



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 343 640**

(51) Int. Cl.:
C07D 239/48 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05790029 .2**

(96) Fecha de presentación : **11.08.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1786782**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2007**

(54) Título: **Bisaryl-sulfonamidas.**

(30) Prioridad: **12.08.2004 US 601578 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.08.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.08.2010

(73) Titular/es: **Amgen Inc.**
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

(72) Inventor/es: **Bergeron, Philippe;**
Farthing, Christopher N.;
Jones, Stuart D.;
Liebeschuetz, John W.;
Lively, Sarah E.;
McGee, Lawrence R.;
McKendry, Sharon;
Sheppard, David y
Young, Stephen C.

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Bisaril-sulfonamidas.

La presente invención se refiere a compuestos que modulan el receptor PPAR γ o PPAR δ y son útiles en la diagnosis y tratamiento de trastornos metabólicos, trastornos inflamatorios, enfermedades neoplásicas y sus complicaciones.

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs, por sus siglas en inglés) son proteínas transductoras que pertenecen a la superfamilia del receptor esteroide/tiroide/retinoide. Los PPARs fueron identificados originalmente como receptores huérfanos, sin ligandos conocidos, pero fueron nombrados por su capacidad para mediar los efectos pleiotrópicos de los proliferadores de peroxisoma de ácido graso. Se han aislado al menos tres PPARs de mamíferos: PPAR γ , PPAR α y PPAR δ (PPAR β , NUC1). Estos receptores funcionan como factores de transcripción regulados por ligando que controlan la expresión de genes objetivo uniéndose a su secuencia de ADN de respuesta como heterodímeros con RXR. Los genes objetivo codifican enzimas implicadas en el metabolismo de los lípidos y la diferenciación de adipocitos. Por consiguiente, el descubrimiento de los factores de transcripción implicados en controlar el metabolismo de los lípidos ha aportado una idea en la regulación de la homeostasis de energía en vertebrados, y otros objetivos aportados para el desarrollo de agentes terapéuticos para trastornos tales como obesidad, diabetes y dislipidemia.

El PPAR γ es un miembro de la superfamilia del receptor nuclear de los factores de transcripción activados por ligandos y se ha mostrado estar expresado en una manera específica de tejido adiposo. Su expresión se induce tempranamente durante el curso de la diferenciación de diversas líneas de células preadipocitos. La investigación adicional ha demostrado ahora que el PPAR γ juega un papel fundamental en la cascada de señalización adipogénica. El PPAR γ también regula el gen ob/leptina que está implicado en regular la homeostasis de energía, y la diferenciación de adipocitos que se ha mostrado ser un paso crítico a ser fijado como objetivo para los estados de salud anti-obesidad y diabético.

En un esfuerzo para entender el papel del PPAR γ en la diferenciación de adipocitos, varios investigadores se han centrado en la identificación de los activadores del PPAR γ . Una clase de compuestos, las tiazolidinadionas, que eran conocidas por tener efectos adipogénicos sobre preadipocitos y células madre mesenquimales *in vitro* y efectos anti-diabéticos en modelos animales de diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM, por sus siglas en inglés), también se demostró que eran ligandos selectivos de PPAR γ . Más recientemente, compuestos que activan selectivamente PPAR γ murinos se mostró que poseían actividad antidiabética en ratones *in vivo*.

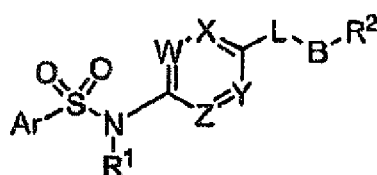
A pesar de los avances hechos con la clase de agentes antidiabetes de tiazolidinadiona, efectos secundarios inaceptables han limitado su uso clínico. Por consiguiente, permanece una necesidad de activadores de PPAR γ potentes y selectivos que serán útiles para el tratamiento de NIDDM y otros trastornos relacionados con el metabolismo de los lípidos y la homeostasis de energía. Aún más, compuestos que bloquean la actividad del PPAR γ serían útiles para interferir con la maduración de preadipocitos a adipocitos y, por lo tanto, serían útiles para el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados asociados con la maduración de adipocitos indeseable.

La evidencia sugiere que el PPAR δ controla el paso de beta-oxidación en peroxisomas de los ácidos grasos. Se ha mostrado que los activadores del PPAR δ fomentan el transporte de colesterol inverso, lo cual puede elevar los niveles de colesterol de las HDL. Véase el trabajo de Oliver *et al.* (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 98(9):5306-5311. También se ha mostrado que los activadores de PPAR δ inhiben la formación de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS, por sus siglas en inglés) del mediador inflamatorio y el factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés). Véase la patente de Estados Unidos N° 6.869.975; la Publicación Internacional n° WO 02/28434 concedida a Buchan *et al.* Además, se ha mostrado que el PPAR δ , a diferencia del PPAR γ o el PPAR α , representa un objetivo β -catenina/Tcf-4 con importancia particular para la quimioprevención (He *et al.* (1999) *Cell* 99:335-345).

La identificación de compuestos que modulan el PPAR δ proporciona una oportunidad para probar los procesos mediados por PPAR δ y descubrir nuevos agentes terapéuticos para estados de salud y enfermedades asociadas con ellos, tales como enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, diabetes, obesidad, síndrome X y enfermedades malignas.

La presente invención crea compuestos que son útiles como activadores así como antagonistas de la actividad de PPAR γ o PPAR δ , composiciones que los contienen y sus usos.

En un aspecto, la presente invención crea compuestos para tratar o prevenir un trastorno metabólico, un estado de salud inflamatorio, una enfermedad cardiovascular o una enfermedad neoplásica. Los compuestos tienen la fórmula (I):



(I)

en la que el símbolo Ar es un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo y piridilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R^8 , en los que cada R^8 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo de (C_1-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) , haloalquilo de (C_1-C_8) , haloalcoxi de (C_1-C_8) , alqueno de (C_2-C_8) , alquino de (C_2-C_8) , hidroxilo y $NR^{12}R^{13}$.

La letra B representa un grupo arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 , en los que cada R^9 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) y $NR^{12}R^{13}$.

La letra L representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en O y S.

El símbolo W representa $C(R^3)$ o N; el símbolo X representa $C(R^4)$ o N; el símbolo Y representa $C(R^5)$ o N; el símbolo Z representa $C(R^6)$ o N; en los que menos uno de W, X, Y y Z es N y al menos uno de W, X, Y y Z es distinto de N; y cada R^3 , R^4 , R^5 o R^6 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $NR^{12}R^{13}$, alquilo de (C_1-C_8) , haloalquilo de (C_1-C_8) , hidroxialquilo de (C_1-C_8) , cicloalquilo de (C_3-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) , tioalcoxi de (C_1-C_8) , heteroalquilo de (C_2-C_8) , arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(O)CH_2CN$, $-X^1Q^1$, X^2OR^{11} y $X^2NR^{12}R^{13}$; u opcionalmente, grupos R^3 , R^4 , R^5 o R^6 adyacentes se pueden combinar para formar un anillo fusionado de 5 o 6 miembros adicional que puede estar saturado o insaturado.

El símbolo R^1 representa hidrógeno; y el símbolo R^2 representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y $S(O)_2R^7$.

El símbolo X^1 representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en alqueno de (C_1-C_2) y $C(O)$; y el símbolo Q^1 representa un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo.

El símbolo R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8) , cicloalquilo de (C_3-C_8) , haloalquilo de (C_1-C_8) , arilo, $NR^{12}R^{13}$, heterocicloalquilo de (C_3-C_8) , $X^2-C(O)OR^{15}$, $X^2-C(O)N(R^{15})_2$ y $-X^2-NR^{12}R^{13}$; en los que cada símbolo X^2 representa alqueno de (C_1-C_8) .

El símbolo R^{11} representa un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8) , alqueno de (C_2-C_8) , cicloalquilo de (C_3-C_8) , heteroalquilo de (C_2-C_8) , arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo de (C_1-C_8) , heterocicloalquilo de (C_3-C_8) y aril-alquilo de (C_1-C_8) ; y los símbolos R^{12} y R^{13} representan cada uno un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8) , alqueno de (C_2-C_8) , cicloalquilo de (C_3-C_8) , heteroalquilo de (C_2-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) , arilo y aril-alquilo de (C_1-C_8) ; opcionalmente, R^{12} y R^{13} se combinan con el nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en los que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo y alquilo de (C_1-C_8) .

Cada símbolo R^{15} representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo de (C_1-C_8) , alqueno de (C_2-C_8) y cicloalquilo de (C_3-C_8) ; y el subíndice m representa un número entero de 0 hasta 2.

En otro aspecto, la presente invención crea compuestos para tratar o prevenir un estado de salud o trastorno mediado por PPAR γ o PPAR δ y compuestos para modular PPAR γ o PPAR δ .

Todavía en otro aspecto, la presente invención crea compuestos de fórmula I y XIV y composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula I y XIV.

La Fig. 1 proporciona estructuras para una variedad de compuestos de la presente invención.

La Fig. 2 también proporciona estructuras para una variedad de compuestos de la presente invención.

1. Abreviaturas y definiciones

Las abreviaturas usadas en esta memoria descriptiva son convencionales, a menos que se definan de otra forma.

Los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento” se refieren a un método para aliviar o abrogar una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes.

Los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” se refieren a un método de disminuir la probabilidad o eliminar la posibilidad de que se contraerá una enfermedad.

Como se usa en esta memoria descriptiva, la expresión “estado de salud o trastorno mediado por PPAR γ ” y las similares se refiere a un estado de salud o trastorno caracterizado por actividad de PPAR γ inapropiada, por ejemplo, menor que o mayor que normal. Un estado de salud o trastorno mediado por PPAR γ puede estar completa o par-

cialmente mediado por la actividad de PPAR γ inapropiada. No obstante, un estado de salud o trastorno mediado por PPAR γ es uno en el que la modulación de PPAR γ tiene como resultado cierto efecto sobre el estado de salud o trastorno subyacente (por ejemplo, un antagonista del PPAR γ tiene como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). Estados de salud y trastornos mediados por PPAR γ ejemplares incluyen trastornos metabólicos, por ejemplo, diabetes, obesidad, hiperglicemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y estados de salud inflamatorios, por ejemplo, artritis reumatoide y aterosclerosis.

Como se usa en esta memoria descriptiva, la expresión “estado de salud o trastorno mediado por PPAR δ ” y las expresiones y frases relacionadas se refieren a un estado de salud o trastorno caracterizado por actividad de PPAR δ inapropiada, por ejemplo, menor que o mayor que normal. La actividad funcional de PPAR δ inapropiada puede surgir como resultado de la expresión de PPAR δ en células que normalmente no expresan PPAR δ , expresión de PPAR δ disminuida (que conduce a, por ejemplo, trastornos y enfermedades metabólicos e inflamatorios) o expresión de PPAR δ aumentada. Un estado de salud o trastorno mediado por PPAR δ puede estar completa o parcialmente mediado por la actividad funcional de PPAR δ inapropiada. No obstante, un estado de salud o trastorno mediado por PPAR δ es uno en el que la modulación de PPAR δ tiene como resultado cierto efecto sobre el estado de salud o trastorno subyacente (por ejemplo, un agonista de PPAR δ tiene como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). Estados de salud y trastornos mediados por PPAR δ ejemplares incluyen trastornos metabólicos, por ejemplo, diabetes, obesidad, hiperglicemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome X y un trastorno alimenticio, estados de salud inflamatorios, por ejemplo, artritis reumatoide y aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedades neoplásicas, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, cáncer de ovarios y cáncer del tracto gastrointestinal, trastornos inmunes, por ejemplo, artritis y asma, estados de choque, por ejemplo, choque séptico, trastornos de la motilidad gastrointestinal, por ejemplo, íleo, y enfermedades de los sistemas nerviosos centrales, por ejemplo migraña.

Como se usa en esta memoria descriptiva, “diabetes” se refiere a diabetes mellitus de tipo I (diabetes con comienzo juvenil, diabetes mellitus dependiente de insulina o IDDM) o diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina o NIDDM), preferiblemente, NIDDM.

Como se usa en esta memoria descriptiva, “síndrome X” se refiere a una colección de anormalidades que incluyen hiperinsulinemia, obesidad, elevados niveles de triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, pequeñas partículas de LDL densas e inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1, por sus siglas en inglés) y reducidos niveles de colesterol de las HDL. El síndrome X también tiene la intención de incluir el síndrome metabólico.

Como se usa en esta memoria descriptiva, la expresión “trastorno alimenticio” se refiere a una perturbación emocional y/o de conducta asociada con una excesiva disminución en el peso corporal y/o esfuerzos inapropiados para evitar ganar peso, por ejemplo, ayunar, vómito autoinducido, abuso de laxantes o diuréticos. Trastornos alimenticios ejemplares incluyen anorexia nerviosa y bulimia.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término “obesidad” se refiere a una acumulación excesiva de grasa corporal. La obesidad puede tener determinantes genéticos, ambientales (por ejemplo, gastar menos energía que la que se consume) y regulatorios. La obesidad incluye obesidad exógena, hiperinsulinaria, hiperplásmica, hipotiroidea, hipotalámica, sintomática, infantil, parte superior del cuerpo, alimentaria, hipogonadal, simple y central, adiposidad hipofisaria e hiperfagia. Los trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión y enfermedad de las arterias coronarias, y trastornos metabólicos, tales como hiperlipidemia y diabetes, están asociados comúnmente con la obesidad.

El término “modular” se refiere a la capacidad de un compuesto para incrementar o disminuir la función o actividad de PPAR γ o PPAR δ . La modulación, como se describe en esta memoria descriptiva, incluye la inhibición o activación de PPAR γ o PPAR δ , ya sea directa o indirectamente. Los inhibidores son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean la estimulación parcial o totalmente, disminuyen, previenen, retrasan la activación, desactivan, desensibilizan o infrarregulan la transducción de la señal, por ejemplo, los antagonistas. Los activadores son compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, aumentan la activación, sensibilizan o sobrerregulan la transducción de la señal, por ejemplo, los agonistas.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto que es administrada suficiente para prevenir el desarrollo de o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas del estado de salud o trastorno que se trata.

El término “sujeto” se define en esta memoria descriptiva para incluir animales, tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitado a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y los similares. En las realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

El término “alquilo”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se exprese de otra forma, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o cíclico, o sus combinaciones, que puede estar completamente saturado, mono o poliinsaturado o puede incluir radicales di y multivalentes, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₁₀ significa uno hasta 10 carbonos). Ejemplos de radicales hidrocarbonados satu-

rados incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo (ciclohexil)etilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y los similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término “alquilo”, a menos que se indique de otra forma, también tiene la intención de incluir aquellos derivados de alquilo definidos con más detalle más adelante como “heteroalquilo”, “cicloalquilo”, y “alquilenos”. El término “alquilenos”, por sí mismo o como parte de otros sustituyente, significa un radical divalente derivado de un alcano, como se ejemplifica por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Típicamente, un grupo alquilo tendrá desde 1 hasta 24 átomos de carbono, siendo preferidos en la presente invención aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono. Un “alquilo inferior” o “alquilenos inferior” es un grupo alquilo o alquilenos de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.

El término “heteroalquilo”, por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se exprese de otra forma, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o cíclico, estable, o sus combinaciones, que consiste en el número de átomos de carbono declarado y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El (los) heteroátomo(s) O, N y S pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede estar colocado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Ejemplos incluyen $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. También están incluidos en el término “heteroalquilo” aquellos radicales descritos con más detalle más adelante como “heteroalquilenos” y “heterocicloalquilo”. El término “heteroalquilenos”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para los grupos heteroalquilenos, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos de los términos de la cadena. Aún más, para los grupos de unión alquilenos y heteroalquilenos así como todos los demás grupos de unión aportados en la presente invención, ninguna orientación del grupo de unión está implicada.

Los términos “cicloalquilo” y “heterocicloalquilo”, por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se exprese de otra forma, versiones cíclicas de “alquilo” y “heteroalquilo”, respectivamente. Adicionalmente, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 3-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y los similares. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y los similares.

Los términos “halo” o “halógeno”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se exprese de otra forma, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos tales como “fluoroalquilo” tienen la intención de incluir monofluoroalquilo y polifluoroalquilo.

El término “arilo”, empleado solo o en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) significa, a menos que se exprese de otra forma, un sustituyente aromático que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados juntos o unidos covalentemente. Los anillos pueden contener cada uno desde cero hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el (los) átomo(s) de nitrógeno está(n) opcionalmente cuaternizado(s). Los grupos arilo que contienen heteroátomos se pueden referir como “heteroarilo” y pueden estar unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalínilo, 5-quinoxalínilo, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo. Sustituyentes para cada uno de los anteriormente indicados sistemas de anillo de arilo se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos más adelante. El término “arilalquilo” tiene la intención de incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo, y los similares) o un grupo heteroalquilo (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y los similares).

Cada uno de los anteriores términos (por ejemplo, “alquilo”, “heteroalquilo” y “arilo”) tienen la intención de incluir formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se dan más adelante.

