio 13
5-fluoro-3-nitropiridina-2-tiol



A una solución del **producto intermedio 12** (460 mg, 2,61 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se extinguió con HCl 1 N y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 26

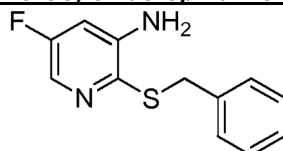
Producto intermedio 14
2-(benciltio)-5 fluoro-3-nitropiridina



- 5 Al **producto intermedio 13** bruto en DMF (10 ml) se añadieron (bromometil)benceno (477 mg, 2,61 mmol) y K_2CO_3 (1,8 g, 13,07 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 ~ 30 % de acetato de etilo en hexano) para producir el **producto intermedio 14** (420 mg, 22 %).
- 10 RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,64, 7,63 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,48 Hz, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 4,45 (s, 2H).

Ejemplo 27

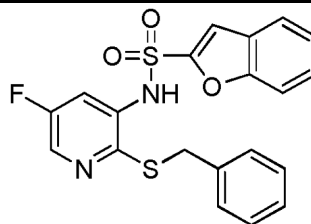
Producto intermedio 15
2-(benciltio)-5 fluoropiridin-3-amina



- 15 A una solución de **producto intermedio 14** (420 mg, 1,60 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NH_4Cl acuoso saturado (2 ml) y polvo de cinc (2,5 g, 40 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 15** bruto (288 mg, 77 %) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 20 RMN 1H (600 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 7,11 - 7,30 (m, 5H), 6,77 (dd, J = 2,64, 10,27 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H).

25 Ejemplo 28

Compuesto 15
N-[2-(bencilsulfanil)-5-fluoropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

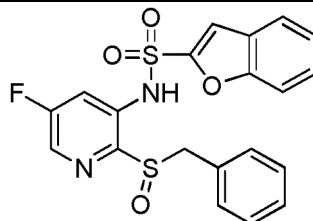


- 30 Al **producto intermedio 15** (285 mg, 1,22 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (264 mg, 1,82 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas, a continuación se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo adicional (264 mg, 1,82 mmol) y la reacción se calentó adicionalmente durante 3 horas y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % de EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 15** (379 mg, 75 %).
- 35 RMN 1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,45 - 7,58 (m, 3H), 7,38 (ddd, J = 2,93, 4,99, 7,92 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 - 7,15 (m, 3H), 6,93 (dd, J = 1,32, 7,48 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H).

Ejemplo 29

40

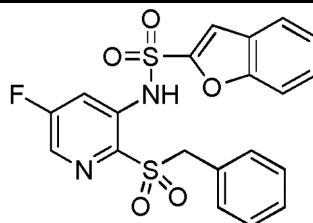
Compuesto 16
N-[2-(bencilsulfinil)-5-fluoropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



A una solución del **compuesto 15** (110 mg, 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió mCPBA (53 mg, 0,27 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **compuesto 16** (170 mg, 72 %).
 RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (br. s., 1H), 7,67 - 7,77 (m, 2H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 1H), 7,08 - 7,17 (m, 3H), 6,96 - 7,04 (m, 2H), 4,47 (d, J = 12,91 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,21 Hz, 1H).

Ejemplo 30

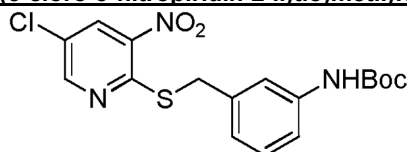
Compuesto 17
N-[2-(bencilsulfonil)-5-fluoropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



A una solución del **compuesto 15** (167 mg, 0,40 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió mCPBA (203 mg, 1,01 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **compuesto 17** (127 mg, 71 %).
 RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,35, 10,56 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 0,88 Hz, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 2H), 7,38 (td, J = 1,17, 7,48 Hz, 1H), 7,05 - 7,14 (m, 4H), 6,98 - 7,03 (m, 1H), 4,71 (s, 2H).

Ejemplo 31

Producto intermedio 16
terc-butil (3-(((5-cloro-3-nitropiridin-2-il)tio)metil)fenil)carbamato

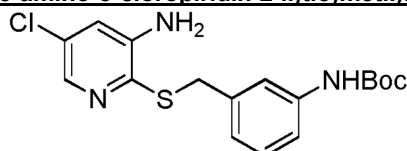


Al producto **intermedio 1** (590 mg, 3,10 mmol) en DMF (10 ml) se añadió terc-butil (3-(bromometil)fenil)carbamato (889 mg, 2,61 mmol) y K₂CO₃ (2,1 g, 15,53 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre Na₂SO₄, se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 ~ 30 %) para producir el **producto intermedio 16** (1,06 g de, 88 %).

RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 8,87 (d, J = 2,05 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 8,35 (br. s., 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 32

Producto intermedio 17
terc-butil (3-(((3-amino-5-cloropiridin-2-il)tio)metil)fenil)carbamato

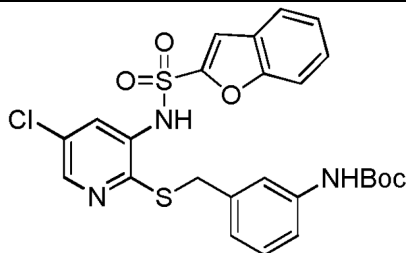


A una solución de **producto intermedio 16** (1,06 g, 2,68 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió NH₄Cl acuoso saturado (2 ml) y polvo de cinc (4,3 g, 67 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc (×2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 17** (581 mg, 59 %) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,92 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 33

Producto intermedio 18

terc-butil éster del ácido {3-[3-(benzofurano-2-sulfonilamino)-5-cloro-piridin-2-sulfanilmetil]fenil}-carbámico



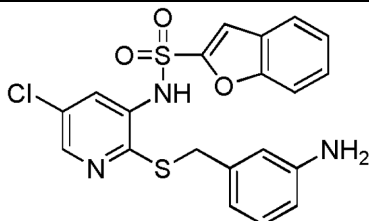
Al **producto intermedio 17** (580 mg, 1,59 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (242 mg, 1,82 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas, a continuación se añadió más cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (342 mg, 1,82 mmol) y la reacción se calentó adicionalmente durante 24 horas y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 18** bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna en gel de sílice (0-30 % de EtOAc en hexano) para producir 359 mg (41 %).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 7,81 - 7,90 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,61, 7,78 Hz, 1H), 7,40 - 7,52 (m, 3H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 - 7,12 (m, 1H), 7,00 (t, *J* = 8,22 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 34

Compuesto 18

[2-3-amino-bencilsulfanil]-5-cloro-piridin-3-il]-amida del ácido benzofuran-2-sulfónico



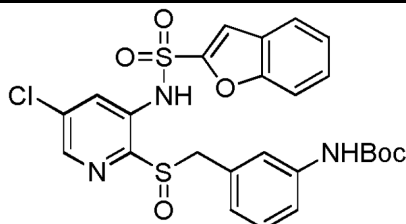
El **producto intermedio 18** (50 mg, 0,092 mmol), TFA (0,5 ml) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó durante 2 horas. Se eliminó el disolvente y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (50 % de acetato de etilo) para producir el **compuesto 18** (40 mg, 97 %).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 2H), 7,36 (td, *J* = 1,03, 7,26 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (dt, *J* = 1,03, 7,92 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H).

Ejemplo 35

Producto intermedio 19

terc-butil éster del ácido {3-[3-(benzofurano-2-sulfonilamino)-5 cloro-piridina-2-sulfanilmetil]fenil}-carbámico



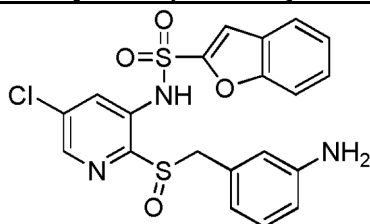
A una solución del **producto intermedio 18** (133 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió mCPBA (49 mg, 0,24 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **producto intermedio 19** (80 mg, 58 %).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, *J* = 1,47 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,22 Hz, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,17 - 7,31 (m, 3H), 7,00 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 12,91 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 12,91 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 36

Compuesto 19

N-{2-[(3-aminobencil)sulfinil]-5-cloropiridin-3-il}-1-benzofuran-2-sulfonamida



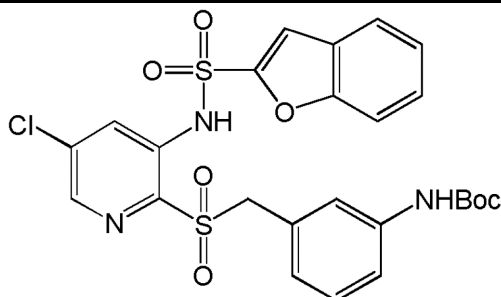
El **producto intermedio 19** (80 mg, 0,15 mmol), TFA (0,5 ml) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (50 % de acetato de etilo) para producir el **compuesto 19** (60 mg, 91 %).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 7,17 - 7,25 (m, 1H), 7,03 - 7,11 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 13,21 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 13,21 Hz, 1H).

Ejemplo 37

Producto intermedio 20

terc-butil éster del ácido {3-[3-(benzofurano-2-sulfonylamino)-5-cloro-piridina-2-sulfonylmetil]-fenil-carbámico



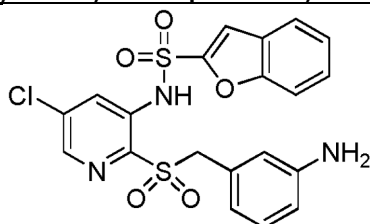
A una solución de **producto intermedio 19** (167 mg, 0,31 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió mCPBA (153 mg, 0,77 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **producto intermedio 20** (138 mg, 78 %).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,95 - 7,06 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 6,75 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 38

Compuesto 20

N-(2-[(3-aminobencil)sulfonyl]-5-cloropiridin-3-il)benzofuran-2-sulfonamida

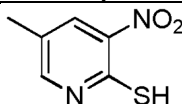


El **producto intermedio 19** (138 mg, 0,24 mmol), TFA (0,5 ml) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó durante 2 horas. Se eliminó el disolvente y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (50 % acetato de etilo) para producir el **compuesto 20** (112 mg, 100 %).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 6,97 - 7,04 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H).

Ejemplo 39

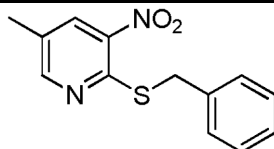
Producto intermedio 21
5-metil-3-nitropiridina-2-tiol



A una solución de 2-cloro-5-metil-3-nitropiridina (1 g, 5,80 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió Na₂S·9H₂O (1,39 g, 5,80 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se extinguió con HCl 1 N y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró *in vacuo*.

Ejemplo 40

Producto intermedio 22
2-(benciltio)-5-metil-3-nitropiridina

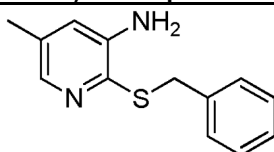


Al **producto intermedio 21** bruto en DMF (10 ml) se añadió (bromometil)benceno (991 mg, 5,80 mmol) y K₂CO₃ (2,4 g, 17,39 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0 ~ 30 % de acetato de etilo en hexano) para producir el **producto intermedio 22** (660 mg, 44 %).

RMN ¹H de (600 MHz, acetona) δ 8,71 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 0,59 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,34 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,63 Hz, 2H), 7,21 - 7,26 (m, *J* = 7,34 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 41

Producto intermedio 23
2-(benciltio)-5-metilpiridin-3-amina

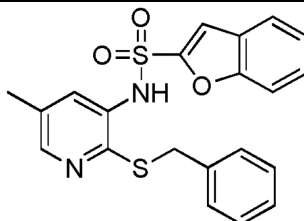


A una solución de **producto intermedio 22** (660 mg, 2,55 mmol) in MeOH (20 ml) se añadió NH₄Cl acuoso saturado (2 ml) y polvo de cinc (4,1 g, 63,71 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, el filtrado se extrajo con EtOAc (x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 23** bruto (512 mg, 88 %) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 7,72 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,34 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,48 Hz, 2H), 7,18 - 7,22 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,53 (br. s., 2H), 4,42 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

Ejemplo 42

Compuesto 21
N-[2-(bencilsulfanil)metilpiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

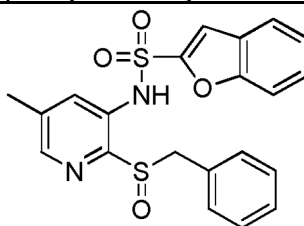


Al **producto intermedio 23** (510 mg, 2,23 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonylo (481 mg, 2,23 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 21** (466 mg, 51 %).

RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 9,03 (br.s, 1H), 8,24 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 7,73 - 7,78 (m, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 2H), 7,49 - 7,51 (m, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 3H), 7,04 (dd, *J* = 2,79, 6,60 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 43

Compuesto 22
N-[2-(bencilsulfinil)metilpiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

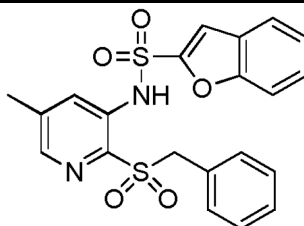


A una solución del **compuesto 21** (143 mg, 0,349 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió mCPBA (70 mg, 0,349 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **compuesto 22** (129 mg, 85 %).

RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 11,12 (br. s., 1H), 8,16 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,12 - 7,26 (m, 3H), 6,98 - 7,08 (m, 2H), 4,35 (d, *J* = 13,21 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 13,21 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 44

Compuesto 23
N-[2-(bencilsulfonil)metilpiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

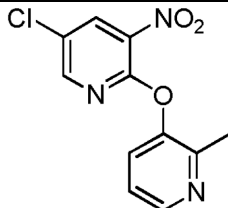


A una solución del **compuesto 21** (241 mg, 0,588 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió mCPBA (291 mg, 1,47 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **compuesto 23** (203 mg, 78 %).

RMN ¹H de (600 MHz, acetona) δ 8,34 (d, *J* = 0,59 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (td, *J* = 1,03, 7,85 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,11 - 7,24 (m, 5H), 4,75 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 45

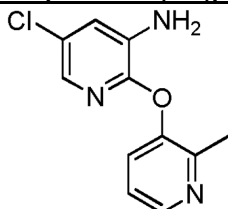
Producto intermedio 24
5-cloro-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)-3-nitropiridina



- 5 A una solución de 2,5-dicloro-3-nitropiridina (655 mg, 3,41 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 2-metilpiridin-3-ol (368 mg, 3,41 mmol) y K_2CO_3 (2,35 g, 17,05 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas, se diluyó con H_2O , y la solución resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*, seguido de purificación mediante MPLC para producir el **producto intermedio 24** en forma de sólido amarillo (705 mg, 78 %).
- 10 RMN 1H (600 MHz, acetona) δ 8,61 - 8,68 (m, 1H), 8,34 - 8,46 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,14 - 7,46 (m, 1H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 46

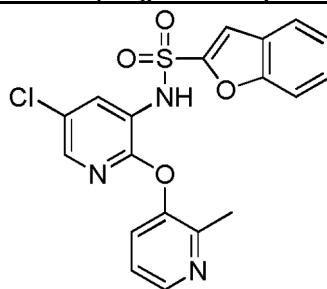
Producto intermedio 25
5-cloro-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridina-3-amina



- 15 A una solución de **producto intermedio 24** (705 mg, 2,92 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió NH_4Cl acuoso saturado (2 ml) y polvo de cinc (4,7 g, 73 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se filtró, el filtrado se extrajo con EtOAc ($\times 2$). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 25** bruto (476 mg, 76 %) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 20 RMN 1H (600 MHz, acetona) δ 8,31 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,16 (d, J = 2,05 Hz, 1H), 5,26 (br. s., 2H), 2,33 (s, 3H).

25 Ejemplo 47

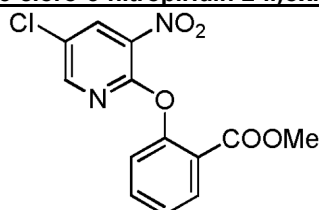
Compuesto 24
N-(5-cloro-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-1-benzofuran-2-sulfonamida



- 30 Al **producto intermedio 25** (476 mg, 2,0 mmol) en piridina (4 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (437 mg, 2,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en hexano) seguido de recristalización a partir de 20 % de EtOAc / hexano para producir el **compuesto 24** (419 mg, 50 %) en forma de sólido amarillo.
- 35 RMN 1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (dd, J = 1,32, 4,84 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,03, 2,49 Hz, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 3H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 4,99, 8,22 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,39 Hz, 1H), 1,99 (s, 3H).

40 Ejemplo 48

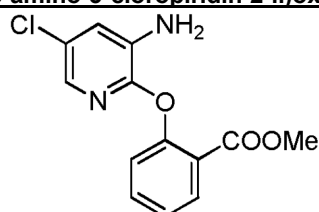
Producto intermedio 26
metil 2-((5-cloro-3-nitropiridin-2-il)oxi)benzoato



- 5 A una solución de 2,5-dicloro-3-nitropiridina (1 g, 5,2 mmol) en DMF (10 ml) se añadió metil 2-hidroxibenzoato (790 mg, 5,2 mmol) y K_2CO_3 (3,6 g, 25,9 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas, diluido con H_2O , y la solución resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*, seguido de una purificación mediante MPLC para obtener el **producto intermedio 26** en forma de un aceite transparente (1,5 g, 93 %).
- 10 RMN 1H de (600 MHz, acetona) δ 8,59 - 8,64 (m, 1H), 8,32 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,61, 7,78 Hz, 1H), 7,72 - 7,78 (m, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H).

Ejemplo 49

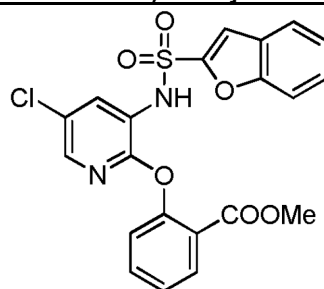
Producto intermedio 27
metil 2-((3-amino-5-cloropiridin-2-il)oxi)benzoato



- 20 A una solución de **producto intermedio 26** (1,5 mg, 4,82 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió NH_4Cl acuoso saturado (2 ml) y polvo de cinc (7,8 g, 121 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc ($\times 2$). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 27** bruto (1,12 g, 83 %) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 25 RMN 1H de (600 MHz, acetona) δ 7,92 (dd, J = 1,47, 7,92 Hz, 1H), 7,57 - 7,69 (m, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,19 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 0,59, 2,35 Hz, 1H), 5,18 (br. s., 2H), 3,66 (s, 3H).

Ejemplo 50

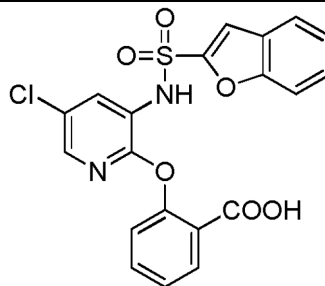
Compuesto 25
metil 2-((3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)oxil)benzoato



- 30 Al **producto intermedio 27** (413 mg, 1,5 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (320 mg, 1,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % de EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 25** (627 mg, 92 %) en forma de amarillo sólido.
- 35 RMN 1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,32, 7,78 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 3H), 7,35 - 7,41 (m, J = 7,63 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H).

40 Ejemplo 51

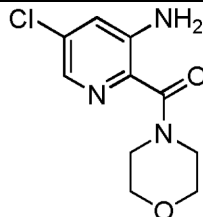
Compuesto 26
Ácido 2-({3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il}oxi)benzoico



- 5 Al **compuesto 25** (627 mg, 1,36 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió NaOH (5 N, 2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó con HCl al 10 % y se extrajo con EtOAc (×2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se recrystalizó a partir de una cantidad mínima MeOH y CH₂Cl₂ para producir el **compuesto 26** (485 mg, 80 %).
- 10 RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 11,22 (br. s., 1H), 9,66 (br. s., 1H), 7,96 - 8,01 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 - 7,61 (m, 1H), 7,54 (ddd, *J* = 1,17, 7,26, 8,29 Hz, 1H), 7,49 (td, *J* = 1,61, 7,70 Hz, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,63 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H).

Ejemplo 52

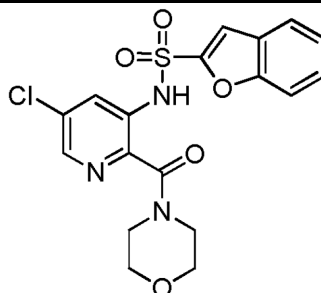
15 **Producto intermedio 28**
(3-amino-5-cloropiridin-2-il)(morfolino)metanona



- 20 Se agitó una solución de clorhidrato de ácido 3-amino-5-cloropicolínico (226 mg, 1,08 mmol), morfolina (94 µl, 1,08 mmol), EDCI (308 mg, 1,61 mmol) y DMAP (394 mg, 3,23 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con H₂O, y la solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo*, seguido de purificación mediante MPLC para producir el **producto intermedio 28** en forma de aceite amarillo (173 mg, 66 %).
- 25 RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 7,80 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 5,78 (br. s., 2H), 3,83 - 4,04 (m, 4H), 2,51 (d, *J* = 4,40 Hz, 4H).