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo aquellos grupos referidos a menudo como alquilenos, alquenilos, heteroalquilenos, heteroalquenilos, alquinilos, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N}-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{SiR}'\text{R}'\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{CN}$ y

-NO₂ en un número que varía desde cero hasta (2N+1), donde N es el número total de átomos de carbono en tal radical. R', R'' y R''', cada uno independientemente, se refieren a hidrógeno, alquilo y heteroalquilo de (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi no sustituidos, o grupos aril-alquilo de (C₁-C₈). Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' tiene la intención de incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. De la anterior discusión de sustituyentes, alguien experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" tiene la intención de incluir grupos tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ y los similares). Preferiblemente, los grupos alquilo (y alcoxi, heteroalquilo, etc. relacionados) están no sustituidos o tienen 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR', =O, -NR'R'', -SR', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN y -NO₂. Más preferiblemente, los grupos alquilo y relacionados tienen 0 hasta 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR', =O, -NR'R'', -SR', -CO₂R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -CN y -NO₂.

De forma similar, los sustituyentes para los grupos arilo son variados y se seleccionan de halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'-C(O)NR''R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoro-alcoxi de (C₁-C₈) y perfluoro-alquilo de (C₁-C₈), en un número que varía desde cero hasta el número total de valencias abiertas del sistema de anillos aromáticos; y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y heteroalquilo de (C₁-C₈), arilo no sustituido, (aril no sustituido)-alquilo de (C₁-C₈) y (aril no sustituido)oxi-alquilo de (C₁-C₈). Preferiblemente, los grupos arilo están no sustituidos o tienen desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -NR''C(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', perfluoro-alcoxi de (C₁-C₈) y perfluoro-alquilo de (C₁-C₈). Todavía más preferiblemente, los grupos arilo tienen 0 hasta 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', perfluoro-alcoxi de (C₁-C₈) y perfluoro-alquilo de (C₁-C₈).

Dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo de arilo pueden ser sustituidos opcionalmente por un sustituyente de la fórmula, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace simple, y q es un número entero desde 0 hasta 2. Por otra parte, dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo de arilo pueden ser sustituidos opcionalmente por un sustituyente de la fórmula -A-(CH₂)_r-B, en la que A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR' o un enlace simple, y r es un número entero desde 1 hasta 3. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede ser sustituido opcionalmente por un doble enlace. Por otra parte, dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo de arilo pueden ser sustituidos opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son independientemente números enteros desde 0 hasta 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona de hidrógeno o alquilo de (C₁-C₈) no sustituido.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término "heteroátomo" tiene la intención de incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" tiene la intención de incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en esta memoria descriptiva. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea sola o en un disolvente inerte apropiado. Ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea solo o en un disolvente inerte apropiado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodídrico o fosforoso, y los similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, oxálico, maléico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y los similares. También están incluidas sales de aminoácidos tales como arginato y las similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y los similares (véase, por ejemplo, el trabajo de Berge, S. M., *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten a los compuestos ser convertidos en sales de adición o de base o de ácido.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto de origen de la manera convencional. La forma de origen del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero, por lo demás, las sales son equivalentes a la forma de origen del compuesto para los fines de la presente invención.

Además de las formas de sal, la presente invención crea compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en esta memoria descriptiva son aquellos compuestos que fácilmente experimentan cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para dar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los

profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico apropiados. Los profármacos son a menudo útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el medicamento de origen. Pueden, por ejemplo, ser biodisponibles por administración oral, mientras que el fármaco de origen no lo es. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacológicas sobre el fármaco de origen. En la técnica se conoce una amplia variedad de derivados profármacos, tales como los que dependen de rotura hidrolítica o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención que se administra como un éster (el "profármaco"), pero después es hidrolizado metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto de la invención.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que están abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales se pretende que todos estén abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, se pretende que estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

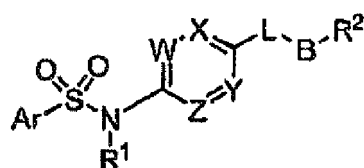
Ahora se ha descubierto una nueva clase de compuestos que modulan PPAR γ o PPAR δ . Dependiendo del ambiente biológico (por ejemplo, tipo de célula, estado de salud patológico del sujeto, etc.), estos compuestos de la presente invención pueden activar o inhibir la actividad de PPAR γ o PPAR δ . Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de estados de salud y trastornos asociados con homeostasis de energía, metabolismo de los lípidos, diferenciación de adipocitos e inflamación (véase el trabajo de Ricote *et al.* (1998) *Nature* **391**:79-82 y Jiang *et al.* (1998) *Nature* **391**:82-86). Por ejemplo, los compuestos que activan PPAR γ o PPAR δ son útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares, estados de salud inflamatorios y enfermedades neoplásicas. Adicionalmente, los compuestos de la invención son útiles para la prevención y tratamiento de complicaciones de trastornos metabólicos tales como la diabetes, por ejemplo, neuropatía, retinopatía, glomeruloesclerosis y trastornos cardiovasculares.

Además de su actividad antidiabética, muchos ligandos de PPAR sintéticos también fomentan la ganancia de peso corporal aumentada, una situación que puede agravar el estado de salud diabético y obeso. Los ligandos ejemplificados en esta memoria descriptiva mejoran en este perfil proporcionando una reducción efectiva de los niveles de glucosa en suero en ausencia de tales aumentos profundos en el peso corporal.

Los compuestos relacionados de la clase más general han sido modificados, en ciertos casos, para producir metabolitos farmacológicamente activos con exposiciones y tiempos de vida *in vivo* que exceden a los compuestos de origen. En el tratamiento de ciertos estados de salud crónicos, tales metabolitos han estado unidos a condiciones adversas. Algunos de los compuestos contemplados por la presente invención evitan la formación de tales metabolitos de larga duración mientras que aún mantienen las propiedades farmacológicas deseables de la clase general.

2.1. Compuestos

En una realización, la presente invención crea compuestos que están representados por la fórmula (I):



(I)

ES 2 343 640 T3

En la fórmula I, el símbolo Ar es un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo y piridilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R^8 , en los que cada R^8 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), haloalcoxi de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), hidroxilo y $NR^{12}R^{13}$.

La letra B representa un grupo arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 , en los que cada R^9 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_8) y $NR^{12}R^{13}$.

La letra L representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en O y S.

El símbolo W representa $C(R^3)$ o N; el símbolo X representa $C(R^4)$ o N; el símbolo Y representa $C(R^5)$ o N; el símbolo Z representa $C(R^6)$ o N; en los que menos uno de W, X, Y y Z es N y al menos uno de W, X, Y y Z es distinto de N; y cada R^3 , R^4 , R^5 o R^6 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $NR^{12}R^{13}$, alquilo de (C_1-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), hidroalquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_8), alcoxi de (C_1-C_8), tioalcoxi de (C_1-C_8), heteroalquilo de (C_2-C_8), arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(O)CH_2CN$, $-X^1Q^1$, X^2OR^{11} y $X^2NR^{12}R^{13}$; u opcionalmente, grupos R^3 , R^4 , R^5 o R^6 adyacentes se pueden combinar para formar un anillo fusionado de 5 o 6 miembros adicional que puede estar saturado o insaturado.

El símbolo R^1 representa hidrógeno; y el símbolo R^2 representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y $S(O)_2R^7$.

El símbolo X^1 representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquileo de (C_1-C_2) y $C(O)$; y el símbolo Q^1 representa un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo.

El símbolo R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), arilo, $NR^{12}R^{13}$, heterocicloalquilo de (C_3-C_8), $X^2-C(O)OR^{15}$, $X^2-C(O)N(R^{15})_2$ y $-X^2-NR^{12}R^{13}$; en los que cada símbolo X^2 representa alquileo de (C_1-C_8).

El símbolo R^{11} representa un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_8), heteroalquilo de (C_2-C_8), arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo de (C_1-C_8), heterocicloalquilo de (C_3-C_8) y aril-alquilo de (C_1-C_8); y los símbolos R^{12} y R^{13} representan cada uno un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_8), heteroalquilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_1-C_8), arilo y aril-alquilo de (C_1-C_8); opcionalmente, R^{12} y R^{13} se combinan con el nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en los que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo y alquilo de (C_1-C_8).

Cada símbolo R^{15} representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8) y cicloalquilo de (C_3-C_8).

En esta memoria descriptiva se dan varias realizaciones preferidas. Por ejemplo, en una realización preferida, Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R^8 , en el que cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_8) y haloalquilo de (C_1-C_8).

Alguien con experiencia en la técnica entenderá que varios isómeros estructurales están representados por la fórmula I. En un grupo de realizaciones, los isómeros son aquellos en los que W es N; X es $C(R^4)$; Y es $C(R^5)$; y Z es $C(R^6)$. En otro grupo de realizaciones, los isómeros son aquellos en los que W es $C(R^3)$; Y es $C(R^5)$; Z es $C(R^6)$; y X es N. En otro grupo de realizaciones, los isómeros son aquellos en los que W y X son N; Y es $C(R^5)$ y Z es $C(R^6)$. En otro grupo de realizaciones, los isómeros son aquellos en los que W y Z son N y X es $C(R^4)$ e Y es $C(R^5)$. En otro grupo de realizaciones, los isómeros son aquellos en los que W es $C(R^4)$ y Z es $C(R^6)$ y X e Y son N. En otro grupo de realizaciones, los isómeros son aquellos en los que W e Y son N y X es $C(R^4)$ y Z es $C(R^6)$.

En otra realización preferida, cada R^3 , R^4 , R^5 o R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $NR^{12}R^{13}$, alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_8), alcoxi de (C_1-C_8), tioalcoxi de (C_1-C_8), heteroalquilo de (C_2-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), CN, $-C(O)R^{11}$, $-CO_2R^{11}$ y $-C(O)NR^{12}R^{13}$.

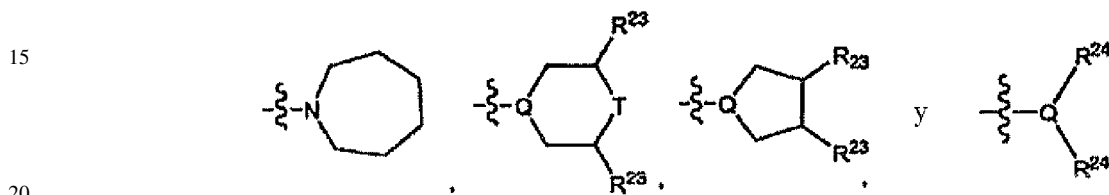
En aún otras realizaciones preferidas, L es O. En todavía otras realizaciones preferidas, L es S.

En aún otras realizaciones preferidas, B es arilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 . En todavía otras realizaciones preferidas, B es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 . En aún otras realizaciones preferidas, B es fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 .

En aún otras realizaciones preferidas, B es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 . En todavía otras realizaciones preferidas, B es benzotiazolilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 .

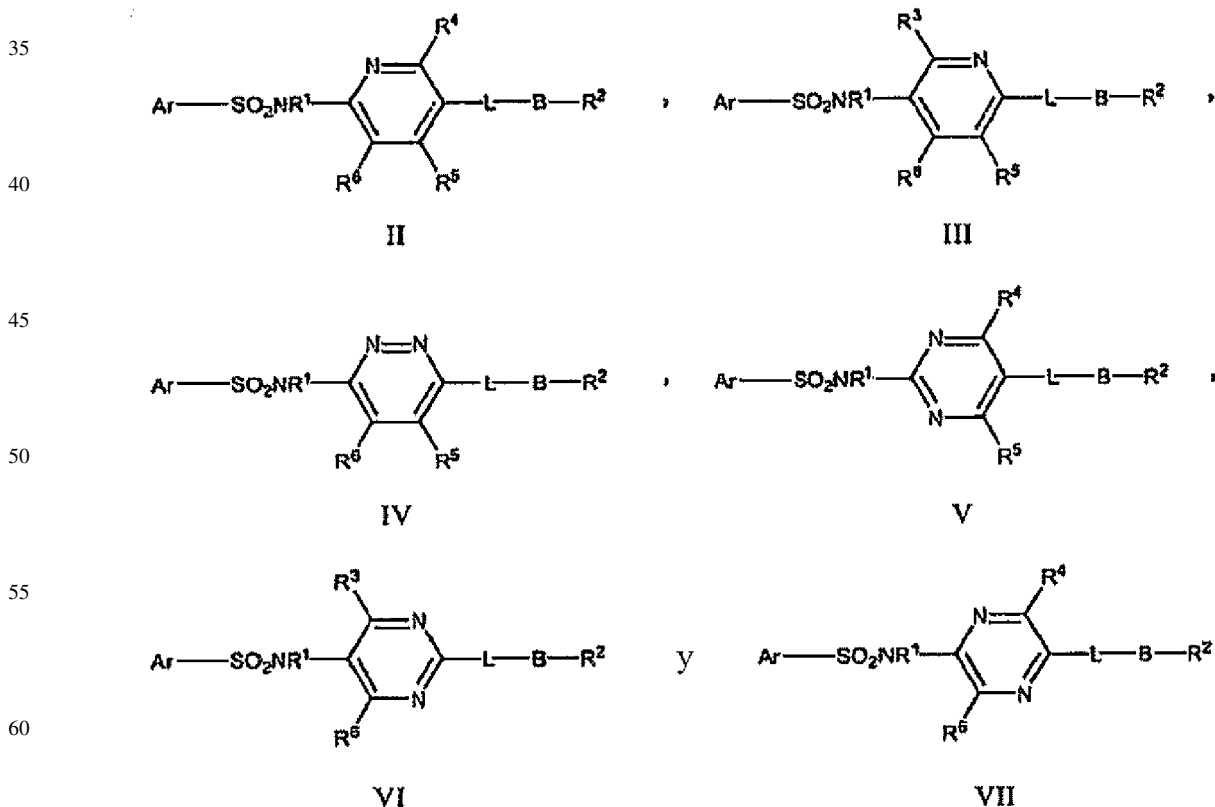
5 En otro grupo de realizaciones preferidas, R^2 es SO_2R^7 .

En aún otras realizaciones preferidas, R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8) , $NR^{12}R^{13}$ y heterocicloalquilo de (C_3-C_8) . En todavía otras realizaciones preferidas, R^7 se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y azepinilo. En aún otras realizaciones preferidas, R^7 se selecciona del grupo que consiste en



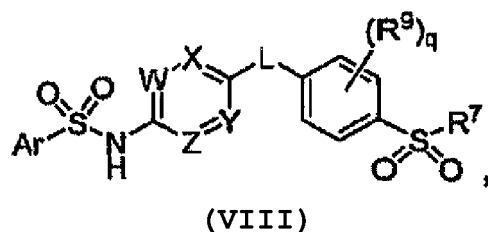
25 en las que Q es N o CH; T es CHR^{16} , NR^{16} , O ó $S(O)_1$; R^{16} es H o alquilo de (C_1-C_8) ; cada R^{23} es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C_1-C_8) ; cada R^{24} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C_1-C_8) y heteroalquilo; y el subíndice 1 es un número entero desde 0 hasta 2. En otras realizaciones preferidas, R^7 es $X^2-C(O)OR^{15}$ o $X^2-C(O)N(R^{15})_2$ y cada R^{15} es H o alquilo de (C_1-C_8) .

30 Alguien de experiencia en la técnica entenderá que varios isómeros estructurales están representados por la fórmula I. En unas realizaciones, los compuestos son aquellos que tienen las orientaciones estructurales representadas por las fórmulas (II-VII):



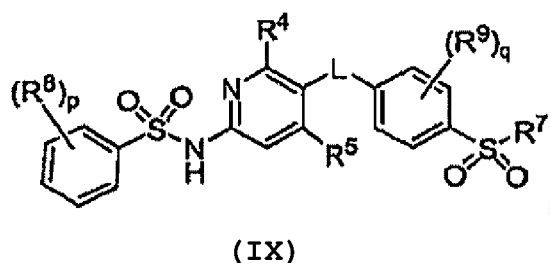
en las que Ar, R^8 , B, R^9 , L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , X^1 , Q^1 y X^2 son como se definen anteriormente así como en las realizaciones preferidas.

En otra realización, la presente invención crea compuestos que están representados por la fórmula (VIII):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que Ar, R⁸, B, R⁹, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵, X¹, Q¹ y X² son como se definen anteriormente así como en las realizaciones preferidas y q es independientemente 0 hasta 2.

En otra realización, la presente invención crea compuestos que están representados por la fórmula (IX):



en la que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), -CO₂R¹¹, -C(O)NR¹²R¹³, hidroxialquilo de (C₁-C₈) y -C(O)R¹¹; R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈), -C(O)R¹¹ y -CO₂R¹¹; L se selecciona del grupo que consiste en O y S; R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), arilo, NR¹²R¹³, heterocicloalquilo de (C₃-C₈), X²-C(O)OR¹⁵, X²-C(O)N(R¹⁵)₂ y -X²-NR¹²R¹³; cada X² es alquilenilo de (C₁-C₈); cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de (C₁-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈); cada R⁹ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈) y NR¹²R¹³; cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C₁-C₈), alquilenilo de (C₂-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C₁-C₈), heterocicloalquilo de (C₃-C₈) y aril-alquilo de (C₁-C₈); cada R¹² y R¹³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C₁-C₈), alquilenilo de (C₂-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), arilo y aril-alquilo de (C₁-C₈); opcionalmente, R¹² y R¹³ se combinan con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidróxido, oxo y alquilo de (C₁-C₈); cada R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈), alquilenilo de (C₂-C₈) y cicloalquilo de (C₃-C₈); y el subíndice q es un número entero desde 0 hasta 2; y el subíndice p es un número entero desde 0 hasta 3.