Ejemplo 53

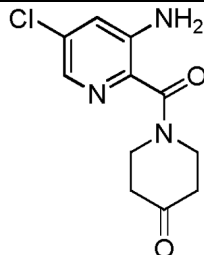
30 **Compuesto 27**
N-[5-cloro-2-(morfolin-4-ilcarbonyl)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



- 35 Al **producto intermedio 28** (170 mg, 0,70 mmol) en piridina (3 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (152 mg, 0,70 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 27** (78 mg, 26 %).
- RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 7,85 - 7,94 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,22 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,22 Hz, 1H), 7,33 (ddd, *J* = 1,17, 7,26, 8,29 Hz, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 0,59 Hz, 1H), 3,67 (s, 4H), 3,47 - 3,57 (m, 2H), 3,09 - 3,18 (m, 2H).

Ejemplo 54

Producto intermedio 29
1-(3-amino-5-cloropicolinoil)piperidin-4-ona

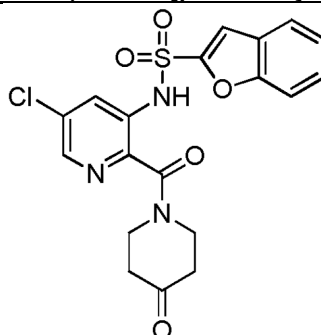


Se agitó una solución de clorhidrato de ácido 3-amino-5-cloropicolínico (303 mg, 1,44 mmol), piperidin-4-ona (220 mg, 1,44 mmol), EDCI (413 mg, 2,16 mmol) y DMAP (528 mg, 4,33 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche, diluida con H₂O, y la solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo*, seguido de purificación mediante MPLC para producir el **producto intermedio 29** (255 mg, 79 %).

RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 7,80 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 5,78 (br. s., 2H), 3,72 - 4,13 (m, 4H), 2,51 (d, *J* = 4,40 Hz, 4H).

Ejemplo 55

Compuesto 28
N-{5-cloro-2-[(4-oxopiperidin-1-il)carbonil]piridin-3-il}-1-benzofuran-2-sulfonamida

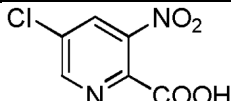


Al **producto intermedio 29** (288 mg, 1,13 mmol) en piridina (3 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (245 mg, 1,13 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 28** (52 mg, 10 %).

RMN ¹H de (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,62 Hz, 1H), 7,42 - 7,55 (m, 2H), 7,29 - 7,41 (m, 2H), 3,86 (t, *J* = 6,15 Hz, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,15 Hz, 2H), 2,50 (t, *J* = 6,30 Hz, 2H), 2,36 (t, *J* = 5,86 Hz, 2H).

Ejemplo 56

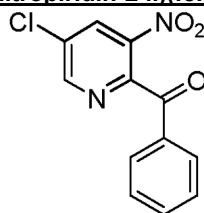
Producto intermedio 30
ácido 5-cloro-3-nitropicolínico



A una suspensión de 4-(5-cloro-3-nitropiridin-2-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (2,1 g, 8,71 mmol) en H₂O (30 ml) se añadió KMnO₄ (4,55 g, 28,78 mmol) en porciones a lo largo de 30 min a 75 °C. Tras la adición, la reacción se agitó a 75 °C durante 2 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~9 mediante la adición de NaOH 1 N y filtrando los sólidos. El filtrado se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc y se desechó. La porción acuosa se acidificó a pH 2~3 con HCl 1 N, la solución resultante se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para producir el **producto intermedio 30** en forma de sólido amarillo (1,23 g, 71 %).

RMN ¹H (300 MHz, acetona) δ 8,98 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H).

Ejemplo 57

Producto intermedio 31
(5-cloro-3-nitropiridin-2-il)(fenil)metanona

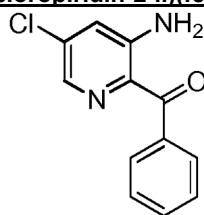
5

A una solución de **producto intermedio 30** (724 mg, 3.62 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,6 ml, 7,24 mmol) a temperatura ambiente y luego una gota de DMF. Después de agitar durante 1,5 horas, la mezcla se concentró y se secó bajo alto vacío. El cloruro ácido bruto se disolvió en benceno (30 ml) y AlCl_3 (499 mg, 3,75 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3,5 horas. La reacción se extinguió con NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc ($\times 2$). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 31** (675 mg, 72 %).

RMN ^1H (300 MHz, acetona) δ 9,05 (d, $J = 2,34$ Hz, 1 H), 8,83 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,85 - 7,99 (m, 2H), 7,66 - 7,80 (m, 1H), 7,48 - 7,64 (m, 2H).

15

Ejemplo 58

Producto intermedio 32
(3-amino-5-cloropiridin-2-il)(fenil)metanona

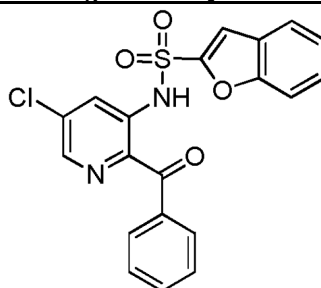
20

A una solución de **producto intermedio 31** (477 mg, 1,84 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió SnCl_2 (1,95 g, 10,28 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 días. Se eliminó el disolvente, se añadió NaOH (1 N) para ajustar el pH ~ 11 . La mezcla turbia se extrajo con EtOAc ($\times 2$). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 32** (308 mg, 73 %).

RMN ^1H (300 MHz, acetona) δ 7,89 - 7,97 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 2,05$ Hz, 1H), 7,38 - 7,61 (m, 3H), 7,04 - 7,24 (m, 2H).

25

Ejemplo 59

Compuesto 29
N-[5-cloro-2-(fenilcarbonil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

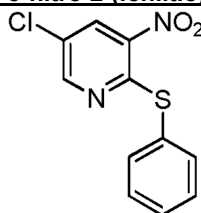
35

Al **producto intermedio 32** (300 mg, 1,29 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (288 mg, 1,29 mmol) y DMAP (cat.) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en hexano) y se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa para producir el **compuesto 29** (118 mg, 22 %).

RMN ^1H de (300 MHz, acetona) δ 8,46 (d, $J = 2,05$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,05$ Hz, 1H), 7,71 - 7,83 (m, 4H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,28 - 7,50 (m, 5H).

40

Ejemplo 60

Producto intermedio 33
5-cloro-3-nitro-2-(feniltio)piridina

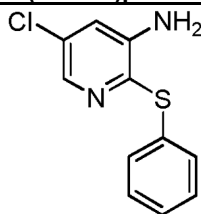
5

A una solución de 2,5-dicloro-3-nitropiridina (995 mg, 5,0 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió bencenotiol (0,51 ml, 5,0 mmol) y NaOH 4 M (1,25 ml, 5,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con NaOH 1 M, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-5 % EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 33** en forma de sólido amarillo (1,33 g, 100 %). RMN 1H (CLOROFORMO-d) δ 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 3H).

10

Ejemplo 61

15

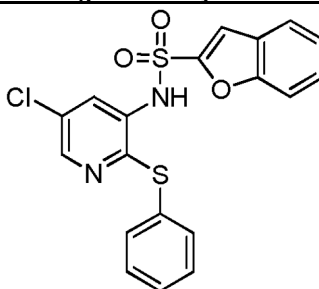
Producto intermedio 34
5-cloro-2-(feniltio)piridin-3-amina

A una solución de **producto intermedio 33** (0,65 g, 2,43 mmol) en HOAc (10 ml) se añadió polvo de hierro (0,68 g, 12,2 mmol). La suspensión se agitó a 70 °C durante 1,5 horas y se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 1 M, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida de columna en gel de sílice (10 % EtOAc en hexano) para producir el **intermedio 34** en forma de sólido marrón claro (567 mg, 98 %).

RMN 1H (CLOROFORMO-d) δ: 7,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,32 (m, 5H), 7,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,27 (br. s., 2H).

Ejemplo 62

30

Compuesto 30
N-[5-cloro-2-(fenilsulfanil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

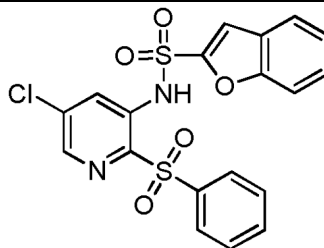
Al **producto intermedio 34** (551 mg, 2,32 mmol) en piridina (10 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (505 mg, 2,32 mmol) y DMAP (28 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas, momento en que se añadió cloruro de benzofuran-2 sulfonilo adicional (505 mg, 2,32 mmol). La reacción continuó a 100 °C durante 12 horas y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía flash de columna en gel de sílice (10-30 % EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 30** en forma de sólido marrón claro (271 mg, 28 %).

RMN 1H (CLOROFORMO-d) δ: 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,66 (dt, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,09 - 7,23 (m, 5H).

40

Ejemplo 63

Compuesto 31
N-[5-cloro-2-(fenilsulfonyl)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

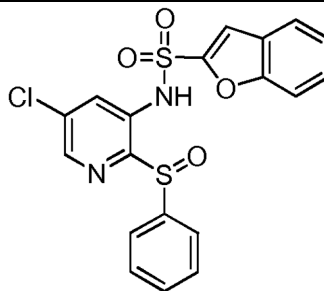


- 5 A una solución del **compuesto 30** (200 mg, 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió mCPBA (173 mg, ~0,72 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió mCPBA adicional (58 mg, ~0,24 mmol). La reacción continuó durante 1 hora y se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y Na₂CO₃ acuoso saturado hasta ~pH 8, y se extrajo con EtOAc (×3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (50-100 % de EtOAc en hexano seguido de 5 % de MeOH en EtOAc) para producir el **compuesto 31** (119 mg, 55 %).
- 10 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,58 (m, 4H), 7,29 - 7,40 (m, 3H).

Ejemplo 64

15

Compuesto 32
N-[5-cloro-2-(fenilsulfinil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

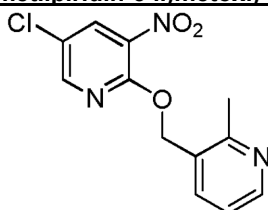


- 20 A una solución del **compuesto 30** (200 mg, 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió mCPBA (173 mg, ~0,72 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió mCPBA adicional (58 mg, ~0,24 mmol). La reacción continuó durante 1 hora y se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y Na₂CO₃ acuoso saturado hasta ~pH 8, y se extrajo con EtOAc (×3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (50-100 % de EtOAc en hexano seguido de 5 % de MeOH en EtOAc) para producir el **compuesto 32** (73 mg, 35 %).
- 25 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 2H), 7,60 (dt, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 4H), 7,01 (s, 1H).

Ejemplo 65

30

Producto intermedio 35
5-cloro-2-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)-3-nitropiridina

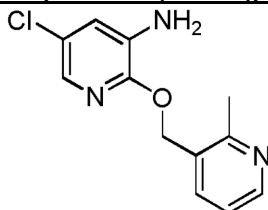


- 35 A una solución de 5-cloro-2-fluoro-3-nitropiridina (520 mg, 2,96 mmol) en DMF (10 ml) se añadió (2-metilpiridin-3-il)metanol (364 mg, 2,96 mmol) y K₂CO₃ (2,00 g, 14,82 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, diluido con H₂O, y la solución resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo*, seguido de purificación mediante MPLC para producir el **producto intermedio 36** en forma de sólido amarillo (500 mg, 61 %).
- 40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,32 - 8,44 (m, 1H), 7,87 - 7,98 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 2,64, 9,10 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,10 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 66

5

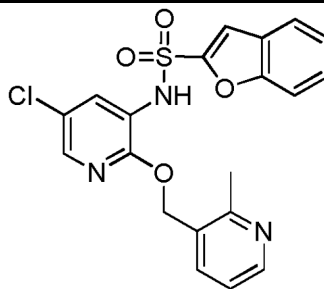
Producto intermedio 36
5-cloro-2-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)piridina-3-amina



10 A una solución de **producto intermedio 35** (490 mg, 1,76 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió en NH₄Cl saturado acuoso (2 ml) y polvo de cinc (2,9 g, 44 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc (×2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 36** (439 mg, 100 %) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, acetona) δ 8,52 (d, *J* = 3,80, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,50 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,64 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 2,64, 8,50 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,62 (s, 3H).

15 Ejemplo 67

Compuesto 33
N-{5-cloro-2-[(2-metilpiridin-3-il)metoxi]piridin-3-il}-1-benzofuran-2-sulfonamida

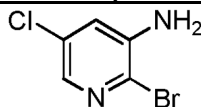


20 Al **producto intermedio 37** (439 mg, 1,77 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (382 mg, 1,77 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 33** (350 mg, 46 %) en forma de sólido amarillo.
 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (dd, *J* = 1,32, 5,71 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,62 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 5,71, 7,77 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,62 Hz, 1H), 7,33 - 7,48 (m, 4H), 7,19 - 7,31 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 68

30

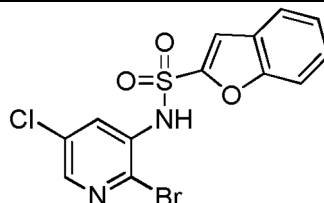
Producto intermedio 37
2-bromo-5-cloropiridin-3-amina



35 A una suspensión de polvo de hierro (1,3 g, 23,16 mmol) en AcOH (8 ml) a 80 °C se añadió una solución de 2-bromo-5-cloro-3-nitropiridina (1 g, 4,21 mmol) en AcOH (8 ml) por medio de un embudo de adición, y la reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. Posteriormente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en EtOAc, y se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para producir el **producto intermedio 38** (861 mg, 99 %) en forma de sólido amarillo, que se utilizó directamente sin purificación adicional.
 40 RMN ¹H (300 MHz, acetona) δ 7,62 (d, *J* = 2,34 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,34 Hz, 1H), 5,40 (br. s., 2H).

Ejemplo 69

Producto intermedio 38
N-(2-bromo-5-cloropiridin-3-il)benzofuran-2-sulfonamida

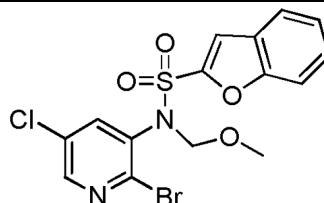


Al **producto intermedio 37** (861 mg, 4,16 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (900 mg, 4,16 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-100 % EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 38** (490 mg, 31 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (d, *J* = 2,34 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,34 Hz, 1H), 7,73 - 7,78 (m, 1H), 7,69 (dd, *J* = 0,88, 8,20 Hz, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 1H).

Ejemplo 70

Producto intermedio 39
N-(2-bromo-5-cloropiridin-3-il)-N-(metoximetil)benzofuran-2-sulfonamida

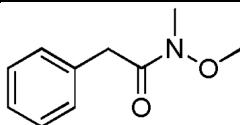


A una solución del **producto intermedio 38** (377 mg, 0,974 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió NaH (37 mg, 95 %, 1,46 mmol) y se agitó posteriormente durante 30 min. Seguidamente se añadió MOMCl (81 µl, 1,07 mmol) se añadió a la mezcla a 0 °C y se agitó durante 1 hora más. Se añadió agua para extinguir la reacción, se extrajo con EtOAc (x2), se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 39** (350 mg, 83 %).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,64 Hz, 1H), 7,67 (dt, *J* = 0,99, 7,70 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 0,73, 8,36 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 1,32, 7,19, 8,51 Hz, 1H), 7,36 (td, *J* = 1,03, 7,56 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 5,01 (br. s., 1H), 3,50 (s, 3H).

Ejemplo 71

Producto intermedio 40
N-metoxi-N-metil-2-fenilacetamida

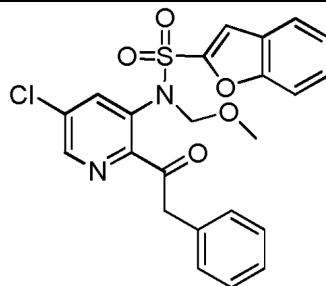


A una mezcla de cloruro de 2-fenilacetilo (1 g, 6,47 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina (757 mg, 7,76 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió TEA (2,7 ml, 19,41 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la reacción se agitó durante 15 min a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo N₂. La mezcla se diluyó con H₂O, y la solución resultante se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para producir el **producto intermedio 40** bruto (1,03 g, 85 %), que se utilizó sin una purificación adicional.

RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 6,71 - 7,41 (m, 5H), 3,61 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,99 (s, 3H).

Ejemplo 72

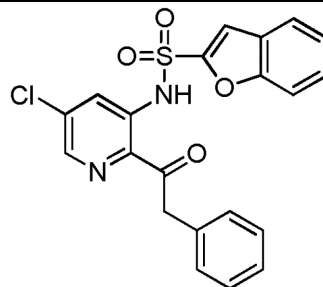
Producto intermedio 41
N-(5-cloro-2-(2-fenilacetil)piridin-3-il)-N-(metoximetil)benzofuran-2-sulfonamida



A una solución de **producto intermedio 39** (300 mg, 0,69 mmol) en THF (3 ml) bajo N₂ a -78 °C se añadió gota a gota *i*-PrMgCl (1 ml, 2,08 mmol, 2,0 M en THF). La reacción se agitó a -78 °C durante 10 min, seguido de calentamiento a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **producto intermedio 40** (248 mg, 1,39 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H₂O, y la solución resultante se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante **intermedia 41** cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % de EtOAc en hexano) para producir 69 mg (21 %).
 RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 8,80 (t, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,51 Hz, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 1H), 7,37 - 7,50 (m, 2H), 7,12 - 7,27 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 7,63 Hz, 2H), 5,15 (br. s., 2H), 4,29 (br. s., 2H), 3,41 (s, 3H).

Ejemplo 73

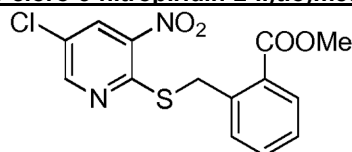
Compuesto 34
N-[5-cloro-2-(fenilacetil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



La mezcla del **producto intermedio 42** (58 mg, 0,123 mmol) y HCl 4 M en dioxano (5 ml) en H₂O (1 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a ~ 9 con NaHCO₃ (sat.), se extrajo con EtOAc (x2), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % de EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 34** (28 mg, 53 %).
 RMN ¹H (600 MHz, acetona) δ 11,58 (br. s., 1H), 8,32 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 7,63 - 7,68 (m, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 2H), 7,25 (ddd, *J* = 1,17, 6,75, 7,92 Hz, 1H), 7,10 - 7,15 (m, 4H), 7,05 - 7,10 (m, 1H), 4,39 (s, 2H).

Ejemplo 74

Producto intermedio 43
metil 2-(((5-cloro-3-nitropiridin-2-il)tio)metil)benzoato



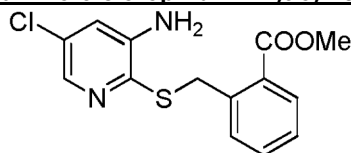
Al producto **intermedio bruto 42** en DMF (10 ml) se añadió metil 2-(bromometil)benzoato (1,47 g, 6,44 mmol) y K₂CO₃ (2,7 g, 19,32 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y posteriormente se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0 ~ 30 % de acetato de etilo en hexano) para producir el **producto intermedio 43** (573 mg, 26 %).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (d, $J = 2,34$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 2,34$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 7,91$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 6,74$ Hz, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Ejemplo 75

5

Producto intermedio 44
metil 2-(((3-amino-5-cloropiridin-2-il)tio)metil)benzoato



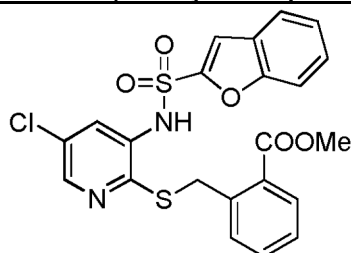
10 A una solución de **producto intermedio 43** (575 mg, 1,70 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NH_4Cl acuoso saturado (2 ml) y polvo de zinc (2,8 g, 42,40 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, el filtrado se extrajo con EtOAc ($\times 2$). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 44** bruto (430 mg, 82 %) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 7,71 - 7,79 (m, 1H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 7,34$ Hz, 1H), 6,92 - 7,00 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,89 (d, $J = 0,88$ Hz, 3H).

Ejemplo 76

20

Compuesto 35
metil 2-(((3-((1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino)-5-cloropiridin-2-il)sulfanil)metil)benzoato



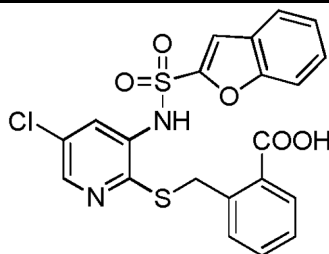
25 Al **producto intermedio 44** (430 mg, 1,40 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (300 mg, 1,40 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas, posteriormente cloruro de benzofuran-2-sulfonilo adicional (300 mg, 1,40 mmol) y la reacción se calentó durante otras 24 horas y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 35** (341 mg, 50 %).