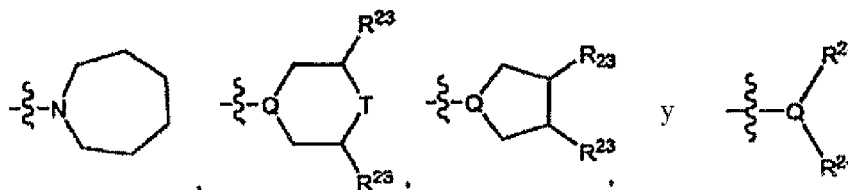
En una realización de la invención particularmente preferida L es S.

Otras realizaciones preferidas son aquellas realizaciones en las que R⁹ es hidrógeno.

En otras realizaciones preferidas, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₈), NR¹²R¹³ y heterocicloalquilo de (C₃-C₈).

Aún más preferidas son aquellas realizaciones en las que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y azepinilo.

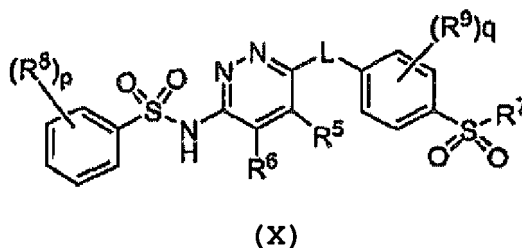
En las realizaciones más preferidas, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en



en las que Q es N o CH; T es CHR¹⁶, NR¹⁶, O ó S(O)_l; R¹⁶ es H o alquilo de (C₁-C₈); cada R²³ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C₁-C₈); cada R²⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈) y heteroalquilo; y el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2.

En otras realizaciones más preferidas R⁷ es X²-C(O)OR¹⁵ o X²-C(O)N(R¹⁵)₂; y cada R¹⁵ es H o alquilo de (C₁-C₈).

En otra realización, la presente invención crea compuestos que están representados por la fórmula (X):



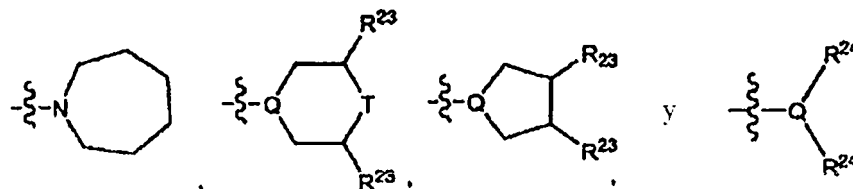
en la que R⁵ es H o alquilo de (C₁-C₈); R⁶ es H o alquilo de (C₁-C₈); L se selecciona del grupo que consiste en O y S; R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₈), NR¹²R¹³ y heterocicloalquilo de (C₃-C₈); cada R⁸ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo de (C₁-C₈) y haloalquilo de (C₁-C₈); cada R⁹ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈) y NR¹²R¹³; cada R¹² y R¹³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C₁-C₈), alqueno de (C₂-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), arilo y aril-alquilo de (C₁-C₈); opcionalmente, R¹² y R¹³ se combinan con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en los que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo y alquilo de (C₁-C₈); el subíndice q es un número entero desde 0 hasta 2; y el subíndice p es un número entero desde 0 hasta 3.

En una realización de la invención particularmente preferida L es S.

En otra realización de la invención particularmente preferida L es O.

Otras realizaciones preferidas son aquellas realizaciones en las que R⁹ es hidrógeno.

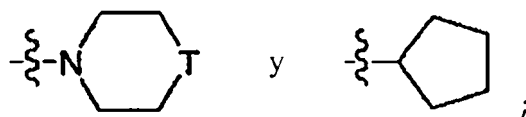
En las realizaciones más preferidas, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en



en las que Q es N o CH; T es CHR¹⁶, NR¹⁶, O ó S(O)_l; R¹⁶ es H o alquilo de (C₁-C₈); cada R²³ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C₁-C₈); cada R²⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈) y heteroalquilo; y el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2.

Aún más preferidas son aquellas realizaciones en las que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y azepinilo.

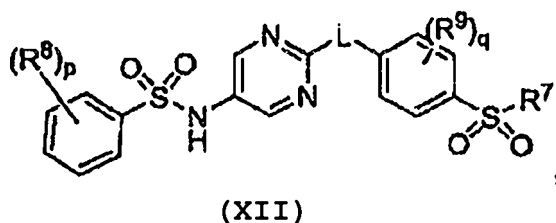
Aún más preferidas son aquellas realizaciones en las que R^7 se selecciona del grupo que consiste en



en las que T es O ó CH_2 .

En otras realizaciones más preferidas R^7 es $X^2-C(O)OR^{15}$ o $X^2-C(O)N(R^{15})_2$; y cada R^{15} es H o alquilo de (C_1-C_8) .

En otra realización, la presente invención crea compuestos que están representados por la fórmula (XII):



(XII)

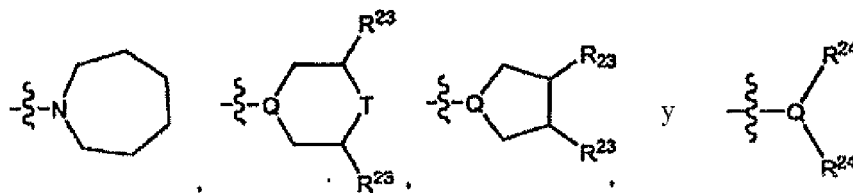
en la que L se selecciona del grupo que consiste en O y S; R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8) , $NR^{12}R^{13}$ y heterocicloalquilo de (C_3-C_8) ; cada R^8 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo de (C_1-C_8) y haloalquilo de (C_1-C_8) ; cada R^9 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) y $NR^{12}R^{13}$; cada R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8) , alqueno de (C_2-C_8) , cicloalquilo de (C_3-C_8) , heteroalquilo de (C_2-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) , arilo y aril-alquilo de (C_1-C_8) ; opcionalmente, R^{12} y R^{13} se combinan con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en los que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo y alquilo de (C_1-C_8) ; el subíndice q es un número entero desde 0 hasta 2; y el subíndice p es un número entero desde 0 hasta 3.

En una realización de la invención particularmente preferida L es S.

En otra realización de la invención particularmente preferida L es O.

Otras realizaciones preferidas son aquellas realizaciones en las que R^8 es halógeno y R^9 es hidrógeno.

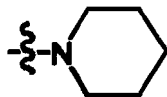
En las realizaciones más preferidas, R^7 se selecciona del grupo que consiste en



en las que Q es N o CH; T es CHR^{16} , NR^{16} , O ó $S(O)$; R^{16} es H o alquilo de (C_1-C_8) ; cada R^{23} es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C_1-C_8) ; cada R^{24} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C_1-C_8) y heteroalquilo; y el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2.

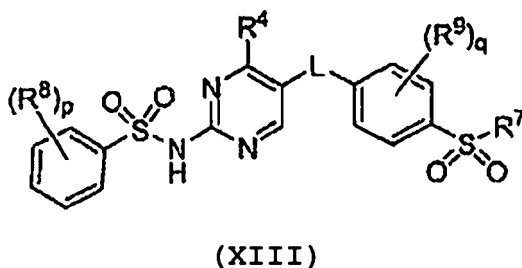
Aún más preferidas son aquellas realizaciones en las que R^7 se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y azepinilo.

Aún más preferidas son aquellas realizaciones en las que R^7 se selecciona del grupo que consiste en



En otras realizaciones las más preferidas R^7 es $X^2-C(O)OR^{15}$ o $X^2-C(O)N(R^{15})_2$; y cada R^{15} es H o alquilo de (C_1-C_8).

En otra realización, la presente invención crea compuestos que están representados por la fórmula (XIII):



en la que R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , L, q y p son como se definen anteriormente así como en las realizaciones preferidas para la fórmula (XII).

En esta memoria descriptiva se dan varias realizaciones preferidas. Por ejemplo, en una realización preferida, Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R^8 , en el que cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_8) y haloalquilo de (C_1-C_8). En otras realizaciones preferidas, Ar es 1-naftilo, opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R^8 , en el que cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_8) y haloalquilo de (C_1-C_8). En otras realizaciones preferidas, Ar es 2-piridilo o 3-piridilo, opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R^8 , en el que cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_8) y haloalquilo de (C_1-C_8).

Dentro de estas realizaciones, R^8 es preferiblemente haloalquilo o haloalcoxi; y más preferiblemente al menos un R^8 se selecciona del grupo que consiste en 2- CF_3 , 3- CF_3 , 4- CF_3 , 2- OCF_3 , 3- OCF_3 y 4- OCF_3 .

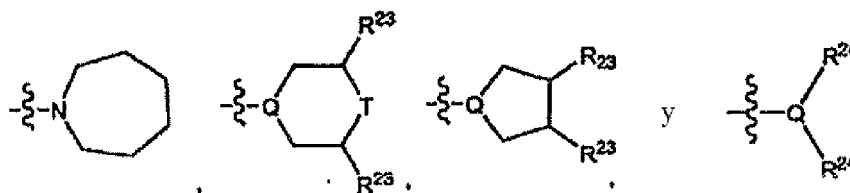
En otra realización preferida, cada R^3 , R^4 , R^5 o R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $NR^{12}R^{13}$, alquilo de (C_1-C_8), hidroxialquilo de (C_1-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_8), alcoxi de (C_1-C_8), tioalcoxi de (C_1-C_8), heteroalquilo de (C_2-C_8), heteroarilo, CN, $-C(O)R^{11}$, $-CO_2R^{11}$ y $-C(O)NR^{12}R^{13}$. Aún más preferidas son las realizaciones en las que cada R^4 o R^5 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo, CN, heterociclilo, y $CONR^{17}OR^{17}$; y R^{17} es alquilo o hidroxialquilo. Aún más preferidas son las reivindicaciones en las que cada R^4 o R^5 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en CF_2CH_3 , CN, 2-cianometiltiazol-4-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-etoxicarboniltiazol-4-ilo y $CONR^{17}OR^{17}$; y R^{17} es CH_3 o hidroximetilo.

En aún otras realizaciones preferidas L es O. En todavía otras realizaciones preferidas L es S.

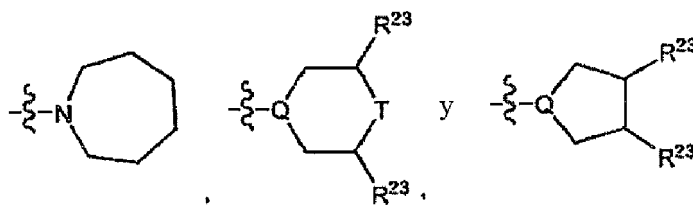
En aún otras realizaciones preferidas, B es arilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 . En todavía otras realizaciones preferidas, B es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 . En aún otras realizaciones preferidas, B es fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 .

En aún otras realizaciones preferidas, B es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 . En todavía otras realizaciones preferidas, B es piridilo o benzotiazolilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 .

En aún otras realizaciones preferidas, R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8), $NR^{12}R^{13}$ y heterocicloalquilo de (C_3-C_8). En todavía otras realizaciones preferidas, R^7 se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y azepinilo. En aún otras realizaciones preferidas, R^7 se selecciona del grupo que consiste en



en las que Q es N o CH; T es CHR^{16} , NR^{16} , O ó $S(O)_l$; R^{16} es H o alquilo de (C_1-C_8); cada R^{23} es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C_1-C_8); cada R^{24} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C_1-C_8) y heteroalquilo; y el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2. Aún más preferido es cuando R^7 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en



en las que Q es N o CH; T es CHR^{16} , NR^{16} , O ó $S(O)_l$; R^{16} es H, alquilo de (C_1-C_8); cada R^{23} es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C_1-C_8); y el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2. En otras realizaciones preferidas, R^7 es $X^2-C(O)OR^{15}$ o $X^2-C(O)N(R^{15})_2$; y cada R^{15} es H o alquilo de (C_1-C_8).

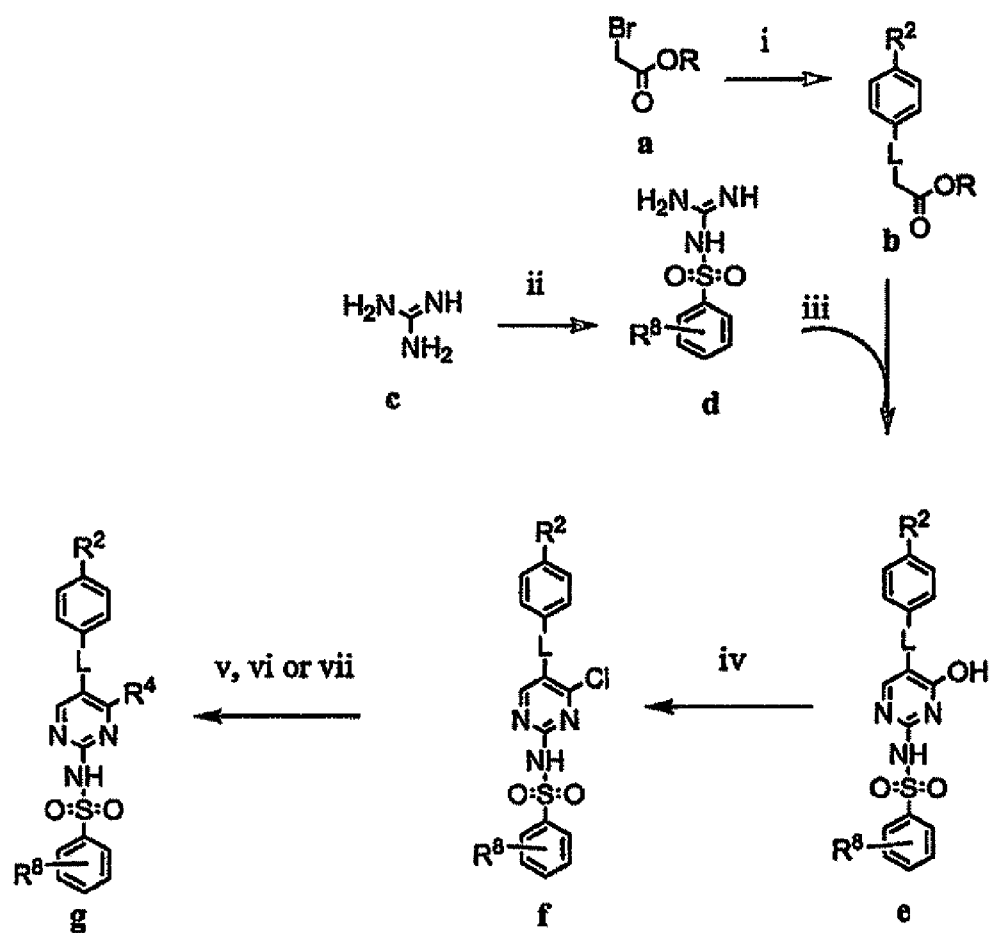
2.2 Preparación de compuestos

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando métodos de síntesis estándar. Los esquemas 1-14 ilustran métodos ejemplares para la preparación de compuestos de fórmula estructural (I). Alguien con experiencia en la técnica entenderá que se pueden usar métodos similares para la síntesis de compuestos de las otras clases estructurales.

Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de la presente invención se pueden preparar empezando con haloacetato de alquilo (a) disponible comercialmente. (i) El tratamiento de (a) con un fenol o tiofenol (por ejemplo, $ArOH$ o $ArSH$) apropiadamente sustituido y una base, por ejemplo, carbonato potásico, en un disolvente, por ejemplo, acetona, da el aducto (b). (ii) El tratamiento de (b) con *t*-butoxibis(dimetilamino)metano y una base, por ejemplo, metóxido sódico ($NaOMe$) en un disolvente polar aprótico, por ejemplo dimetilformamida (DMF) y el posterior acoplamiento con una bencenosulfonilguanidina (d) apropiadamente sustituida, da el derivado de triarilo (e). (iii) El compuesto (d) se forma tratando guanidina (c) con un haluro de arilsulfonilo (p. ej., $ArSO_2Cl$) apropiado en presencia de base (típicamente hidróxido sódico). (iv) El compuesto de hidroxilo (e) se puede convertir en el correspondiente haluro por tratamiento con un reactivo halogenante. Por ejemplo, para un sustituyente de cloro, el tratamiento del compuesto de hidroxilo (e) con $POCl_3$ da el cloro-compuesto objetivo (f). (v) El sustituyente halógeno del compuesto (f) se puede funcionalizar adicionalmente con un grupo alcoxi, amino o tiol como sigue. Tratando así el compuesto (f) con una amina apropiadamente sustituida en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) da el compuesto (g), en el que R^4 es un grupo amino. (vi) Tratando el compuesto (f) con un alcóxido (R^4ONa) apropiadamente sustituido en un disolvente alcohólico (R^4OH) da el compuesto (g), en el que R^4 es un grupo alcoxi. (vii) Tratando el compuesto (f) con un mercaptano (R^4SH) apropiadamente sustituido, en presencia de base (típicamente Cs_2CO_3) en un disolvente polar aprótico, por ejemplo DMF, da el compuesto (g) en el que R^4 es un grupo tiol.