30 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, $J = 2,34$ Hz, 1H), 7,70 - 7,81 (m, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 2H), 7,12 - 7,38 (m, 5H), 4,54 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 77

35

Compuesto 36
ácido 2-(((3-((1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino)-5-cloropiridin-2-il)sulfanil)metil)benzoico

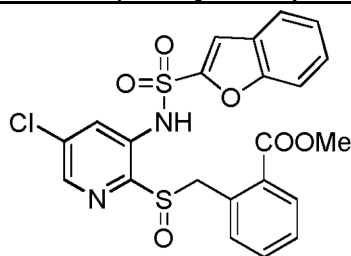


Al **compuesto 35** (60 mg, 0,12 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH 5 N (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó con HCl al 10 % y se extrajo con EtOAc ($\times 2$). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se

40 recristalizó a partir de una cantidad mínima de MeOH y CH_2Cl_2 para producir el **compuesto 36** (47 mg, 80 %).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (d, $J = 2,34$ Hz, 1H), 7,74 - 7,85 (m, 1H), 7,56 - 7,69 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 3,52$ Hz, 2H), 7,07 - 7,38 (m, 5H), 4,58 (s, 3H).

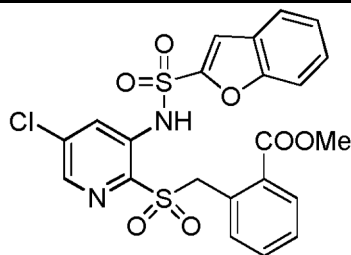
Ejemplo 79

Compuesto 37**metil 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)sulfonil]metil]benzoato**

5 A una solución del **compuesto 35** (106 mg, 0,22 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió *m*CPBA (44 mg, 0,22 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **compuesto 37** (82 mg, 75 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 7,62 - 7,72 (m, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 1H), 7,21 - 7,39 (m, 4H), 7,16 (td, *J* = 1,47, 7,47 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,62 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 12,60 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 12,60 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).

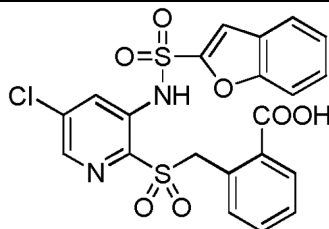
Ejemplo 80

Compuesto 38**metil 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)sulfonil]metil]benzoato**

20 A una solución de **compuesto 35** (88 mg, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió *m*CPBA (90 mg, 0,45 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % EtOAc) para producir el **compuesto 38** (55 mg, 59 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,62 - 7,73 (m, 2H), 7,20 - 7,49 (m, 5H), 6,93 - 7,09 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Ejemplo 81

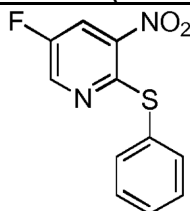
Compuesto 39**ácido 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)sulfonil]metil]benzoico**

30 Al **compuesto 38** (55 mg, 0,11 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH 5 N (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó con HCl al 10 % y se extrajo con EtOAc (×2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se recrystalizó a partir de una cantidad mínima MeOH y CH₂Cl₂ para producir el **compuesto 39** (36 mg, 43 %).

35 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 7,78 - 7,78 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 - 7,59 (m, 2H), 7,28 - 7,42 (m, 2H), 7,13 - 7,27 (m, 2H), 5,40 (s, 2H).

Ejemplo 82

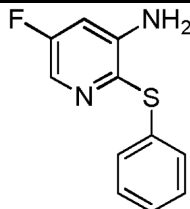
Producto intermedio 45
5-fluoro-3-nitro-2-(feniltio)piridina



- 5 A una solución de 2-bromo-5-fluoro-3-nitropiridina (1,17 g, 5,29 mmol) en DMF (10 mL) se añadió bencenotiol (0,54 ml, 5,29 mmol) y K_2CO_3 (2,19 g, 15,88 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con H_2O , y la solución resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*, seguido por una purificación mediante MPLC para producir el **producto intermedio 45** en forma de sólido amarillo.
- 10 RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,54 (m, 2H), 7,36 - 7,49 (m, 5H).

Ejemplo 83

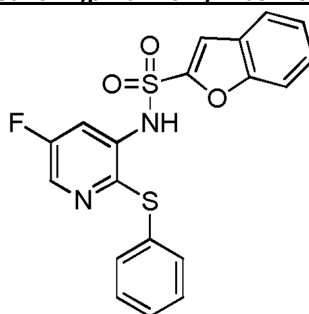
Producto intermedio 46
5-fluoro-2-(feniltio)piridin-3-amina



- 15 A una solución de **producto intermedio 45** (1,3 g, 5,29 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NH_4Cl acuoso saturado (2 ml) y polvo de cinc (8,6 g, 132 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, el filtrado se extrajo con EtOAc ($\times 2$). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 46** bruto (735 mg, 55 %, producción en 2 pasos) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 20 RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, $J = 2,64$ Hz, 1H), 7,06 - 7,29 (m, 5H), 6,95 (dd, $J = 2,64, 10,55$ Hz, 1H).

25 Ejemplo 84

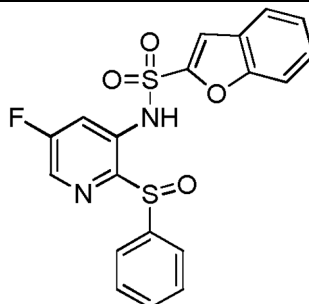
Compuesto 40
N-[5-fluoro-2-(fenilsulfanil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



- 30 A **producto intermedio 46** (735 mg, 3,34 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (735 mg, 3,34 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 40** (150 mg, 11 %).
- 35 RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, $J = 2,64$ Hz, 1H), 7,62 - 7,77 (m, 2H), 7,42 - 7,58 (m, 2H), 7,28 - 7,41 (m, 2H), 7,06 - 7,23 (m, 3H), 6,90 - 7,00 (m, 2H).

Ejemplo 85

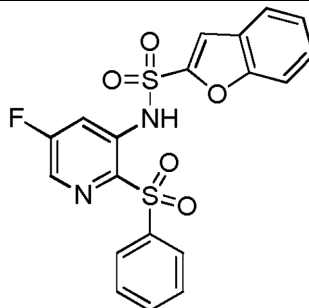
Compuesto 41
N-[5-fluoro-2-(fenilsulfinil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



5 A una solución de **compuesto 40** (60 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió mCPBA (30 mg, 0,15 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **compuesto 41** (44 mg, 73 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (br. s., 1H), 7,89 (dd, *J* = 1,90, 10,11 Hz, 1H) 7,68 - 7,77 (m, 1H), 7,55 - 7,64 (m, 3H), 7,41 - 7,54 (m, 3H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 3H).

10 Ejemplo 86

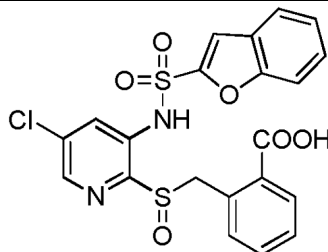
Compuesto 42
N-[5-fluoro-2-(fenilsulfonyl)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



15 A una solución de **compuesto 40** (57 mg, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió mCPBA (65 mg, 0,32 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **compuesto 42** (38 mg, 62 %).
 20 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, *J* = 2,34 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 2,34, 10,26 Hz, 1H), 7,73 - 7,86 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,48 - 7,61 (m, 3H), 7,29 - 7,45 (m, 3H).

Ejemplo 87

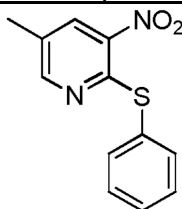
Compuesto 43
ácido 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonyl)amino]-5-cloropiridin-2-il)sulfinil]metil]benzoico



30 Al **compuesto 37** (76 mg, 0,15 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH 5 N (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó con HCl al 10 % y se extrajo con EtOAc (×2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se recrystalizó a partir de una cantidad mínima MeOH y CH₂Cl₂ para producir el **compuesto 43** (67 mg, 90 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 1,76, 7,62 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,03, 7,77 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 - 7,58 (m, 2H), 7,23 - 7,41 (m, 3H), 6,94 (dd, *J* = 1,32, 7,47 Hz, 2H), 4,94 (d, *J* = 12,60 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 12,60 Hz, 1H).

Ejemplo 88

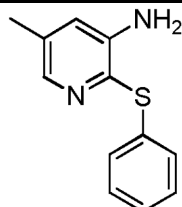
Producto intermedio 47
5-metil-3-nitro-2-(feniltio)piridina



A una solución de 2-cloro-5-metil-3-nitropiridina (1,05 g, 5,44 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió benenotiol (0,56 ml, 5,44 mmol) y NaOH (1,5 ml, 5 N) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se diluyó con H₂O, y se extrajo la solución resultante con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*, seguido de una purificación mediante MPLC para producir el **producto intermedio 47** (1,26 g, 88 %) en forma de sólido amarillo.
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,29 - 8,36 (m, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 3H), 2,36 (t, *J* = 0,73 Hz, 3H).

Ejemplo 89

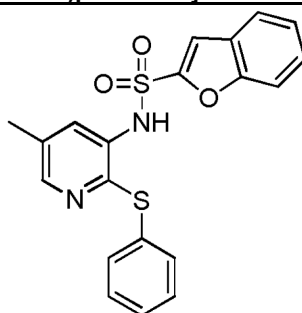
Producto intermedio 48
5-metil-2-(feniltio)piridin-3-amina



A una solución de **producto intermedio 47** (1,26 g, 4,76 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió NH₄Cl acuoso saturado (2 ml) y polvo de cinc (7,8 g, 119 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, el filtrado se extrajo con EtOAc (× 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 49** bruto (1,0 g, 91 %) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,08 - 7,28 (m, 5H), 6,86 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 4,18 (br. s., 2H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 90

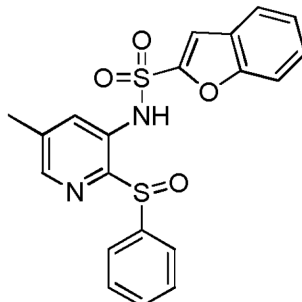
Compuesto 44
N-[5-metil-2-(fenilsulfanil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



Al **producto intermedio 49** (548 mg, 2,54 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (548 mg, 2,54 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-100 % EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 44** (691 mg, 69 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (dd, *J* = 0,73, 2,20 Hz, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 2H), 7,38 - 7,56 (m, 2H), 7,25 - 7,36 (m, 2H), 7,02 - 7,20 (m, 3H), 6,86 - 6,98 (m, 2H), 4,85 (br. s., 1H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 91

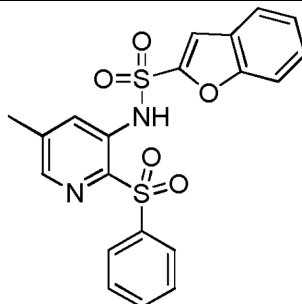
Compuesto 45
N-[5-metil-2-(fenilsulfinil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



A una solución de **compuesto 44** (106 mg, 0.27 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió mCPBA (54 mg, 0.27 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **compuesto 45** (59 mg, 81 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 7,55 - 7,63 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,21 - 7,39 (m, 4H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 92