Esquema 1

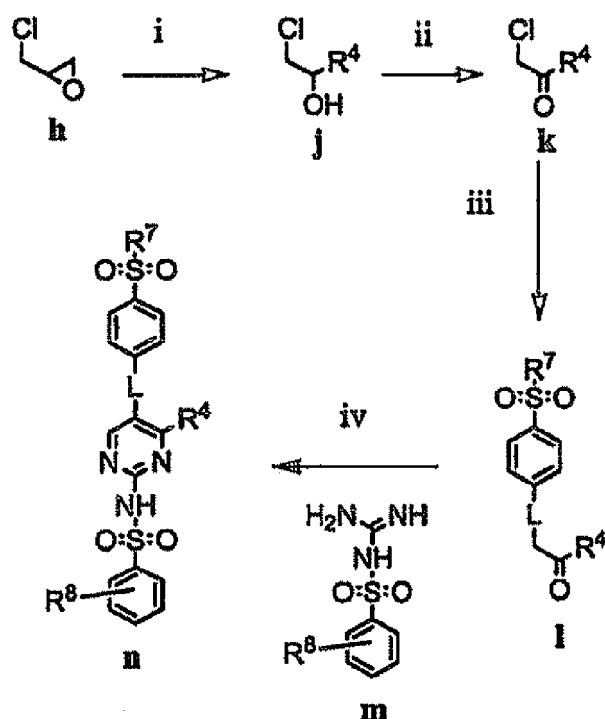
Ruta general 1



Por otra parte, como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de la presente invención se pueden preparar comenzando con epihalohidrina (h) comercialmente disponible. (i) El tratamiento de (h) con un compuesto organometálico (p. ej. RMgBr) apropiadamente sustituido, en un disolvente aprótico, por ejemplo, tetrahydrofurano, da el aducto (j). (ii) La oxidación del alcohol con, por ejemplo, peryodinato de Dess-Martin (DCM), da el derivado de halocarbonilo (k). (iii) El sustituyente halógeno del compuesto (k) se puede derivatizar adicionalmente por tratamiento con un fenol o tiofenol (iii, ArOH o ArSH) apropiadamente sustituido y una base, por ejemplo, carbonato potásico, en un disolvente, por ejemplo, acetona, da el aducto (l). (iv) El tratamiento de (l) con DMF-dimetilacetal en presencia de isopropanol y una base, por ejemplo, metóxido sódico (NaOMe), y la posterior copulación con una bencenosulfonilguanidina (m) apropiadamente sustituida, da el derivado de triarilo (n).

Esquema 2

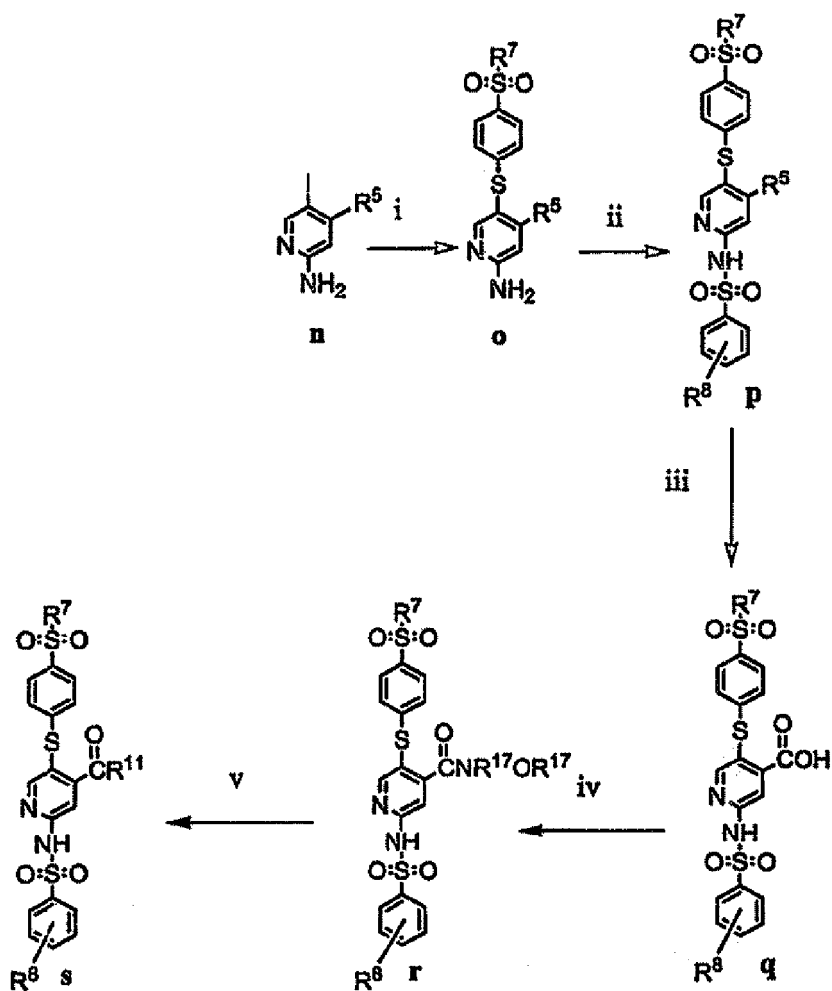
Ruta general 2



El Esquema 3 representa una preparación alternativa de compuestos de fórmula I, en los que Ar es una piridina sustituida o no sustituida. (i) Así, el tratamiento de n con un tiofenol (p. ej., ArSH) apropiadamente sustituido y un catalizador de paladio, en un disolvente, por ejemplo, NMP, da el aducto (o). (ii) El acoplamiento con un haluro de arilsulfonilo apropiadamente sustituido en presencia de una base, por ejemplo, piridina, en un disolvente, por ejemplo, diclorometano (DCM) da el derivado de triarilo (p). (iii) Cuando R⁵ es un éster, el ácido correspondiente (q) se forma hidrolizando (p), por ejemplo, con hidróxido de litio en tetrahidrofurano acuoso. (iv) El compuesto ácido (q) se puede convertir en el correspondiente éster hidroxámico (r) por tratamiento con una amina apropiadamente sustituida (p. ej., N-metil O-metilhidroxilamina) en un disolvente tal como TBTU, en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina (DIPEA). (v) El sustituyente de amida/hidroxamida del compuesto (r) se puede funcionalizar adicionalmente a una cetona tratando el compuesto (r) con un compuesto organometálico, tal como alquil-Grignard, en un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano (THF).

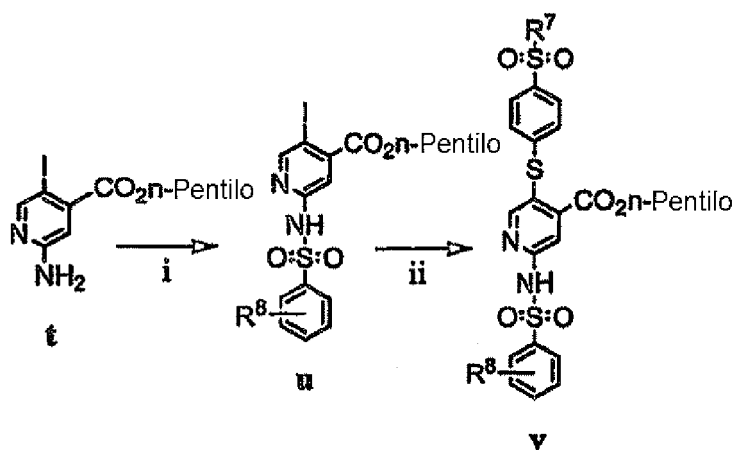
Esquema 3

Piridinas 1



El Esquema 4 representa una preparación alternativa de compuestos de fórmula I, en los que Ar es una piridina sustituida o no sustituida. (i) El tratamiento inicial de t con un haluro de arilsulfonilo (p. ej. ArSO_2Cl) apropiado en presencia de una base (típicamente hidróxido sódico) proporciona el cloro-compuesto objetivo (u). (ii) El posterior tratamiento con fenol o tiofenol (por ejemplo, ArOH o ArSH) apropiadamente sustituido y una base, por ejemplo, carbonato potásico, en un disolvente, por ejemplo, acetona, da el aducto (v).

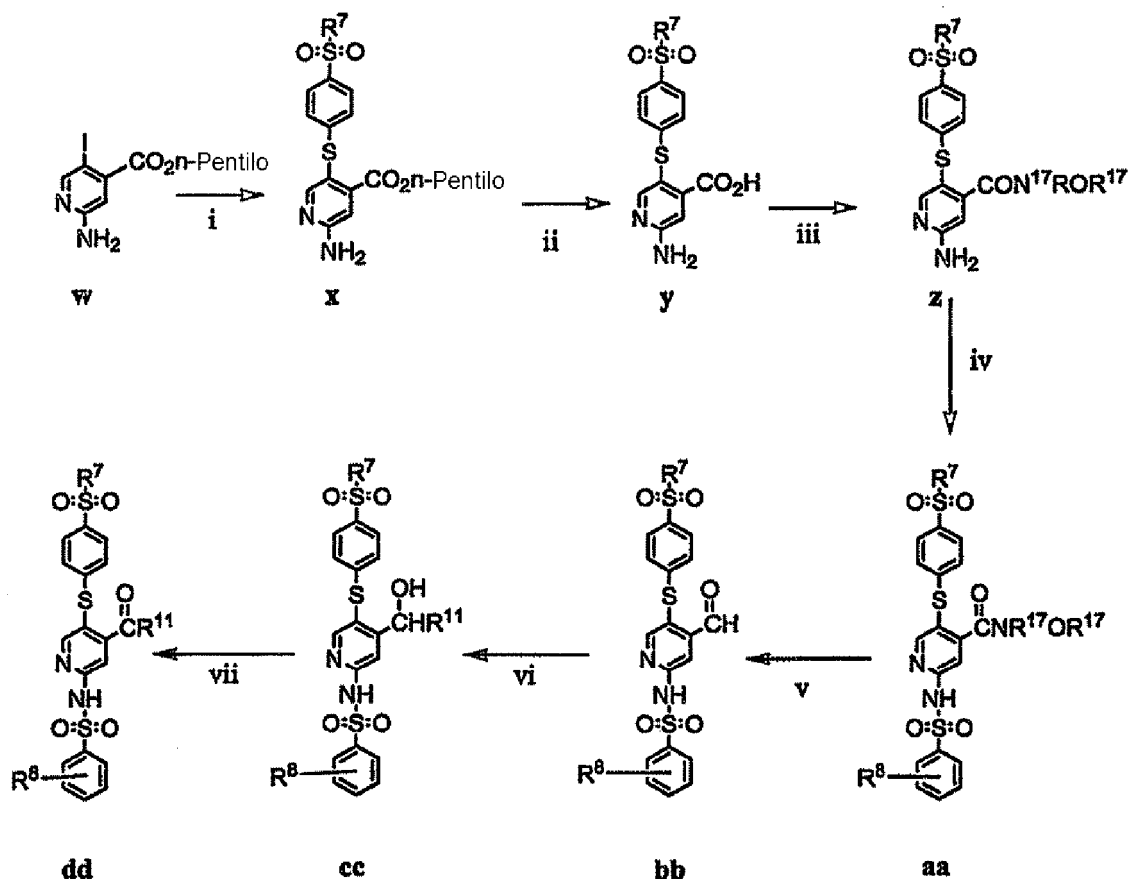
Esquema 4

Piridinas 2

El Esquema 5 representa una preparación alternativa de compuestos de fórmula I, en los que Ar es una piridina sustituida o no sustituida. (i) Así, el tratamiento de w con un tiofenol (p. ej., ArSH) apropiadamente sustituido y un catalizador de paladio, en un disolvente, por ejemplo, NMP, da el aducto (x). (ii) El ácido correspondiente (y) se forma hidrolizando (x), por ejemplo, con hidróxido de litio en tetrahidrofurano acuoso. (iii) El compuesto ácido (y) se puede convertir en el correspondiente éster hidroxámico (z) por tratamiento con una amina apropiadamente sustituida (p. ej., N-metil O-metilhidroxilamina) en un disolvente tal como TBTU, en presencia de una base, tal como diisopropil-etilamina (DIPEA). (iv) El acoplamiento con un haluro de arilsulfonilo apropiadamente sustituido en presencia de una base, por ejemplo, piridina, en un disolvente, por ejemplo, diclorometano (DCM) da el derivado de triarilo (aa). (v-vii) El sustituyente de amida/hidroxamida del compuesto (aa) se puede funcionalizar adicionalmente a cetona (dd) convirtiéndolo al aldehído intermedio (bb) y posterior tratamiento con un compuesto organometálico, tal como alquil-Grignard, en un disolvente etéreo, tal como tetrahidrofurano (THF), para dar (cc) y oxidación como ya se ha descrito en esta memoria descriptiva.

Esquema 5

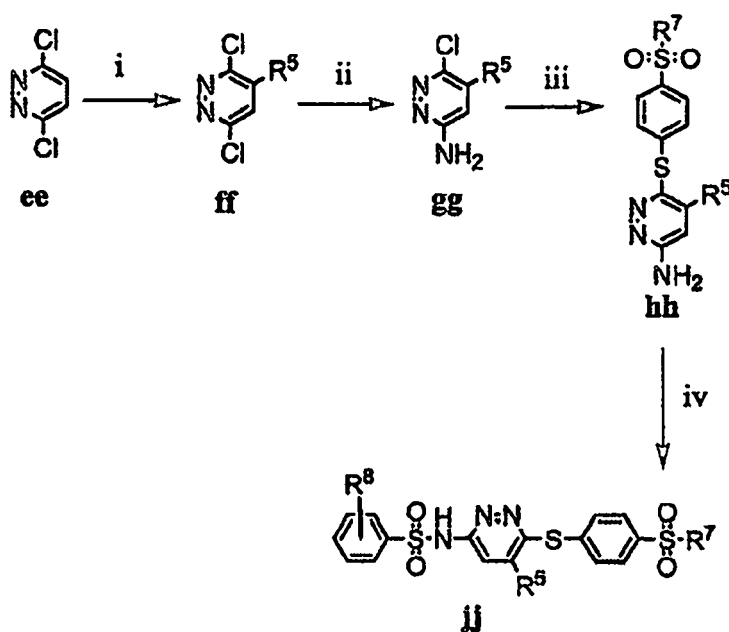
Piridinas 3



El esquema 6 representa una preparación alternativa de compuestos de fórmula I, en los que Ar es una piridazina sustituida o no sustituida. (i) Así, el tratamiento de dicloropiridazina ee con nitrato de plata, alcianoato y ácido sulfúrico en un disolvente, por ejemplo, agua, y posterior tratamiento con persulfato amónico da el aducto (ff). (ii) El tratamiento de ff con hidróxido amónico acuoso da aminopiridazina (gg). (iii) El tratamiento de gg con un tiofenol (p. ej., ArSH) apropiadamente sustituido, en un disolvente, por ejemplo, piridina, da el aducto (hh). (iv) El acoplamiento con un haluro de arilsulfonilo apropiadamente sustituido en presencia de una base, por ejemplo, piridina, en un disolvente, por ejemplo, diclorometano (DCM) da el derivado de triarilo (jj).

Esquema 6

Piridazinas



2.3 Análisis de los compuestos

Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar para determinar la modulación del receptor PPAR γ usando ensayos tales como los descritos en el trabajo de Jiang *et al.*, *Nature* 391:82-86 (1998), Ricote, *et al.*, *Nature* 391:79-82 (1998) y Lehmann, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 270(12): 12953-12956 (1995). Por otra parte, los compuestos se pueden evaluar para determinar su capacidad para desplazar BRL 49653 radiomarcado de una proteína de fusión PPAR γ -GST como sigue:

Materiales

Proteína de fusión PPAR γ -GST (preparada según procedimientos estándar), [^{3} H]-BRL 49653 que tiene una actividad específica de 50 Ci/mmol, placa de filtración Polyfilter 350 y perlas de glutatión-Sepharose® (de Pharmacia: lavadas dos veces con 10x tampón ligante en el que se pueden dejar fuera BSA y DTI).

Método

Se añade tampón ligante (Tris-HCl 10 mM, pH 8,0, KCl 50 mM, DTT 10 mM, BSA al 0,02% y NP-40 al 0,01%) en cantidades de 80 μ l a los pocillos de la placa de filtración. Después, se añade el compuesto del ensayo en 10 μ l de DMSO. La proteína de fusión PPAR γ -GST y el compuesto de BRL radiomarcado se mezclan previamente en tampón ligante que contiene DTT 10 mM y se añade en cantidades de 10 μ l a los pocillos de la placa para dar concentraciones finales de 1 g/pocillo de proteína de fusión PPAR γ -GST y compuesto [^{3} H]-BRL 49653 10 nM. La placa se incubaba durante 15 minutos. Se añade la perla de glutatión-agarosa en 50 μ l de tampón ligante y la placa se

sacude vigorosamente durante una hora. La placa se lava cuatro veces con 200 μ l/pocillo de tampón ligante (sin BSA ni DTT). El fondo de la placa se sella y se añaden 200 μ l/pocillo de líquido de centelleo. Entonces, se sella la parte superior de la placa y se determina la radiactividad.

- 5 Los compuestos de la presente invención también se pueden evaluar para determinar la modulación del receptor PPAR γ o PPAR δ usando ensayos de transactivación transitoria de PPAR, como se describe en la patente de Estados Unidos n° 6.602.901 y la patente de Estados Unidos n° 6.869.967, los contenidos de las cuales se incorporan por referencia en sus totalidad. Los ensayos de transactivación transitoria de PPAR se basan en las transfección transitoria en células HEK293 humanas de dos plásmidos que codifican una proteína de ensayo quimérica y una proteína informadora, respectivamente. La proteína de ensayo quimérica es una fusión del dominio de unión al ADN (DBD, por sus siglas en inglés) del factor de transcripción GAL4 de levadura al dominio de unión al ligando (LBD, por sus siglas en inglés) de un PPAR humano. El resto PPAR-LBD hospeda, además de un bolsillo de unión al ligando, también un dominio de activación nativo (función activadora 2, "AF2") permitiendo a la proteína de fusión funcionar como un factor de transcripción dependiente del ligando de PPAR. El DBD de GAL4 dirigirá la proteína quimérica a unirse a potenciadores de Gal4 (de los cuales ninguno existía en las células HEK293). El plásmido informador contiene un potenciador de Gal4 que conduce la expresión de la proteína luciferasa de luciérnaga. Después de la transfección, las células HEK293 expresan la proteína de fusión GAL4-DBD-PPAR-LBD. La proteína de fusión se unirá, a su vez, al potenciador de Gal4 que controla la expresión de la luciferasa, y no hace nada en ausencia de ligando. Al añadir a las células un ligando de PPAR, se producirá proteína luciferasa en cantidades que corresponden a la activación de la proteína PPAR. La cantidad de proteína luciferasa se mide por emisión de luz tras la adición del sustrato apropiado.

Cultivo de células y transfección

- 25 Se cultivan células HEK293 en DMEM+10%FCS. Se siembran células en placas de 96 pocillos el día anterior a la transfección para dar una confluencia de 50-80% en la transfección. Se hace transfección de un total de 0,8 μ g de ADN que contiene 0,64 μ g de pM1 α /LBD, 0,1 μ g de pCMV β Gal, 0,08 μ g de pGL2(gal4)₅ y 0,02 μ g de pADVANTAGE por pocillo usando reactivo de transfección FuGene según las instrucciones de los fabricantes (Roche). Se deja que las células expresen la proteína durante 48 h seguido por la adición del compuesto.

- 30 Plásmidos: Se obtiene PPAR α , γ o δ humano por amplificación de PCR usando cADN sintetizado por transcripción inversa de mRNA de hígado humano, tejido adiposo y placenta, respectivamente. cADNs amplificados se clonan en pCR2.1 y se secuencian. El dominio de unión al ligando (LBD) de cada isoforma de PPAR se genera por PCR (PPAR α : 167 aa del extremo C terminal; PPAR γ : 165 aa del extremo C terminal; PPAR δ : 128 aa del extremo C terminal) y se fusiona al dominio de unión al ADN (DBD) del factor de transcripción GAL4 de levadura subclonando fragmentos en marco en el vector pM1 (Sadowski, *et al.* (1992), Gene 118, 137) generando los plásmidos pM1 α LBD, pM1 γ LBD y pM1 δ . Se verifican las fusiones consiguientes por secuenciación. El informador se construye insertando oligonucleótido que codifica cinco repeticiones de la secuencia de reconocimiento de GAL4 (5XCGGAGTACTGTCTCCG (AG)) (Webster *et al.*, (1988), Nucleic Acids Res. 16, 8192) en el promotor del vector pGL2 (Promega) generando el plásmido pGL2(GAL4)₅. El pCMV β Gal se puede comprar a Clontech y el pADVANTAGE se puede comprar a Promega.

Ensayo de transactivación in vitro

- 45 Compuestos: Todos los compuestos se disuelven en DMSO y se diluyen a 1:1000 tras la adición a las células. Los compuestos se ensayan por cuadruplicado en concentraciones que varían desde 0,001 hasta 300 μ M. Las células se tratan con compuesto durante 24 h seguido por el ensayo de luciferasa. Cada compuesto es ensayado en al menos dos experimentos separados.

- 50 Ensayo de luciferasa: El medio que incluye el compuesto de ensayo se aspira, y se añaden 100 μ l de PBS que incluyen Mg++ y Ca++ 1 mM a cada pocillo. El ensayo de luciferasa se lleva a cabo usando el kit LucLite según las instrucciones de los fabricantes (Packard Instruments). Se cuantifica la emisión de luz contando en un Packard LumiCounter. Para medir la actividad de β -galactosidasa se transfieren 25 μ l de líquido sobrenadante de cada lisado de transfección a una nueva microplaca. Los ensayos de β -galactosidasa se llevan a cabo en placas de micropocillos usando un kit de Promega y se leen en un lector Labsystems Ascent Multiscan. Los datos de β -galactosidasa se usan para normalizar (eficacia de la transfección, crecimiento celular, etc.) los datos de luciferasa.

Métodos estadísticos

- 60 La actividad de un compuesto se calcula como inducción múltiple comparada con una muestra no tratada. Para cada compuesto, la eficacia (actividad máxima) se puede dar como una actividad relativa comparada con Wy14.643 para PPAR α , con Rosiglitazona para PPAR γ y con Carbaciclina para PPAR δ . La EC₅₀ es la concentración que da 50% de la actividad máxima observada. Los valores de EC₅₀ se calculan por medio de regresión no lineal usando GraphPad PRISM 3.02 (GraphPad Software, San Diego, California). Los resultados se expresan como medias $\pm$ DT.

2.4 Composiciones y métodos de tratamiento

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar vía cualquier ruta apropiada, lo más preferiblemente oral o parenteralmente, en una preparación diseñada apropiadamente para esa ruta. Así, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por inyección, por ejemplo, intravenosamente, intramuscularmente, intracutáneamente, subcutáneamente, intraduodenalmente o intraperitonealmente. La presente invención también contempla el uso de formulaciones de depósito en las que el(los) ingrediente(s) activo(s) se libera(n) en un periodo de tiempo definido. También, los compuestos descritos en esta memoria descriptiva se pueden administrar por inhalación, por ejemplo, intranasalmente. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar transdérmicamente. Por consiguiente, la presente invención también crea composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y o un compuesto de fórmula I y XIV o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I y XIV.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser o sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, ligantes, conservantes, agentes de desintegración de comprimidos o un material de encapsulación.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo, que tiene las necesarias propiedades ligantes, en proporciones apropiadas, y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente desde 5% o 10% hasta 70% del compuesto activo. Vehículos apropiados son carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y los similares. El término "preparación" tiene la intención de incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como un vehículo que crea una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que está así en asociación con él. De forma similar, están incluidos los sellos y pastillas romboidales. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas romboidales se pueden usar como formas de dosificación sólidas apropiadas para administración oral.

Para preparar supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y después se dispersa el componente activo homogéneamente en ella, agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes del tamaño apropiado, se deja enfriar y, por ello, solidificar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas se pueden formular en solución en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas apropiadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizadores y agentes de espesamiento apropiados, según se desee. Las suspensiones acuosas apropiadas para uso oral se pueden hacer dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión muy conocidos.

También están incluidas las preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizadores y los similares.

La preparación farmacéutica está preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas envasados y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser la propia cápsula, comprimido, sello o pastilla romboidal, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria se puede variar o ajustar desde 0,1 mg hasta 1000 mg, preferiblemente 1,0 mg hasta 100 mg, según la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede, si se desea, contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

En el uso terapéutico para el tratamiento de la obesidad, diabetes, estados de salud inflamatorios u otros estados de salud o trastornos mediados por PPAR γ o PPAR δ , los compuestos utilizados en el método farmacéutico de la invención se administran a la dosificación inicial diaria de alrededor de 0,001 mg/kg hasta alrededor de 100 mg/kg. Se prefiere un intervalo de dosis diaria de alrededor de 0,1 mg/kg hasta alrededor de 10 mg/kg. Las dosificaciones, no obstante, se pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente, la gravedad del estado de salud que se va a tratar y

del compuesto que se va a emplear. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia del practicante. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis menores que sean menor que la dosis óptima del compuesto. Después, se incrementa la dosificación en pequeños incrementos hasta que se alcance el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea.

Las composiciones se pueden combinar y/o usar ventajosamente en combinación con agentes útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos, estados de salud inflamatorios, enfermedades neoplásicas y sus complicaciones y patologías asociadas con ellas (p. ej., enfermedad cardiovascular e hipertensión). En muchos casos, la administración de los compuestos o composiciones sujeto junto con estos agentes alternativos fomenta la eficacia de tales agentes. Por consiguiente, en algunos casos, los presentes compuestos, cuando se combinan o administran en combinación con, por ejemplo, agentes antidiabéticos, se pueden usar en dosificaciones que sean menores que las cantidades esperadas cuando se usan solos o menores que las cantidades calculadas para terapia de combinación.

Los agentes apropiados para terapia de combinación incluyen aquellos que están actualmente disponibles comercialmente y aquellos que están en desarrollo o se desarrollarán. Agentes ejemplares útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a: (a) agentes antidiabéticos tales como la insulina, sulfonilureas (por ejemplo, meglitinida, tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, glipizida y glimepirida), biguanidas, por ejemplo, metformina (Glucophage®), inhibidores de β -glucosidasa (acarbose), compuestos de tiazolidinona, por ejemplo, rosiglitazona (Avandia®), troglitazona (Rezulin®) y pioglitazona (Actos®); (b) agonistas del receptor adrenérgico β_3 , leptina o sus derivados y antagonistas del neuropéptido Y; (c) secuestrantes del ácido biliar (por ejemplo, colestiramina y colestipol), inhibidores de HMG-CoA reductasa, por ejemplo, estatinas (por ejemplo, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina y simvastatina), ácido nicotínico (niacina), derivados del ácido fíbrico (por ejemplo, gemfibrozilo y clofibrato) y nitroglicerina.

Agentes ejemplares útiles en el tratamiento de estados de salud inflamatorios incluyen, pero no se limitan a: (a) agentes antiinflamatorios no esteroídicos (AINES) tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclóxico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalazina y las pirazolonas (por ejemplo, aprazona, bencpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (b) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®) y (c) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV).

2.5 Métodos de uso

En otro aspecto, la presente invención crea los presentes compuestos para tratar un trastorno metabólico, una enfermedad cardiovascular, un estado de salud inflamatorio o una enfermedad neoplásica.

El “sujeto” que se va a tratar se define en esta memoria descriptiva que incluye animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y los similares.

En un aspecto, la presente invención crea compuestos para tratar un estado de salud o trastorno mediados por PPAR γ .

En un aspecto, la presente invención crea compuestos para tratar un estado de salud o trastorno mediados por PPAR δ .

Aún en otro aspecto, la presente invención crea métodos para usar los anteriores compuestos y composiciones para modular el PPAR γ . Los métodos comprenden poner en contacto una célula con el compuesto de fórmula I.

Aún en otro aspecto, la presente invención crea métodos para usar los anteriores compuestos y composiciones para modular el PPAR δ . Los métodos comprenden poner en contacto una célula con el compuesto de fórmula I.

Enfermedades y estados de salud asociados con el metabolismo de lípidos, la inflamación y la proliferación celular se pueden tratar con los presentes compuestos y composiciones. En un grupo de realizaciones, las enfermedades o estados de salud, incluyendo enfermedades crónicas, de seres humanos u otras especies se pueden tratar con activadores de la función de PPAR δ o PPAR γ . Estas enfermedades o estados de salud incluyen: (1) trastornos metabólicos tales como hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia (por ejemplo, elevado colesterol de las LDL, elevado colesterol total, bajo colesterol de las HDL), dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, diabetes, obesidad, síndrome X, trastornos alimenticios, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, (2) enfermedades cardiovasculares, incluyendo, pero no limitadas a, aneurisma, aterosclerosis, arteriosclerosis, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, isquemia/reperfusión, restenosis y estenosis

vascular, (3) estados de salud o enfermedades inflamatorias tales como aterosclerosis, artritis reumatoide, osteoartritis, fallo de unión protésica, enfermedades alérgicas (por ejemplo, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a medicamentos, alergias a picaduras de insectos y alergias a alimentos), enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileitis, enteritis, gastritis e inflamación de la mucosa resultante de infección, la enteropatía provocada por medicamentos antiinflamatorios no esteroídicos), vaginitis, psoriasis y dermatosis inflamatorias (por ejemplo, dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria y daño por quemaduras), vasculitis, espondiloartropatías, escleroderma, asma y enfermedades respiratorias alérgicas (por ejemplo, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, fibrosis quística, y las similares), (4) enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, glomerulonefritis, y las similares), (5) rechazo a injertos (incluyendo rechazo a injerto ajeno, y enfermedades de injerto frente a huésped) y estados de salud asociados con ellas, (6) secuelas inflamatorias de infecciones virales o bacterianas, incluyendo choque séptico, (7) otras enfermedades en las que tienen que inhibirse respuestas inflamatorias no deseadas, por ejemplo, aterosclerosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, miocarditis, glaucoma y síndrome de Behcet, (8) enfermedades neoplásicas tales como tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma y cánceres endoteliales, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, cáncer de ovarios y cáncer del tracto gastrointestinal, y (9) otros estados de salud y enfermedades que sean sensibles o respondan a la modulación de la función de PPAR δ o PPAR γ .

Los compuestos y composiciones de la presente invención también se pueden usar para tratar enfermedades o estados de salud que incluyen (1) estados de salud inflamatorios y trastornos inmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, fallo de la unión protésica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y otras enfermedades inflamatorias intestinales, gastritis e inflamación de la mucosa resultante de infección, enteropatía provocada por medicamentos antiinflamatorios no esteroídicos, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, asma, fibrosis quística, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, miocarditis, esclerosis múltiple, diabetes mellitus y sus complicaciones, glomerulonefritis, dermatitis, psoriasis, eczema, urticaria, glaucoma, rechazo al trasplante de órganos, eritematositis por lupus sistémica, secuelas inflamatorias de infecciones virales o bacterianas, aterosclerosis, daño siguiente a traumas hipóxicos o isquémicos (con o sin reperfusión), por ejemplo, cerebral o cardíaco, (2) estados de choque, por ejemplo, choque séptico, choque hemorrágico, choque traumático o choque causado por fallo hepático fulminante o por terapia con citoquinas tales como TNF, IL-1 e IL-2 o terapia con agentes que inducen la citoquina, por ejemplo, ácido 5,6-dimetilxantenona acético, (3) trastornos de la motilidad gastrointestinal, por ejemplo, íleo, y (4) enfermedades del sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, migraña, psicosis, ansiedad, esquizofrenia, trastornos del sueño, isquemia cerebral, trauma del SNC, epilepsia, esclerosis múltiple, demencia por SIDA, enfermedad neurodegenerativa crónica, tal como demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico y estados de salud en los que pueden estar implicados nervios no adrenérgicos no colinérgicos, tales como priapismo, obesidad e hiperfagia.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Los reactivos y disolventes utilizados más adelante se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE UU). Se registraron espectros de ^1H -NMR en un espectrómetro de NMR Varian Gemini de 400 MHz. Los picos significativos se tabulan en el orden: número de protones, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; m, multiplete; br s, singlete ancho) y las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz). Los espectros de masas por Ionización de Electrones (EI) se registraron en un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A. Los resultados de la espectrometría de masas se presentan como la relación de masa sobre carga, seguido por la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis). En las tablas, se presenta un único valor de m/e para el ion M+H (o como se indica M-H) que contienen los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopo corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis de espectrometría de masas por ionización por electronebulización (ESI, por sus siglas en inglés) se llevó a cabo en un espectrómetro de masas por electronebulización Hewlett-Packard 1100 MSD usando el HPLC HP1 100 para la distribución de la muestra. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/ml y se infundió 1 μl con el disolvente de distribución en el espectrómetro de masas que escaneó desde 100 hasta 1500 dáltones (D). Todos los compuestos se pudieron analizar en el modo ESI positiva, usando 1:1 de acetonitrilo/agua con 1% de ácido acético como disolvente de distribución. Los compuestos aportados más adelante también se pudieron analizar en el modo ESI negativa, usando NH_4OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como agente de distribución.

Abreviaturas

Trietilamina (Et_3N), metanol (MeOH), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilmorfolina (NMM), dimetilformamida (DMF), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA), acetato de etilo (AcOEt), etanol (EtOH), hexametilfosforamida (HMPA), ácido acético (AcOH), benzoato de plata (AgOBz), tetrahidrofurano (THF), N-hidroxibenzotriazol (HOBt), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI).

Ciertos compuestos intermedios usados al preparar los compuestos de más adelante están descritos en la Solicitud de patente de Estados Unidos nº de serie 09/606.433, presentada el 28 de junio de 2000, pendiente de tramitación.

5 Información experimental general

Los reactivos comprados a suministradores (a menos que se exprese de otra forma) se usaron como se suministraron. Los espectros de ^1H NMR se midieron usando un Bruker Spectrospin Avance DPX-300 usando CDCl_3 como disolvente (a menos que se exprese de otra forma) y están referenciados a señales de disolvente residual.