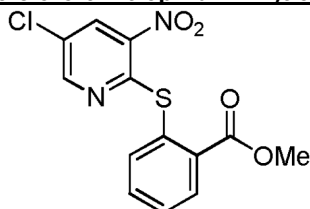
Compuesto 46
N-[5-metil-2-(fenilsulfonil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



A una solución del **compuesto 44** (204 mg, 0.52 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió mCPBA (222 mg, 1.29 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **compuesto 46** (141 mg, 64 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, J = 9,67 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 7,62 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,21 - 7,55 (m, 7H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 93

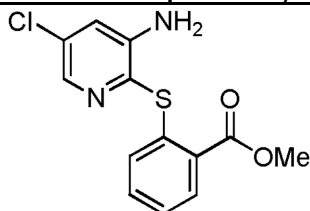
Producto intermedio 49
metil 2-((5-cloro-3-nitropiridin-2-il)tio)benzoato



A una solución de 2,5-dicloro-3-nitropiridina (1,0 g, 5,2 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió metil 2-mercaptobenzoato (0,71 ml, 5,2 mmol) y NaOH 4 M (1,3 ml, 5,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión resultante se diluyó con H₂O y se filtró para producir el **producto intermedio 49** en forma de sólido amarillo (1,74 g). El producto bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 94

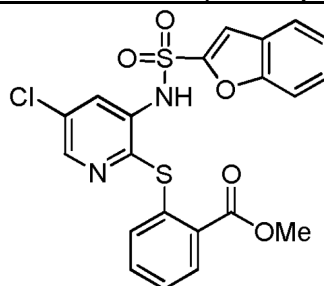
Producto intermedio 50
metil 2-((3-amino-5-cloropiridin-2-il)tio)benzoato



A una solución del **producto intermedio 49** (1,7 g, 5,2 mmol) en HOAc (10 ml) se añadió polvo de hierro (1,5 g, 26 mmol). La suspensión se agitó a 70 °C durante 1 hora y se diluyó con MeOH, se trató con Celite y se filtró. El filtrado se concentró, seguidamente se disolvió en EtOAc, se lavó con NaOH 4 M, salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (10-40 % EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 50** en forma de sólido amarillo (1,4 g, 91 %).
 RMN 1H (METANOL-d₄) δ: 7,98 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,85 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 6,74 - 6,79 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplo 95

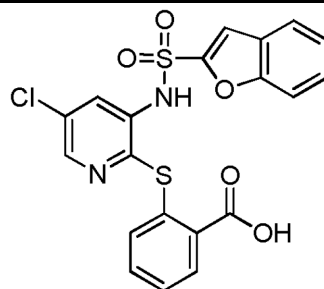
Producto intermedio 51
metil 2-((3-(benzofuran-2-sulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)tio)benzoato



Al **producto intermedio 50** (300 mg, 1,02 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (221 mg, 1,02 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La reacción se agitó a 100 °C durante un total de 42 horas, tiempo durante el cual se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo adicional (553 mg, 2,55 mmol) en tres lotes para llevar la reacción hasta su completado. Al final la reacción se concentró, se acidificó con HCl 6 M, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (15-20 % EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 51** (182 mg, 38 %).
 RMN 1H (CLOROFORMO-d) δ: 8,36 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 6,99 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,81 - 6,86 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Ejemplo 96

Compuesto 47
ácido 2-({3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il}sulfanil)benzoico

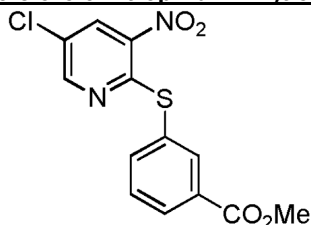


A una solución de **producto intermedio 51** (60 mg, 0,13 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH 4 M (0,16 ml, 0,64 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, momento en que se añadió NaOH 4 M adicional (0,64 ml, 2,6 mmol) y la reacción continuó durante 64 horas. Seguidamente se acidificó la reacción con HCl, y se concentró. El producto bruto se trituró con MeOH para producir el **compuesto 47** en forma de sólido blanquecino (24 mg, 41 %).

RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

5 Ejemplo 97

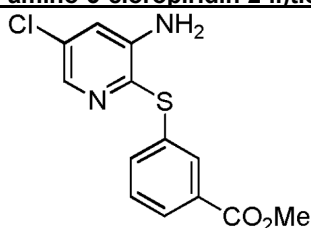
Producto intermedio 52
metil 3-((5-cloro 3-nitropiridin-2-il)tio)benzoato



10 A una solución de 2,5-dicloro-3-nitropiridina (1,15 g, 5,96 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió metil-3-mercaptobenzoato (1,0 g, 5,96 mmol) y NaOH 4M (1,5 ml, 6,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión resultante se diluyó con H₂O y se filtró para producir el **producto intermedio 52** como un sólido amarillo (1,94 g). El producto bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 Ejemplo 98

Producto intermedio 53
metil 3-((3-amino-5-cloropiridin-2-il)tio)benzoato

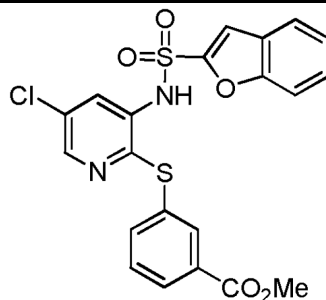


20 A una solución del **producto intermedio 53** (324 mg, 1,0 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (15 ml) se añadió NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y polvo de cinc (1,63 g, 25 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (20-30 % EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 53** (250 mg, 85 %).

25 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 7,82 - 7,86 (m, 1H), 7,79 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

30 Ejemplo 99

Producto intermedio 54
metil 3-((3-(benzofuran-2-sulfonamido)-5 cloropiridin-2-il)tio) benzoato



35 Al **producto intermedio 53** (222 mg, 0,76 mmol) en piridina (4 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (164 mg, 0,76 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La reacción se agitó a 100 °C durante un total de 42 horas, durante el cual se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo adicional (410 mg, 1,9 mmol) en tres lotes para impulsar la reacción hacia su completado. Al final la reacción se concentró, se acidificó con HCl 6 M, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, y se

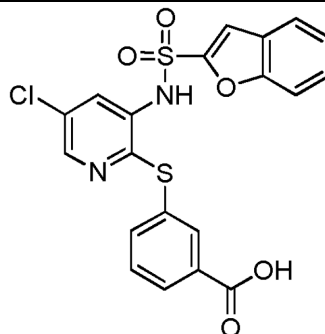
40

concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (20 % EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 54** (275 mg, 77 %).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84 - 7,90 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (dt, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 2H), 7,41 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 2H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 100

Compuesto 48
ácido 3-((3-((1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino)-5-cloropiridin-2-il)sulfanil)benzoico

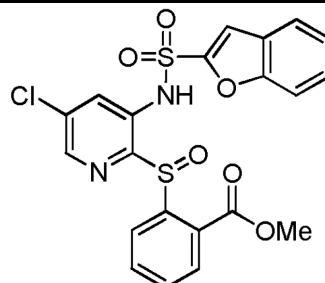


A una solución del **producto intermedio 54** (96 mg, 0,20 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió 4 M NaOH (0,25 ml, 1,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, momento en que se añadió NaOH 4 M adicional (1,0 mL, 4,0 mmol) y la reacción continuó durante 64 horas. A continuación se acidificó la reacción con HCl, concentrado. El producto bruto se trituró con H₂O para producir el **compuesto 48** como un sólido blanquecino (93 mg, 100 %).

RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 2H), 7,52 - 7,59 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,41 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo 101

Compuesto 49
metil 2-((3-((1-benzofuran-2-sulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)sulfinil)benzoato

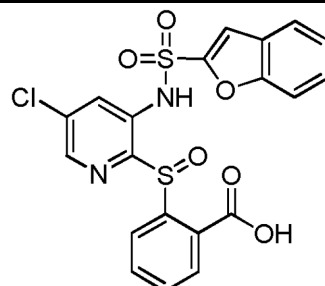


A una solución de **producto intermedio 51** (58 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió mCPBA (29 mg, ~0,12 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **compuesto 49** (56 mg, 93 %).

RMN ¹H (acetona) δ: 8,10 - 8,23 (m, 2H), 8,06 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,71 (m, 4H), 7,46 - 7,54 (m, 1H), 7,32 - 7,44 (m, 2H), 7,23 - 7,32 (m, 1H), 3,61 (s, 3H).

Ejemplo 102

Compuesto 50
ácido 2-((3-((1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino)-5-cloropiridin-2-il)sulfinil)benzoico

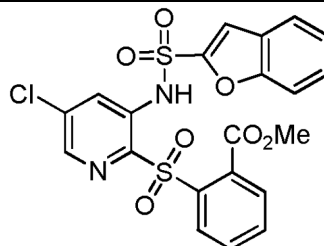


A una solución del **compuesto 49** (55 mg, 0,11 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH 4 M (0,7 ml, 2,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Seguidamente la reacción se acidificó con HCl y se concentró. El producto bruto se trituró con H₂O para producir el **compuesto 50** como un sólido amarillo (46 mg, 87 %).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,54 (br. s., 1H), 8,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (td, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo 103

Compuesto 51
metil 2-((3-((benzofuran-2-sulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)sulfonil)benzoato

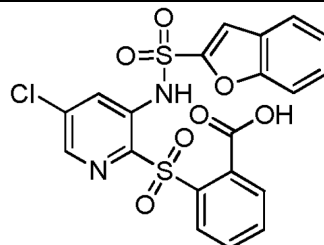


A una solución de **producto intermedio 51** (58 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió mCPBA (59 mg, ~0,25 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió mCPBA (30 mg, ~0,12 mmol) adicional. La reacción continuó durante 4 horas y se diluyó con NaHCO₃, acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (50 % de EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 51** (45 mg, 73 %).

RMN ¹H (acetona) δ: 8,13 - 8,21 (m, 1H), 8,08 (br. s., 1H), 7,51 - 7,74 (m, 5H), 7,11 - 7,47 (m, 5H), 3,50 (br. s., 3H).

Ejemplo 104

Compuesto 52
ácido 2-((3-((1-benzofuran-2-il)sulfonil)amino)-5-cloropiridin-2-il)sulfonil)benzoico

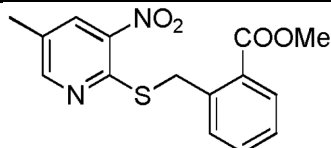


A una solución del **compuesto 51** (45 mg, 0,089 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH 4 M (0,56 ml, 2,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Seguidamente la reacción se acidificó con HCl y se concentró. El producto bruto se trituró con H₂O y se purificó adicionalmente mediante PTLC (revelado con EtOAc) para producir el **compuesto 52** en forma de sólido blanco (20 mg, 45 %).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,77 (s, 1H), 8,42 - 8,45 (m, 1H), 8,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 - 8,06 (m, 1H), 7,76 - 7,79 (m, 2H), 7,68 - 7,70 (m, 1H), 7,58 - 7,60 (m, 1H), 7,55 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,9, 7,0, 0,9 Hz, 1H).