Los HPLC de las muestras se tomaron usando una columna Phenomenex Luna (2) C18 de 30 mm x 4,6 mm (3 micrómetros) y uno de los siguientes gradientes: (El disolvente A fue agua que contenía ácido trifluoroacético a 0,1%). (El disolvente B fue acetonitrilo a 90% en agua a 10% que contenía ácido trifluoroacético a 0,1%). *Gradiente MS8* Caudal 1 ml/min, t=0 min 80% de disolvente A, 20% de disolvente B. t=5 min 100% de disolvente B (gradiente lineal) tiempo de la prueba se puede extender hasta 11 min a 100% de disolvente B. *Gradiente File5* Caudal 1,6 ml/min, t=0 min 100% de disolvente A. t=7 min 100% de disolvente B (gradiente lineal). La HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo usando un equipo Waters Deltaprep 4000 y o una columna Phenomenex Luna C18 (10 micrómetros) de 250 mm x 21,2 mm o una columna Phenomenex Luna (2) C18 (15 micrómetros) de 250 mm x 50 mm y el gradiente apropiado usando los disolventes A y B como se describen anteriormente.

La HPLC preparativa de fase inversa automatizada se llevó a cabo en un HPLC Gilson con una columna Phenomenex Luna C18 (10 micrómetros) de 250 mm x 21,2 mm y un detector de espec. de masas Finnegan AQA Thermoquest. Se usó el gradiente apropiado con los disolventes A y B como se describen anteriormente. Los datos de LCMS se recogieron usando un PE Sciex API 150EX tanto en modo positivo como negativo, según fuera apropiado. Los HPLC de las muestras para espectroscopia de masas se llevaron a cabo usando una columna Phenomenex Luna (2) C18 de 30 mm x 4,6 mm (3 micrómetros) y el siguiente gradiente: Disolvente C: agua que contiene ácido fórmico a 0,1%. Disolvente D: acetonitrilo que contiene ácido fórmico a 0,1%. Caudal 1 ml/min, t=0 min 95% de disolvente C, 5% de disolvente D. 0,1 min 80% de disolvente C, 20% de disolvente D. t=5 min, 100% de disolvente D (gradiente lineal) el tiempo de la prueba se puede extender hasta 11 min a 100% de disolvente D. La química con microondas se llevó a cabo usando un aparato de microondas CEM Discover.

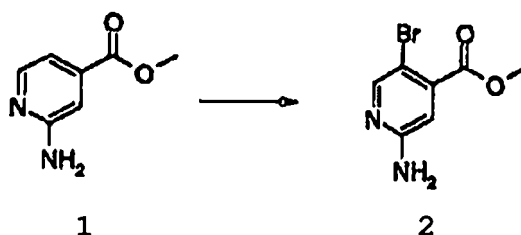
Preparación de compuestos intermedios

Compuestos 2 y 3

Ésteres metílico (2) y etílico (3) del ácido 2-amino-5-bromo-isonicotínico

Estos compuestos se pueden preparar a partir de 2-amino-6-metilpiridina usando los procedimientos descritos por T. Ross Nelly *et al.*, *J. Org. Chem.* 1996, 4623-4633.

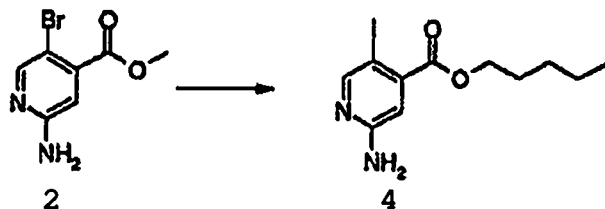
Éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-isonicotínico



Se añadió bromo (1,78 ml, 34,8 mmol) goteando durante una hora a una solución agitada de éster metílico de ácido 2-amino-isonicotínico (5,13 g, 33,75 mmol) en cloroformo (350 ml), a temperatura ambiente, y la solución naranja se agitó a temperatura ambiente por la noche. Se añadió una solución 2N de tiosulfato sódico (300 ml) a la reacción y se agitó durante diez minutos. Se separaron las dos capas y la acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El isómero deseado se purificó por cromatografía en columna "flash" usando acetato de etilo 2/3 hexano como eluyente para dar éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-isonicotínico como un sólido amarillo (1,79 g, 23%). ^1H NMR (CDCl_3): 8,21 (1H, s, pi); 6,79 (1H, s, pi); 4,53 (2H, br s, NH_2); 3,88 (3H, s, CO_2CH_3).

Compuesto 4

Éster pentílico del ácido 2-amino-5-yodo-isonicotínico (4)

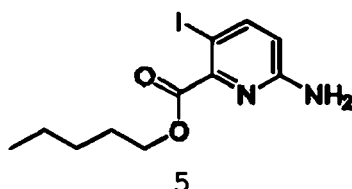


La conversión de los ésteres metílico y etílico del ácido 2-amino-5-bromo-isonicotínico en éster pentílico del ácido 2-amino-5-yodo-isonicotínico se llevó a cabo usando el procedimiento descrito por S. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 14844-14845.

Se añadió éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-isonicotínico (1,79 g, 7,75 mmol) a una mezcla agitada de yoduro de cobre (145 mg, 0,76 mmol), yoduro sódico (2,36 g, 15,73 mmol) y 1,3-diaminopropano (0,13 ml, 1,55 mmol) en n-pentanol (20 ml) y se calentó hasta reflujo durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución de NaHCO_3 (50 ml) y salmuera (50 ml) antes de ser secada (MgSO_4) y concentrada bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" usando acetato de etilo 1/4 hexano como eluyente para dar éster pentílico del ácido 2-amino-5-yodo-isonicotínico como un sólido amarillo (1,51 g, 58%). ^1H NMR (CDCl_3): 8,36 (1H, s, pi); 6,77 (1H, s, pi); 4,50 (2H, br s, NH_2); 4,24 (2H, t, OCH_2); 1,72 (2H, m, OCH_2CH_2), 1,32 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2CH_3); 0,81 (3H, t, CH_2CH_3).

Compuesto 5

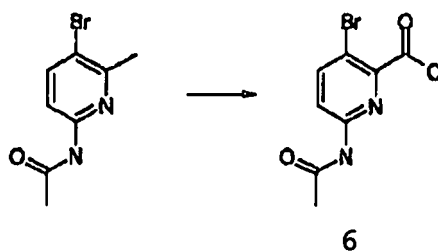
Éster pentílico del ácido 6-amino-3-yodo-piridin-2-carboxílico (5)



El éster pentílico del ácido 6-amino-3-yodo-piridin-2-carboxílico se preparó a partir de 2-amino-6-metilpiridina usando una secuencia de reacciones similar a la descrita para la preparación del éster pentílico del ácido 2-amino-5-yodo-isonicotínico.

Compuesto 6

Éster etílico del ácido 6-acetilamino-3-bromo-piridin-2-carboxílico (6)



El compuesto intermedio ácido 6-acetilamino-3-bromo-piridin-2-carboxílico se puede preparar por oxidación de N-(5-bromo-6-metil-piridin-2-il)-acetamida como se describe a continuación.

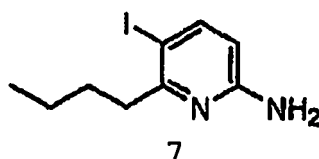
ES 2 343 640 T3

A una solución de N-(5-bromo-6-metil-piridin-2-il)-acetamida, 48,46 g, en piridina, 250 ml, se añadió agua, 250 ml, y se calentó la mezcla hasta 90°C, y se añadió carbonato potásico, 2,2 g. Se añadió en porciones permanganato potásico durante 10 h y la mezcla se dejó enfriar lentamente por la noche. La mezcla de reacción se recalentó hasta 90°C durante 2 h, se enfrió ligeramente y se filtró para separar el dióxido de manganeso. El filtrado se evaporó *in vacuo* y el residuo se repartió entre agua, 1l, y acetato de etilo, 500 ml. La solución acuosa se lavó con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, MgSO₄, y se evaporaron *in vacuo* para recuperar los materiales de partida sin cambiar, 12,6 g. La solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (*circa* 80 ml), y el producto sólido se separó por filtración, se lavó con un mínimo de agua, se escurrió hasta seco y después se secó a 80°C (vac) para dar ácido 6-acetilamino-3-bromo-piridin-2-carboxílico, 24,9 g.

Este material se convirtió en éster etílico del ácido 6-acetilamino-3-bromo-piridin-2-carboxílico usando los métodos descritos por T. Ross Kelly *et al.*, *J. Org. Chem.* 1996, 4623-4633.

Compuesto 7

6-Amino-2-butil-3-yodo-piridina (7)



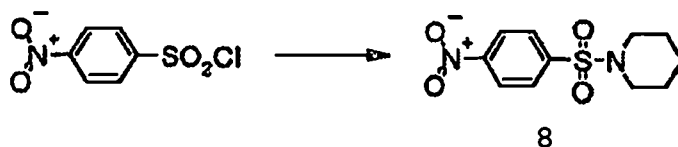
Se preparó 2-amino-6-butilpiridina a partir de 2-amino-6-metilpiridina usando el procedimiento descrito por S. P. Bruekelman *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984 2801-2807. 2-Amino-6-butilpiridina se convirtió en 6-amino-2-butil-3-yodo-piridina usando el procedimiento descrito por A. Boullon *et al.*, *Tetrahedron* (2002), 2885-2890.

Método general 1 de unión de tiol

Paso 1: Reacción de cloruro de nitrobenzenosulfonilo con piperidina

Compuesto 8

1-(4-nitro-benzenosulfonil)-piperidina (8)

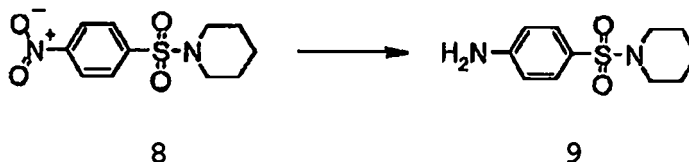


A una solución de cloruro de 4-nitrobenzeno-sulfonilo, 40 g, 0,181 mol, en diclorometano, 400 ml, se añadió, en 30 minutos, una solución de piridina, 15 g, 15,3 ml, y piperidina, 16,15 g, 18,8 ml, en diclorometano, 100 ml. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se lavó con agua, ácido clorhídrico 2 M, y salmuera, se secó, MgSO₄, y se evaporó *in vacuo* para dar 1-(4-nitro-benzenosulfonil)-piperidina, 44,5 g. ¹H NMR (CDCl₃): 7,76 (2H, d), 7,40 (2H, d), 3,21 (6H, q), 1,07 (6H, t).

Paso 2: Reducción del grupo nitro

Compuesto 9

4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilamina (9)



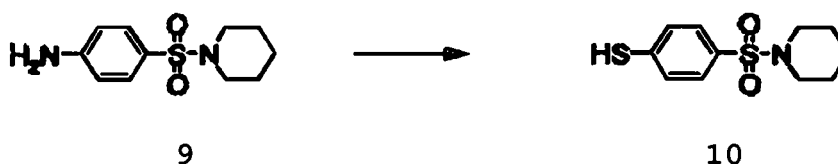
ES 2 343 640 T3

Se mezcló 1-(4-nitro-bencenosulfonyl)-piperidina (30 g) con polvo de hierro (50 g), cloruro amónico (50 g), etanol (200 ml) y agua (50 ml). La mezcla se calentó bajo condiciones de reflujo durante 2 h. La LCMS mostró que la reducción se hace a través de un intermedio de hidroxilamina. La mezcla se filtró a través de Celite mientras estaba caliente y los residuos de hierro se llevaron con etanol caliente, acetato de etilo, agua y diclorometano. Todos los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La solución orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar 4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilamina, 23 g. ^1H NMR (CDCl_3): 7,43 (2H, d), 6,67 (2H, d), 3,33 (2H, bs), 2,84 (4H, t), 1,53 (4H, m), 1,31 (2H, m).

Paso 3: Diazotación y "tiolación"

Compuesto 10

4-(Piperidin-1-sulfonyl)-bencenotiol



Se usó un procedimiento basado en el método en Organic Syntheses-Collective Volume 3 p809-811. Nota: hay peligro de potencial explosión si la adición de la sal de diazonio a la solución de xantato no se hace a $\sim 45^\circ\text{C}$. Durante la reacción se puede ver algo de humo blanco durante la adición de la solución de diazonio al xantato porque la mezcla se hace exotérmica hasta ca. 50°C . Es importante una agitación eficiente tanto para la formación del diazonio como la reacción con el xantato que debe ser llevada a cabo como se describe. Bajo ninguna circunstancia la sal de diazonio y la solución de xantato potásico deberían mezclarse en frío y después calentados.

Una mezcla de hielo, 16,7 g y ácido clorhídrico conc., 16,7 ml, se agitó con un agitador suspendido. Se añadió 4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilamina en porciones para formar una suspensión espesa. Esta mezcla se enfrió hasta $0-5^\circ\text{C}$ en un baño de hielo y se añadió durante 1 h una solución fría de nitrito sódico, 6,11 g, en agua, 13,9 ml, manteniendo la temperatura a $0-5^\circ\text{C}$. Mucho del sólido se disolvió en ese momento. Ocasionalmente, puede haber cantidades significativas de sólido presente que puede producir espumación en este paso y la formación del diazonio es difícil de manejar. En mejor mantener la mezcla de la sal de diazonio fría para prevenir la descomposición.

Después se disolvió xantato potásico, 15,54 g, en agua, 20 ml, y se calentó hasta 45°C de temperatura interna. La sal de diazonio fría se añadió en porciones durante 1,5 h, manteniendo la temperatura a $\sim 48^\circ\text{C}$.

La mezcla se puede volver muy espesa y se recomienda un agitador suspendido. La mezcla se mantuvo a $\sim 48^\circ\text{C}$ durante otros 45 min. Se separó una suspensión aceitosa roja y la solución acuosa se extrajo con éter (3 veces). El aceite y los extractos de éter se combinaron y se lavaron con 300 ml de hidróxido sódico al 10% y después con agua y salmuera. El secado (MgSO_4) y la concentración *in vacuo* dan un aceite rojo. Se ha encontrado que el producto de xantato oleoso rojo da 2 picos en HPLC. Esto puede ser debido a descomposición. Una vez que este aceite ha sido hidrolizado, el producto se limpia de disulfuro.

El aceite se disolvió en etanol, 53 ml, y agua caliente (3 ml). La solución se separó de la fuente de calor y se añadió hidróxido potásico sólido, 19,4 g, en porciones, después de la exotermia la solución se calentó hasta reflujo. Una vez que se añade todo el hidróxido potásico, la solución se puso a reflujo durante 1 h y el HPLC mostró 1 pico. La mezcla se enfrió y se evaporó algo de etanol. Los sólidos de la interfase se desecharon como posibles impurezas de la anilina.

La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (x4). Cualquier sólido en la interfase se separó por filtración. La solución acuosa se acidificó hasta pH 1 con HCl conc. y se formó un sólido pegajoso que se separó por filtración y se secó para dar 4-(piperidin-1-sulfonyl)-bencenotiol como un sólido marrón claro, 9,75 g. Este producto estaba siempre contaminado con disulfuro. Proteger el producto del aire, es decir, almacenar bajo nitrógeno o argón. Llevando a cabo la hidrólisis bajo nitrógeno (para excluir el aire, no la humedad) y cubriendo la filtración final con un embudo volcado a través del cual se introdujo nitrógeno suavemente, la calidad del producto final se puede mejorar.

Método 2 alternativo de unión de tior

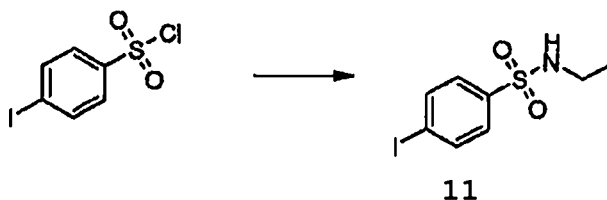
Paso 1

5 Compuesto 11

N-Etil-4-yodo-bencenosulfonamida (11)

10

15



20 Se disolvió cloruro de pipsilo, 25 g, en diclorometano, 250 ml, al que se añadió una solución de etilamina 2M, en THF, 42 ml, y trietilamina, 9 g, en diclorometano, 100 ml, durante 30 min. La mezcla se agitó 1 h más a temperatura ambiente y después se lavó con agua y ácido clorhídrico 1N, se secó (MgSO₄) y se evaporó *in vacuo* para dar N-etil-4-yodo-bencenosulfonamida como un sólido blanco, 26,2 g. ¹H NMR: 7,88 (2H, d), 7,59 (2H, d), 4,65 (1H, m), 3,01 (2H, m), 1,11 (3H, t).

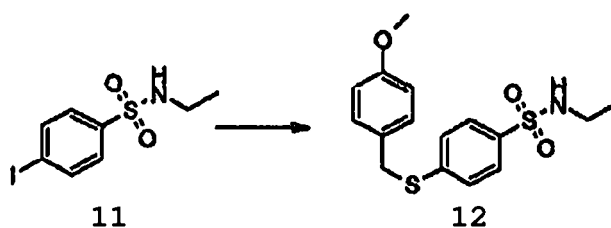
25 Paso 2

Compuesto 12

30 N-Etil-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-bencenosulfonamida (12)

35

40



45 A una suspensión de N-etil-4-yodo-benceno-sulfonamida, 6 g, en isopropanol, 26 ml, se añadió etilenglicol, 1,9 ml, carbonato potásico, 4,68 g, yoduro cuproso, 320 mg, y después 4-metoxibencilmercaptano, 3,55 g. La mezcla se calentó a ~80°C durante 16 h y después se enfrió, se diluyó con cloroformo, 250 ml, y se lavó con agua, x3, (cualquier sólido en la interfase se eliminó por filtración). La solución orgánica se secó, MgSO₄, y se evaporó. El sólido se trituró con ciclohexano, x2, y se secó para dar N-etil-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-benceno-sulfonamida, 5,98 g, 92%. ¹H NMR: 7,63 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,18 (2H, d), 6,79 (2H, d), 4,40 (1H, m), 4,08 (1H, s), 3,72 (3H, s), 2,90 (2H, m), 1,03 (3H, t).