Ejemplo 106

Producto intermedio 55
metil 2-(((5-metil-3-nitropiridin-2-il)tio)metil)benzoato



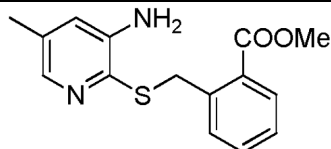
Al **producto intermedio 54** bruto en DMF (10 ml) se añadió metil 2-(bromometil) benzoato (1,4 g, 6,20 mmol) y K₂CO₃ (2,5 g, 18,11 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se

secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0 ~ 30 % de acetato de etilo en hexano) para producir el **producto intermedio 55** (555 mg, 31 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 1,17, 7,91 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,62 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 1,32, 7,55 Hz, 1H), 7,21 - 7,35 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 107

Producto intermedio 56
metil 2-((3-amino-5-metilpiridin-2-il)tio)metil)benzoato

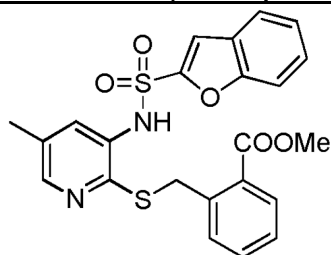


A una solución de **producto intermedio 55** (555 mg, 1,94 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NH₄Cl acuoso saturado (2 ml) y polvo de cinc (3,2 g, 63,71 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc (×2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 56** bruto (406 mg, 81 %) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (dd, *J* = 1,47, 7,62 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 7,13 - 7,38 (m, 3H), 6,83 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 108

Producto intermedio 57
metil 2-((3-benzofuran-2-sulfonamido)-5-metilpiridin-2-il)tio)metil)benzoato

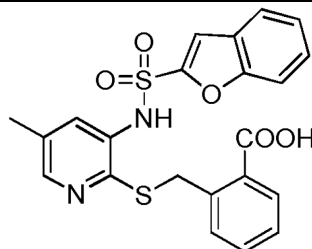


Al **producto intermedio 56** (406 mg, 1,41 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (305 mg, 1,41 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % de EtOAc en hexano) para producir el **producto intermedio 57** (270 mg, 41 %).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (dd, *J* = 0,59, 2,05 Hz, 0H), 7,88 (dd, *J* = 1,61, 7,48 Hz, 0H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,63 - 7,65 (m, 0H), 7,59 (ddd, *J* = 0,88, 1,03, 8,07 Hz, 0H), 7,43 (dd, *J* = 1,17, 6,75 Hz, 0H), 7,21 - 7,31 (m, 4H), 7,17 (dd, *J* = 1,61, 7,48 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 109

Compuesto 53
ácido 2-(((3-((1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino)-5-metilpiridin-2-il)sulfanil)metil)benzoico

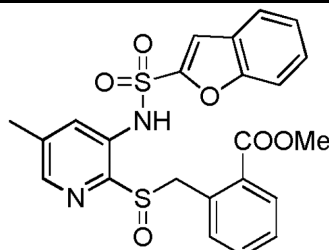


Al **producto intermedio 57** (136 mg, 0,29 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió NaOH 5 N (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó con HCl al 10 % y se extrajo con EtOAc (×2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se recrystalizó a partir de una cantidad mínima MeOH y CH₂Cl₂ para producir el **compuesto 53** (108 mg, 82 %).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 1,47, 7,63$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 7,49 (td, $J = 1,32, 7,85$ Hz, 1H), 7,33 - 7,37 (m, $J = 7,48, 7,48$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 0,88$ Hz, 1H), 7,23 (td, $J = 1,17, 7,48$ Hz, 1H), 7,18 (td, $J = 1,47, 7,48$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,03 (br. s., 1H), 4,47 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

5 Ejemplo 110

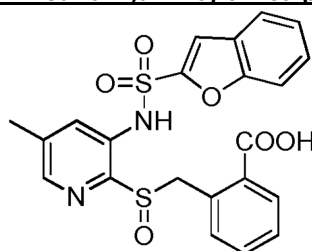
Compuesto 54
metil 2-(((3-(benzofuran-2-sulfonamido)-5-metilpiridin-2-yl)sulfinil)metil)benzoato



10 A una solución de **producto intermedio 57** (134 mg, 0,29 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió *m*CPBA (57 mg, 0,29 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **compuesto 54** (82 mg, 59 %).
15 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 10,84 (br. s., 1H), 8,07 (d, $J = 1,17$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 1,32, 7,78$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 2H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,34 - 7,38 (m, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,01 - 7,09 (m, 1H), 4,98 (d, $J = 12,32$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 12,32$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 111

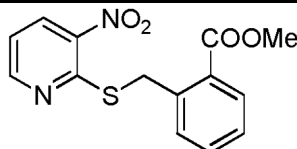
Compuesto 55
ácido 2-(((3-(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-metilpiridin-2-il)sulfinil))benzoico



25 Al **compuesto 54** (505 mg, 1,04 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió NaOH 5 N (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se acidificó con HCl al 10 % y se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se recrystalizó a partir de una cantidad mínima de MeOH y CH_2Cl_2 para producir el **compuesto 55** (454 mg, 93 %).
30 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,05 - 8,16 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 0,73, 7,78$ Hz, 1H), 7,37 - 7,52 (m, 5H), 7,33 (td, $J = 1,03, 7,56$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 11,74$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 12,03$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).

Ejemplo 112

Producto intermedio 58
metil 2-(((3-nitropiridin-2-il)tio)metil)benzoato

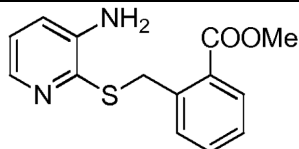


35 A la 3-nitropiridina-2-tiol (1 g, 6,40 mmol) en DMF (10 ml) se añadió metil 2-(bromometil)benzoato (1,5 g, 6,40 mmol) y K_2CO_3 (2,6 g, 19,21 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0 ~ 30 % de acetato de etilo en hexano) para producir el **producto intermedio 58** (1,12 g, 57 %).
40 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (dd, $J = 1,61, 4,55$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 1,47, 8,22$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 1,17, 7,63$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 7,44 (td, $J = 1,32, 7,56$ Hz, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,55, 8,36$ Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Ejemplo 113

5

Producto intermedio 59
metil 2-(((3-aminopiridin-2-il)tio)metil)benzoato



10

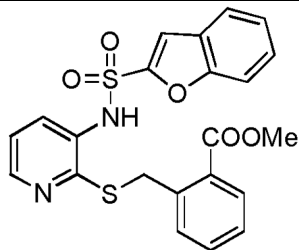
A una solución de **producto intermedio 58** (555 mg, 3,68 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NH₄Cl acuoso saturado (2 ml) y polvo de cinc (4,8 g, 73,68 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, el filtrado se extrajo con EtOAc (× 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El **producto intermedio 59** (988 mg, 98 %) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (dd, *J* = 0,59, 2,05 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 1,61, 7,48 Hz, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,63 - 7,65 (m, 1H), 7,59 (ddd, *J* = 0,88, 1,03, 8,07 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,17, 6,75 Hz, 1H), 7,21 - 7,31 (m, 4H), 7,17 (dd, *J* = 1,61, 7,48 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

15

Ejemplo 114

Compuesto 56
metil 2-(((3-((1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino)piridin-2-il)sulfanil)metil)benzoato



20

25

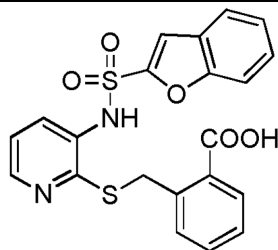
Al **producto intermedio 59** (968 mg, 3,53 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (763 mg, 1,41 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas, a continuación se añadió cloruro de benzofuran-2-sulfonilo adicional (763 mg, 1,41 mmol) y DMAP (cat.) y la reacción se agitó adicionalmente 100 °C durante 16 horas y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en hexano) para producir el **compuesto 56** (745 mg, 46 %).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (br. s., 1H), 8,24 (dd, *J* = 1,47, 4,70 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,92 Hz, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 1,61, 8,07 Hz, 1H), 7,50 - 7,53 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 7,13 - 7,25 (m, 5H), 6,99 (dd, *J* = 4,70, 8,22 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

30

Ejemplo 115

Compuesto 57
ácido 2-(((3-((1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino)piridin-2-il)sulfanil)metil)benzoico



35

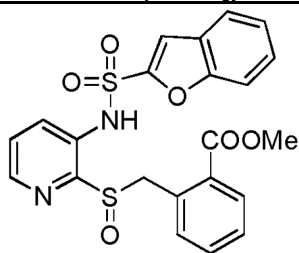
40

Al **compuesto 56** (170 mg, 0,37 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió NaOH 5 N (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó con HCl al 10 % y se extrajo con EtOAc (×2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se recrystalizó a partir de una cantidad mínima de MeOH y CH₂Cl₂ para producir el **compuesto 57** (165 mg, 100 %).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (br. s., 1H), 7,89 (ninguno, 1H), 7,86 - 7,91 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,92 Hz, 0H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,22 - 7,26 (m, 3H), 7,16 - 7,20 (m, 1H), 7,13 (br. s., 1H), 4,64 (s, 2H).

45

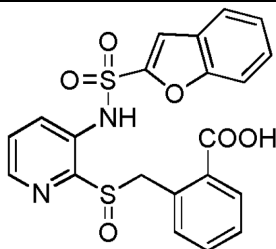
Ejemplo 116

Compuesto 58**metil 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]piridin-2-il)sulfinil]metil]benzoato**

A una solución de **compuesto 56** (180 mg, 0,40 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió *m*CPBA (80 mg, 0,40 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para producir el **compuesto 58** (180 mg, 96 %).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (ddd, *J* = 1,32, 1,47, 4,55 Hz, 1H), 8,03 - 8,08 (m, 1H), 7,96 (dd, *J* = 1,47, 7,63 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 0,59, 7,92 Hz, 1H), 7,22 - 7,49 (m, 7H), 7,01 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 12,32 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 12,32 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

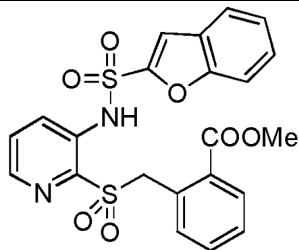
Ejemplo 117

Compuesto 59**ácido 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]piridin-2-il)sulfinil]metil]benzoico**

Al **compuesto 58** (189 mg, 0,40 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió NaOH 5 N (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó con HCl al 10 % y se extrajo con EtOAc (×2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se recrystalizó a partir de una cantidad mínima de MeOH y CH₂Cl₂ para producir el **compuesto 59** (140 mg, 76 %).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (d, *J* = 3,52 Hz, 1H), 7,95 - 8,02 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 3H), 6,83 - 6,92 (m, 1H), 4,96 (d, *J* = 12,32 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 12,32 Hz, 1H).