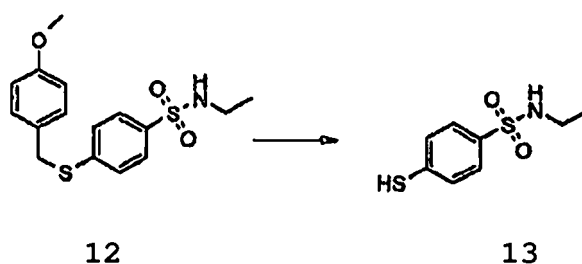
50 Paso 3

Compuesto 13

55 N-Etil-4-mercapto-bencenosulfonamida (13)

60

65



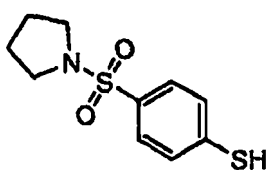
ES 2 343 640 T3

A N-etil-4-(4-metoxi-bencilsulanil)-benceno-sulfonamida, 5,95 g, se añadió ácido trifluoracético, 60 ml, que contenía trietilsilano, 3 ml, y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó *in vacuo*. El residuo se recogió en acetato de etilo y se evaporó *in vacuo* x 2. El residuo se recogió después en acetato de etilo y se extrajo con hidróxido sódico 2M, 3 x 30 ml, y la solución acuosa combinada se lavó con acetato de etilo (x1). La solución acuosa se acidificó después con ácido clorhídrico conc. y se extrajo con diclorometano, x3, y la solución orgánica se lavó con agua, se secó, MgSO₄, y se evaporó *in vacuo* para dar N-etil-4-mercapto-benceno-sulfonamida como un aceite amarillo pálido, 3,05 g, 79%. ¹H NMR: 7,72 (2H, d), 7,34 (2H, d), 4,65 (1H, bs), 3,70 (1H, s), 2,99 (2H, q), 1,11 (3H, t).

Usando o el Método 1 de unión de tiol o el Método 2 alternativo de unión de tiol y los materiales de partida apropiados se prepararon también los siguientes compuestos intermedios:

Compuesto 14

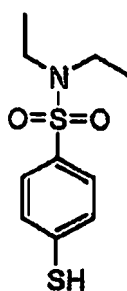
4-(Pirrolidin-1-sulfonyl)-benzenethiol (14)



14

Compuesto 15

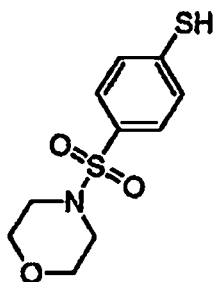
N,N-Diethyl-4-mercapto-benzenesulfonamide



15

Compuesto 16

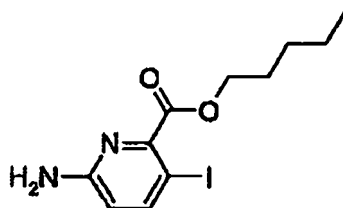
4-(Morpholin-4-sulfonyl)-benzenethiol



16

Compuesto 17

2-Amino-5-yodo-6-n-pentiloxycarbonilpiridina (17)



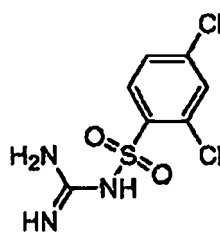
17

A una solución agitada de 2-amino-5-bromo-6-metoxycarbonilpiridina (13,8 g, 59,3 mmol) en n-pentanol (75 ml) se añadió 1,3-diaminopropano (900 mg, 12,1 mmol), yoduro de cobre (I) (1,15 g, 6,0 mmol) y yoduro sódico (18,0 g, 120 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 135°C. Después de 16 horas (el análisis por HPLC mostró ~70% de conversión), se añadieron porciones adicionales de yoduro de cobre (I) (600 mg, 3,0 mmol), yoduro sódico (9,0 g, 60 mmol) y 1,3-diaminopropano (450 mg, 6,0 mmol). Después de 4 horas más, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron bajo presión reducida. La filtración a través de un corto tapón de sílice, lavado con acetato de etilo:ciclohexano 1:2, da 2-amino-5-yodo-6-n-pentiloxycarbonilpiridina (8,94 g, 26,7 mmol, 45%) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (CDCl₃): 7,82 (1H, d, *J* 12 Hz, C4-H); 6,36 (1H, d, *J* 12 Hz, C3-H); 4,65 (2H, m, NH₂); 4,36 (2H, d, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,87-0,89 (9H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃).

Método 3

Compuesto 18

N-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-guanidina (18)



18

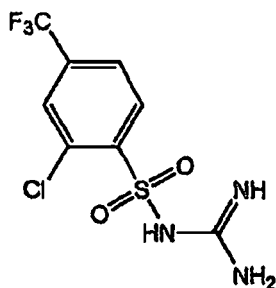
Se añadieron NaOH (ac.) (70 ml de una solución 3N) y agua (230 ml) a carbonato de guanidina (22 g, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó hasta que todo el carbonato de guanidina se hubo disuelto. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió goteando una solución de cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (5,3 g, 0,02 mmol) en THF (60 ml) en una hora. Durante esta adición se formó un precipitado blanco. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto 18 del título como un sólido blanco, 3,9 g. N.B.: De vez en cuando, se observó algo de producto bisulfonilado y fue difícil de separar del compuesto del título 18. En estos casos, la mezcla se usó en las reacciones posteriores. ¹H NMR (DMSO): δ 6,90 (br s, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,97 (d, 1H) ppm. Espectro de masas *m/e* = 267,9 (M+1).

ES 2 343 640 T3

Mediante un método similar se prepararon los siguientes:

Compuesto 19

N-(2-Cloro-4-trifluorometilbencenosulfonil)-guanidina (19)

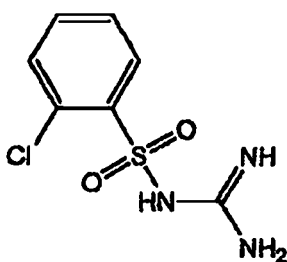


19

^1H NMR (DMSO): δ 7,87 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,18 (d, 1H) ppm. Espectro de masas m/e = 302,0 (M+1).

Compuesto 20

N-(2-Clorobencenosulfonil)-guanidina (20)

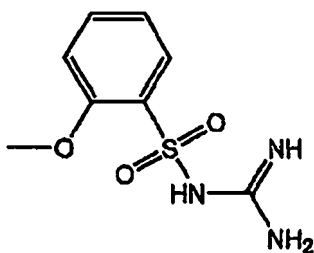


20

^1H NMR (DMSO): δ 6,73 (br s, 4H), 7,58 (d, 2H), 7,74 (d, 2H) ppm. Espectro de masas m/e = 233,9 (M+1).

Compuesto 21

N-(2-Metoxibencenosulfonil)-guanidina (21)



21

^1H NMR (DMSO): δ 3,81 (s, 3H), 6,65 (br s, 4H), 7,02 (m, 2H), 7,69 (m, 2H) ppm. Espectro de masas m/e = 230,0 (M+1).

Método 4

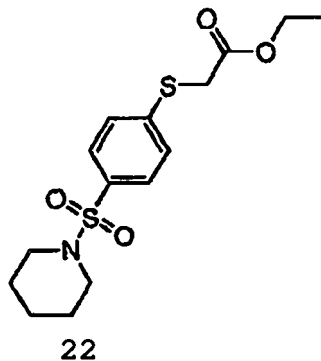
Compuesto 22

5 *Éster etílico del ácido [4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-acético (22)*

10

15

20



25

Se añadió carbonato potásico (1,25 g, 9,4 mmol) a una solución de 10 (2,0 g, 7,8 mmol) en acetona (15 ml). La mezcla se llevó hasta un reflujo suave durante 45 minutos, después se enfrió hasta 50°C. Se añadió lentamente bromoacetato de etilo (1,42 g, 8,5 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiraron las sales de potasio por filtración y se lavaron con acetona. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite naranja. La purificación por cromatografía en columna “flash” (EtOAc al 30% en hexanos) dio 22 como un aceite amarillo pálido (2,36 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,31 (br, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,45 (quin, 4H), 2,99 (q, 4H), 3,40 (s, 2H), 4,20 (q, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,68 (d, 2H) ppm. Espectro de masas m/e=344,0 (M+1).

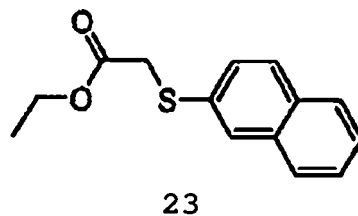
30

Mediante un método similar se prepararon los siguientes:

Compuesto 23

35 *Éster etílico del ácido (naftalen-2-sulfanil)-acético (23)*

40



45

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,26 (t, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,75-7,84 (m, 3H), 7,89 (s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=247,1 (M+1).

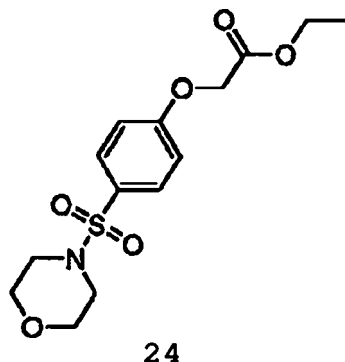
50 Compuesto 24

Éster etílico del ácido [4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenoxi]-acético (24)

55

60

65

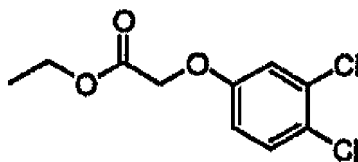


ES 2 343 640 T3

Espectro de masas $m/e=346,0$ ($M+1$).

Compuesto 25

5 *Éster etílico del ácido (3,4-dicloro-fenoxi)-acético*



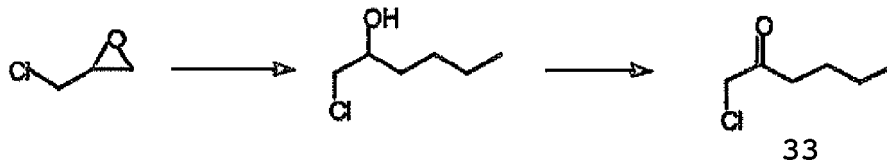
25

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,30 (t, 3H), 4,27 (q, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,77 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,32 (d, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=250,1$ ($M+1$).

Método 5

25 Compuesto 33

1-Cloro-hexan-2-ona (33)



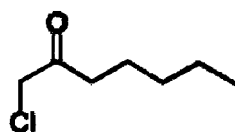
33

40 Se añadió lentamente cloruro de propilmagnesio (8 ml, 16 mmol de una solución 2M en Et_2O) a una solución de epiclorhidrina (1 ml, 12,75 mmol) y CuCN (63 mg, 0,7 mmol) en THF (10 ml) a -50°C y la mezcla resultante se agitó a -50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió después en una solución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y el disolvente se evaporó *in vacuo* para dar 1-cloro-hexan-2-ol crudo (1,7 g), que se usó sin purificación.

45 Se disolvió 1-cloro-hexan-2-ol (1,54 g, 11,3 mmol de material crudo) en DCM (15 ml) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,8 g, 11,3 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 40°C durante 13 horas. La reacción se enfrió hasta t. a., se filtró a través de Celite y se concentró *in vacuo*. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna "flash" (EtOAc al 50% en hexanos) para dar 1-cloro-hexan-2-ona 33 (1,32 g). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0,93 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 4,09 (s, 2H) ppm.

Compuesto 34

55 *1-Cloro-heptan-2-ona (34)*



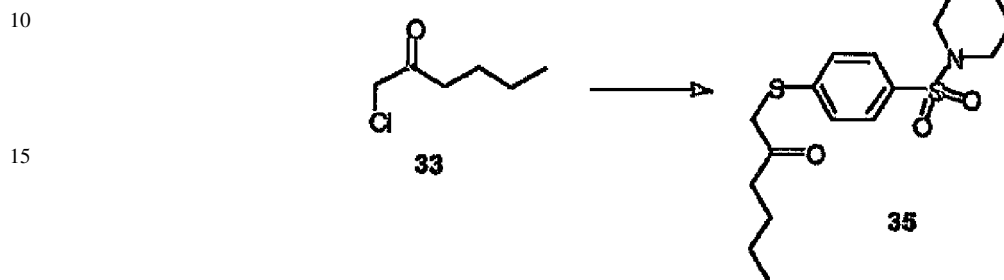
34

65 Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó en anterior compuesto. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0,91 (t, 3H), 1,32 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 4,09 (s, 1H) ppm.

Método 6

Compuesto 35

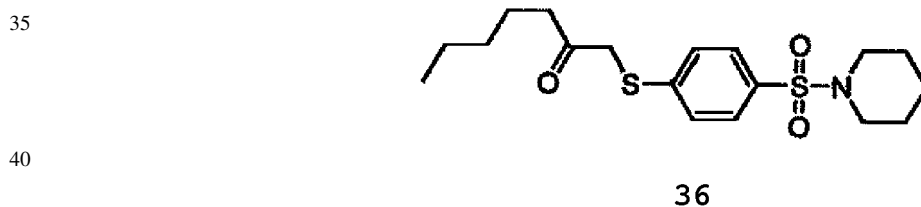
5 *1-[4-(Piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-hexan-2-ona (35)*



25 Éster *O*-etílico éster *S*-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenílico] del ácido ditiocarbónico, (1,24 g, 3,6 mmol) en etanol (5 ml) y agua (0,5 ml) se calentaron hasta 60°C para formar una solución. El matraz se retiró del baño de aceite y se añadió KOH (561 mg, 10 mmol) en porciones (reacción exotérmica). La mezcla se calentó hasta 111°C durante una hora y se añadió 33 (553 mg, 4,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó después hasta 110°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a. y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron y el disolvente se evaporó *in vacuo*. El producto crudo resultante 35 se tomó sin purificación. Espectro de masas $m/e=356,0$ ($M+1$).

30 Compuesto 36

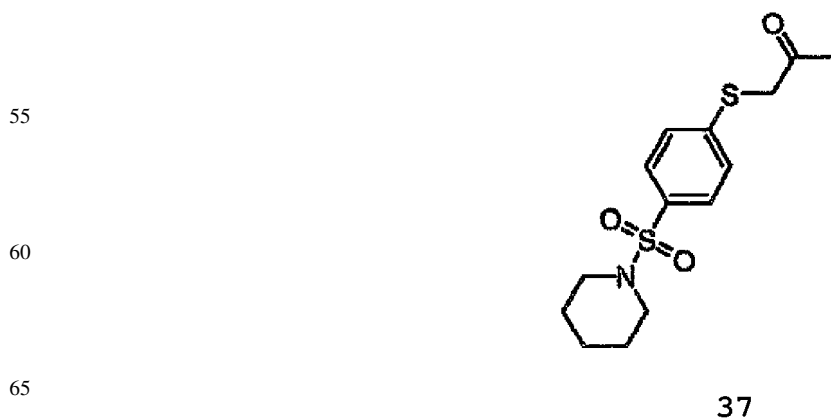
1-[4-(Piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-heptan-2-ona (36)



45 Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. Espectro de masas $m/e=370,0$ ($M+1$).

Compuesto 37

50 *1-[4-(Piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-propan-2-ona (37)*

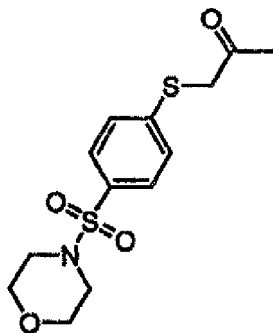


ES 2 343 640 T3

Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,45 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,99 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,67 (d, 2H) ppm. Espectro de masas $m/e=313,9$ (M+1).

5 Compuesto 38

1-[4-(Morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-propan-2-ona (38)

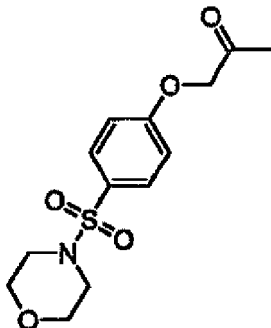


38

25 Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,35 (s, 3H), 3,02 (t, 4H), 3,75 (t, 4H), 3,81 (s, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,67 (d, 2H) ppm. Espectro de masas $m/e=316$ (M+1).

30 Compuesto 39

1-[4-(Morfolin-4-sulfonyl)-fenoxi]-propan-2-ona (39)

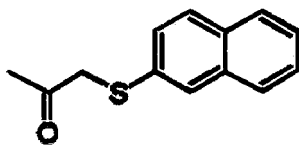


39

50 Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): 2,32 (s, 3H), 3,00 (t, 4H), 3,76 (t, 4H), 4,66 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,72 (m, 2H) ppm. Espectro de masas $m/e=300,0$ (M+1).