Ejemplo 118

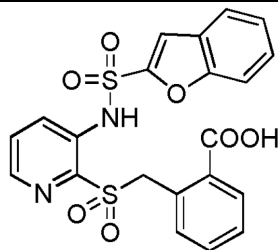
Compuesto 60**metil 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]piridin-2-il)sulfonyl]metil]benzoato**

A una solución de **compuesto 56** (180 mg, 0,40 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió *m*CPBA (200 mg, 0,99 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (100 % EtOAc) para producir el **compuesto 60** (186 mg, 97 %).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 9,62 (br. s., 1H), 8,39 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 4H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,34 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 119

Compuesto 61
ácido 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]piridin-2-il)sulfonil]metil]benzoico



- 5 Al **compuesto 60** (119 mg, 0,24 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió NaOH 5 N (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó con HCl al 10 % y se extrajo con EtOAc (×2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se
- 10 recristalizó a partir de una cantidad mínima de MeOH y CH₂Cl₂ para producir el **compuesto 61** (98 mg, 85 %).
 RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,41 (dd, *J* = 1,17, 4,40 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 1,32, 8,66 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,32, 7,78 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 4,40, 8,51 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 7,53 - 7,56 (m, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,36 (td, *J* = 1,03, 7,56 Hz, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 7,23 (td, *J* = 1,47, 7,63 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 0,88, 7,63 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H).

Datos biológicos

- 15 Las células HEK-Gqi5 que expresaban CCR2 de forma estable se cultivaron en DMEM de alta concentración de glucosa, 10 % FBS, 1 % PSA, 400 µg/ml de geneticina y 50 µg/ml de higromicina. Se utilizaron quimiocinas de control positivo adecuadas (MCP-1, MIP1a o RANTES) como agonista de control positivo para analizar la actividad del calcio inducida por el compuesto ensayada en FLIPR^{TEtra}. El fármaco se preparó en microplacas de
- 20 384 pocillos utilizando los sistemas de manipulación robótica de líquidos EP3 y MultiPROBE. Los compuestos se sintetizaron y ensayaron para determinar la actividad de CCR2.

La **tabla 1** muestra la actividad: Receptor de CCR2 (IC₅₀) nM

- 25 **Tabla 1.** La N-[2-(bencilsulfonil)cloropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida es el compuesto de la invención. Los datos de los otros compuestos se incluyen únicamente como referencia.

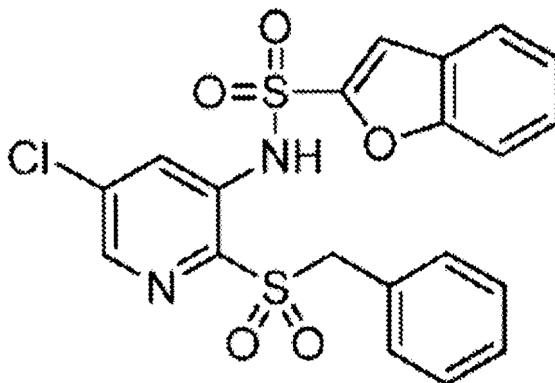
Nombre de la IUPAC	IC ₅₀ (nM)	% ANTAGONISMO
N-[2-(bencilsulfonil)-5-cloropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	252	83
N-[2-(bencilsulfonil)cloropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	31	94
N-[2-(bencilsulfonil)cloropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	19	90
N-{5-cloro-2-[piridin-3-ilmetil]sulfonil}piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	32	95
N-{5-cloro-2-[piridin-3-ilmetil]sulfonil}piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	201	99
N-{5-cloro-2-[piridin-3-ilmetil]sulfonil}piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	2142	84
N-(5-cloro-2-[(1-oxidopiridin-3-il)metil]sulfonil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	130	100
N-[2-(bencilsulfonil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	3012	80
N-[2-(bencilsulfonil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	27	100
N-[2-(bencilsulfonil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	16	95
N-{2-[(3-aminobencil)sulfonil]piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	102	99
N-{2-[(3-aminobencil)sulfonil]piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	255	100
tert-butil {3-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]piridin-2-il)sulfonil]metil}fenil}carbamato	497	102
N-{2-[(3-aminobencil)sulfonil]piridin-3-il]-1-	71	102

benzofuran-2-sulfonamida		
N-[2-(bencilsulfanil)-5-fluoropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	125	94
N-[2-(bencilsulfinil)-5-fluoropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	18	95
N-[2-(bencilsulfonil)-5-fluoropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	43	101
N-[2-[(3-aminobencil)sulfanil]-5-cloropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	95	98
N-[2-[(3-aminobencil)sulfinil]-5-cloropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	101	97
N-[2-[(3-aminobencil)sulfonil]-5-cloropiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	142	100
N-[2-(bencilsulfanil)metilpiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	194	80
N-[2-(bencilsulfinil)metilpiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	25	103
N-[2-(bencilsulfonil)metilpiridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	12	96
N-[5-cloro-2-[(2-metilpiridin-3-il)oxi]piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	34	90
Ácido 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoico	157	97
metil 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoato	215	93
N-[5-cloro-2-[(4-oxopiperidin-1-il)carbonil]piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	24	105
N-[5-cloro-2-(fenilcarbonil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	36	100
N-[5-cloro-2-(fenilsulfonil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	17	105
N-[5-cloro-2-(fenilsulfinil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	7	99
N-[5-cloro-2-[(2-metilpiridin-3-il)metoxi]piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	251	102
metil 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)sulfanil]metil]benzoato	4252	91
ácido 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)sulfanil]metil]benzoico	340	97
metil 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)sulfinil]metil]benzoato	191	95
metil 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)sulfonil]metil]benzoato	180	97
ácido 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)sulfonil]metil]benzoico	2691	32
N-[5-fluoro-2-(fenilsulfanil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	469	65
N-[5-fluoro-2-(fenilsulfinil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	68	97
ácido 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)sulfinil]metil]benzoico	nd	90
N-[5-metil-2-(fenilsulfinil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	455	105
N-[5-metil-2-(fenilsulfonil)piridin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	1436	57
ácido 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)sulfanil]benzoico	1230	102
ácido 3-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)sulfanil]benzoico	786	96
ácido 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-5-cloropiridin-2-il)sulfinil]benzoico	1951	5
metil 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]piridin-2-il)sulfanil]metil]benzoato	1754	92
ácido 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]piridin-	493	98

2-il)sulfanil)metil]benzoico		
metil 2- [({3 - [(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]piridin-2-il)sulfinil)metil]benzoato	198	102
ácido 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]piridin-2-il)sulfinil)metil]benzoico	nd	58
metil 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]piridin-2-il)sulfonil)metil]benzoato	86	101
ácido 2-[(3-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]piridin-2-il)sulfonil)metil]benzoico	nd	57

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula, sus hidratos, solvatos, formas cristalinas, tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



2. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2 para usar en un método para tratar un trastorno asociado con la modulación del receptor de quimiocinas, que comprende administrar la composición farmacéutica a un mamífero que lo necesite, en donde el trastorno asociado con la modulación del receptor de quimiocinas se selecciona de condiciones y enfermedades inflamatorias de la piel y de enfermedades inflamatorias oculares.
4. La composición farmacéutica para usar de la reivindicación 3 en donde las condiciones y enfermedades inflamatorias de la piel se seleccionan de rosácea, quemaduras solares, daño crónico por el sol, eritemas discretos, psoriasis, dermatitis atópica, sofocos relacionados con la menopausia, sofocos resultantes de la orquiectomía, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica, dermatitis irritante, telangiectasia de la cara, rinoforma, nariz bulbosa roja, erupciones cutáneas similares al acné, sensación de ardor o escozor de la cara, ojos irritados y enrojecidos y llorosos, hiperactividad cutánea con dilatación de los vasos sanguíneos de la piel, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor y otras enfermedades inflamatorias de la piel, queratosis actínicas, queratosis arsénicas, acné inflamatorio y no inflamatorio, ictiosis y otros trastornos de la queratinización e hiperproliferativos de la piel, eczema, cicatrización de heridas; y en donde las enfermedades inflamatorias oculares se seleccionan de uveítis, ojo seco, queratitis, enfermedad ocular alérgica y condiciones que afectan a la parte posterior del ojo, seleccionadas opcionalmente de maculopatías y degeneración de la retina, incluida la degeneración macular no exudativa asociada con la edad, degeneración macular exudativa asociada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, neuroretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide, y edema macular diabético; uveítis, retinitis, y coroiditis, opcionalmente seleccionada de epitelopatía pigmentaria placóide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigónada, uveítis intermedia infecciosa (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), coroiditis multifocal, síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples, sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, síndrome de fibrosis subretiniana y uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares/enfermedades exudativas, seleccionadas opcionalmente de enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión venosa central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa ramificada de la retina, cambios de fondo de ojo por hipertensión, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión venosa hemiretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la arteria ramificada de la retina, enfermedad de la arteria carótida, vasculitis ramificada escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía familiar exudativa, y enfermedad de Eales; condiciones traumáticas/quirúrgicas seleccionadas opcionalmente de oftalmía simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de la retina, trauma, condiciones causadas por láser, condiciones causadas por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación, y retinopatía por trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos seleccionados opcionalmente de retinopatía proliferativa vitreal y membranas epiretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos seleccionados opcionalmente de histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular, endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección de VIH, enfermedad coroidea asociada con infección de VIH, enfermedad uveítica asociada con

- infección de VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa, y miasis; trastornos genéticos seleccionados opcionalmente de retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos retinianos con distrofias asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de cono, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia del epitelio pigmentario de la retina en patrón, retinosquiasis vinculada al cromosoma X, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti, y pseudoxantoma elasticum; agujeros/desgarres de la retina, seleccionados opcionalmente de desprendimiento de la retina, agujero macular, y desgarre gigante de la retina;
- 10 tumores opcionalmente seleccionados de enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y del epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo de ojo, astrocitoma retiniano, y tumores linfoides intraoculares;
- 15 y otras enfermedades varias que afectan a la parte posterior del ojo seleccionadas opcionalmente de coroidopatía punctata interna, epitelopatía pigmentaria placode multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica, y epitelitis pigmentaria retiniana aguda.
5. La composición farmacéutica para usar de la reivindicación 3 o de la reivindicación 4 en donde el mamífero es un ser humano.