Compuesto 40

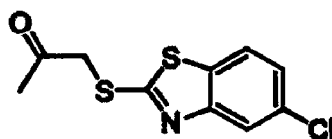
55 *1-(Naftalen-2-ilsulfanil)-propan-2-ona (40)*



40

65 Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): 2,88 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,76 (m, 4H) ppm.

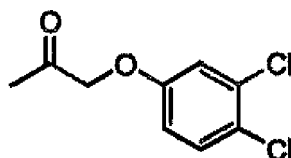
Compuesto 41

1-(5-Cloro-benzotiazol-2-ilsulfanil)-propan-2-ona (41)

41

Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. Espectro de masas $m/e=258,0$ (M-1)

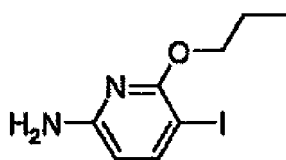
Compuesto 42

1-(3,4-Dicloro-fenoxi)-propan-2-ona (42)

42

Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. Espectro de masas $m/e=220,0$ (M+1)

Compuesto 43

2-Amino-5-yodo-6-propoxipiridina (43)

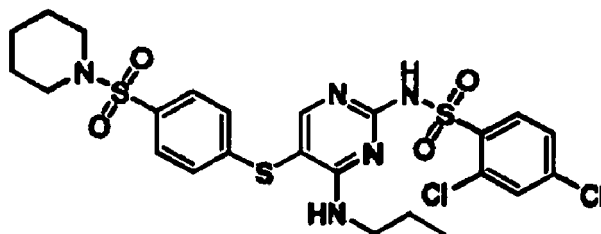
43

Se añadió sodio metal (970 mg, 42,2 mmol) a ⁿpropanol (21 ml) y la mezcla se dejó agitar hasta que se hubo disuelto todo el sodio. La solución de propóxido de sodio resultante (1,5 ml) se añadió después a cada una de 9 porciones de 2-amino-6-bromopiridina (220 mg, 1,26 mmol). Cada una de las reacciones se trató con microondas durante 5 min a 160°C, y se reunieron y vertieron sobre salmuera (50 ml). La solución se extrajo después con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se combinaron las porciones orgánicas, se secaron sobre sulfato magnésico, se evaporaron y se disolvieron en cloroformo (40 ml). Después, se añadió goteando una solución de bromo (0,60 ml, 1,87 g, 11,7 mmol) en cloroformo (10 ml) durante 2 horas. Después de agitar durante 16 horas más, la reacción se apagó mediante la adición de tiosulfato sódico (2N, ac., 50 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y cargaron en una columna "flash" (SiO₂, acetato de etilo:ciclohexano 1:10). Se recogió la mancha a r_f 0,30 en acetato de etilo:ciclohexano 1:6, y se encontró que era una mezcla de 2-amino-4-bromo-5-ⁿpropoxipiridina y un producto dibromado (2,13 g). Esta mezcla se disolvió después en ⁿpentanol (10 ml) y se añadieron yoduro de cobre (I) (200 mg, 1,05 mmol), yoduro sódico (3,00 g, 20,0 mmol) y 1,3-diaminopropano (150 mg, 2,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 130°C durante 20 horas, se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla se extrajo después con agua (3 x 50 ml) y se evaporó. La cuidadosa cromatografía "flash" (SiO₂, acetato de etilo:ciclohexano 1:49) da 2-amino-5-yodo-6-ⁿpropoxipiridina como un sólido amarillo (522 mg, 13%). ¹H NMR (CDCl₃): 7,57 (1H, d, J 11 Hz, C4-H), 5,82 (1H, d, J 11 Hz, C3-H), 4,63 (2H, m, NH₂), 4,02 (2H, t, J 8 Hz, OCH₂), 1,68 (2H, sexteto, J 8 Hz, CH₂CH₃), 0,92 (3H, t, J 8 Hz, CH₃).

Ejemplo 1

Método 7

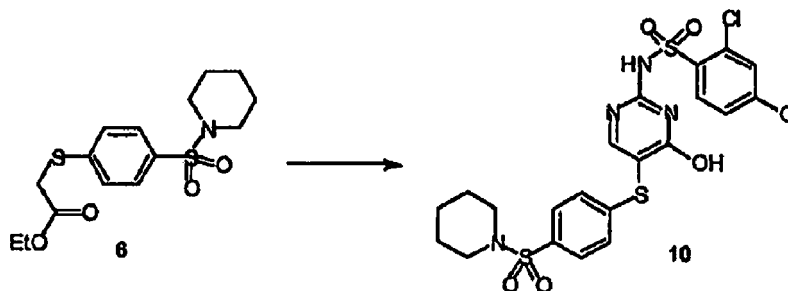
5 2,4-Dicloro-N-[5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-4-propilamino-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (12)



12

20 Paso 1

2,4-Dicloro-N-[4-hidroxí-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (10)



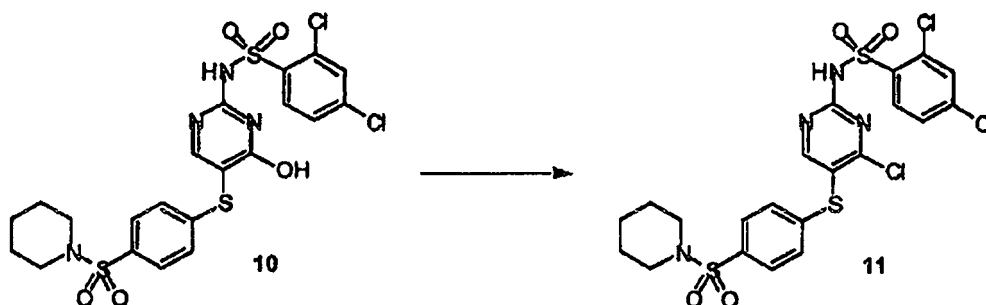
35

Una solución de 6 (2,30 g, 6,7 mmol) en *t*-butoxibis(dimetilamino)metano (1,76 g, 10,1 mmol) se calentó hasta 90°C durante 2 horas. Se añadió 1 (2,10 g, 8,0 mmol), seguido por DMF (10 ml) y metóxido sódico (1,9 ml, 8,7 mmol de una solución al 25% en peso en metanol). Se continuó el calentamiento a 100°C durante 16 horas. Se quitó el condensador del matraz y la mezcla se calentó hasta 130°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se apagó con 30 ml de HCl 3N. La mezcla gomosa se trató en un baño de ultrasonidos durante 5 minutos para dar un bonito sólido que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El sólido obtenido se recrystalizó en etanol caliente para dar 10 como un polvo amarillo pálido (2,95 g). ¹H NMR (DMSO): δ 1,37 (m, 2H), 1,52 (quin, 4H), 2,68 (t, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,11 (d, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=575,0 (M+1).

45

Paso 2

50 2,4-Dicloro-N-[4-cloro-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (11)



65

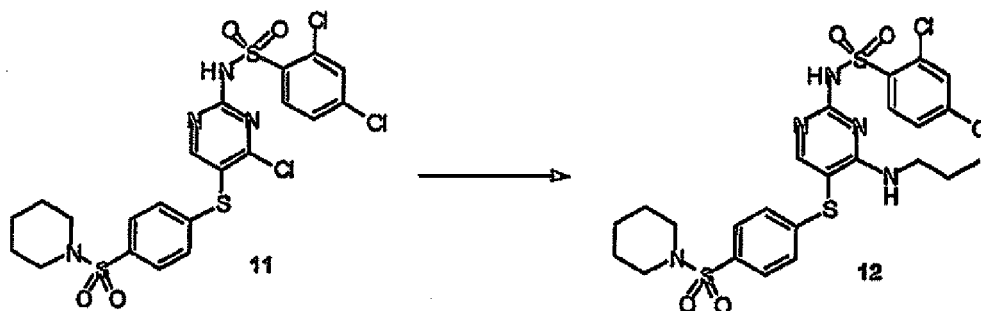
Una solución de 10 (150 mg, 0,26 mmol) en POCl₃ (0,24 ml, 2,6 mmol) se calentó hasta 90°C durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. El precipitado se recogió por filtración, se

ES 2 343 640 T3

lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 11 como un sólido amarillo pálido (143 mg), que se usó sin posterior purificación. Espectro de masas $m/e=594,8$ ($M+1$).

Paso 3

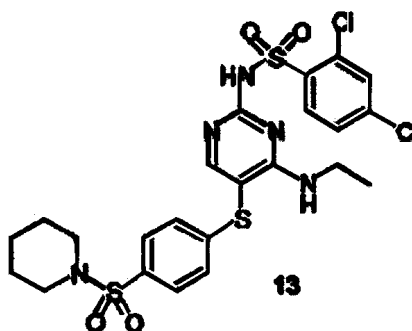
2,4-Dicloro-N-{5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-4-propilamino-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida (12)



Se añadió ⁿpropilamina (25 mg, 0,42 mmol) a una solución de 11 (50 mg, 0,08 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el precipitado se lavó con THF. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. La trituración con éter dio un sólido que se purificó por cromatografía en columna "flash" (MeOH al 2% en DCM) para dar 12 como un sólido blanco (28 mg). ¹H NMR (DMSO): δ 0,54 (t, 3H), 1,22 (q, 2H), 1,33-1,34 (m, 2H), 1,51 (quin, 4H), 2,80-2,84 (m, 6H), 7,32 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,97 (br s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,15 (s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=618,0$ ($M+1$).

Ejemplo 2

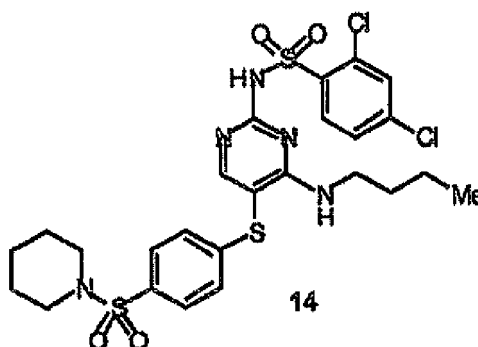
2,4-Dicloro-N-{4-etilamino-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida (13)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ¹H NMR (DMSO): δ 0,72 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 2,88 (m, 6H), 7,29 (d, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,14 (s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=602,0$ ($M+1$).

Ejemplo 3

N-{4-Butilamino-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida (14)

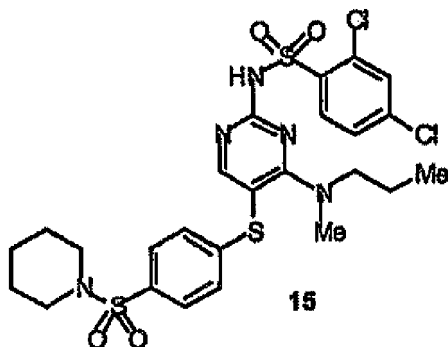


ES 2 343 640 T3

Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (DMSO): δ 0,72 (t, 3H), 0,91 (m, 2H), 1,13 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 2,87 (m, 6H), 7,32 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,15 (s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=630,0$ (M+1).

Ejemplo 4

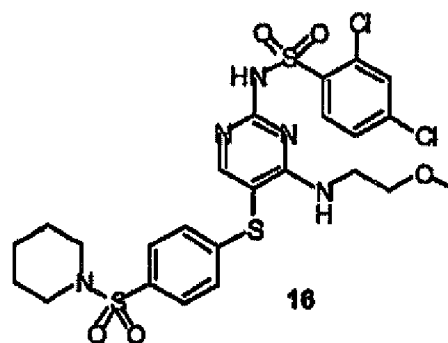
2,4-Dicloro-N-{4-(metil-propil-amino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida (15)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (DMSO): δ 0,56 (t, 3H), 1,09 (t, 2H), 1,34-1,35 (m, 4H), 1,52 (m, 4H), 2,84-2,86 (m, 3H), 2,95 (br, 2H), 3,37-3,41 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,27 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,12 (s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=631,0$ (M+1).

Ejemplo 5

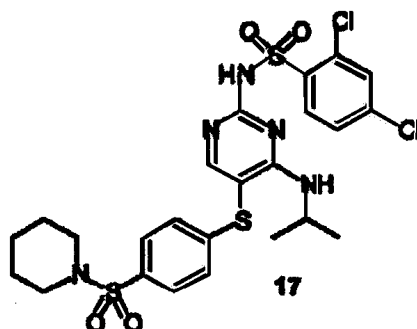
2,4-Dicloro-N-{4-(2-metoxi-etilamino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida (16)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (DMSO): δ 1,34 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,16 (s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=632,0$ (M+1).

Ejemplo 6

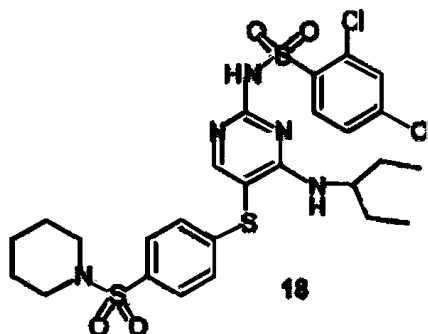
2,4-Dicloro-N-[4-isopropilamino-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (17)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ¹H NMR (DMSO): δ 0,98 (d, 6H), 1,43 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 3,87 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 8,36 (s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=616,0 (M+1).

Ejemplo 7

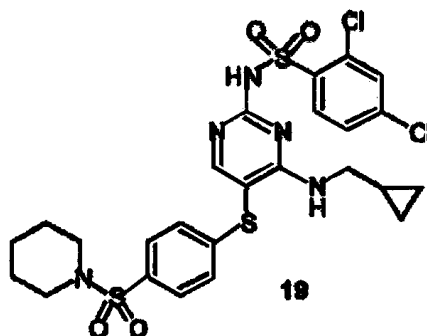
2,4-Dicloro-N-[4-(1-etil-propilamino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (18)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,63 (t, 6H), 1,25 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,63 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 5,93 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,37 (s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=644,0 (M+1).

Ejemplo 8

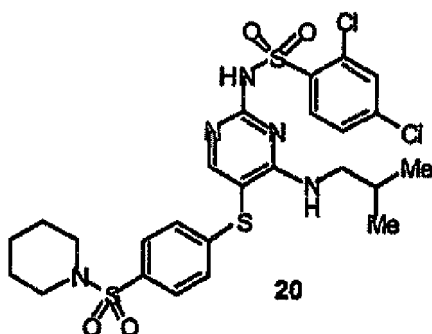
2,4-Dicloro-N-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (19)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ¹H NMR (DMSO): δ 0,01 (m, 2H), 0,22 (m, 2H), 0,67-0,69 (m, 1H), 1,34-1,36 (m, 2H), 1,53 (m, 4H), 2,73 (t, 2H), 2,84 (t, 4H), 7,32 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,16 (s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=628,9 (M+1).

Ejemplo 9

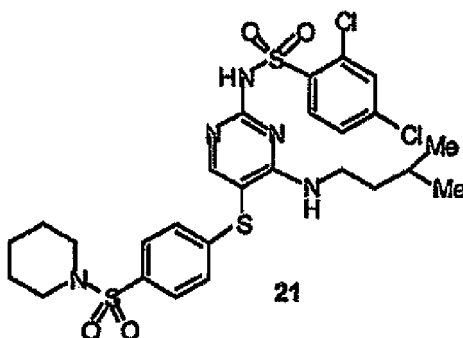
2,4-Dicloro-N-[4-isobutilamino-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (20)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ¹H NMR (DMSO): δ 0,54 (d, 6H), 1,33-1,35 (m, 2H), 1,53 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,82 (t, 4H), 3,39-3,41 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,17 (s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=632,0 (M+1).

Ejemplo 10

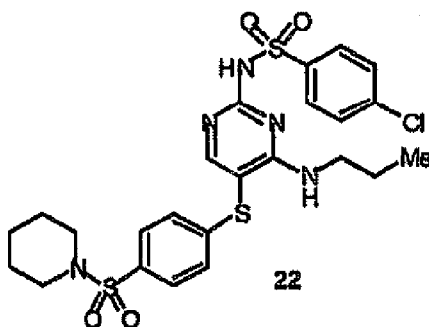
2,4-Dicloro-N-[4-(3-metil-butilamino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (21)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ¹H NMR (DMSO): δ 0,70 (d, 6H), 1,06-1,07 (m, 1H), 1,42 (s, 2H), 1,44 (q, 4H), 1,45-1,46 (m, 4H), 1,63 (quin, 2H), 2,76-2,79 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,12 (s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=645,0 (M+1).

Ejemplo 11

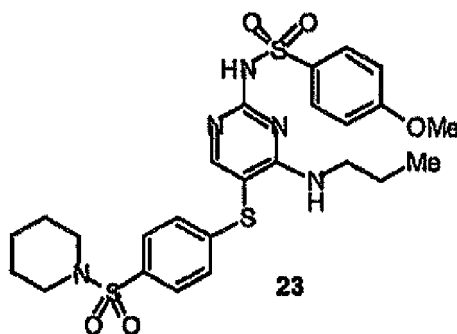
4-Cloro-N-[5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-4-propilamino-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (22)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ¹H NMR (DMSO): δ 0,91 (t, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 4H), 2,72 (t, 2H), 2,73 (t, 4H), 7,21 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,92 (s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=583,0 (M+1).

Ejemplo 12

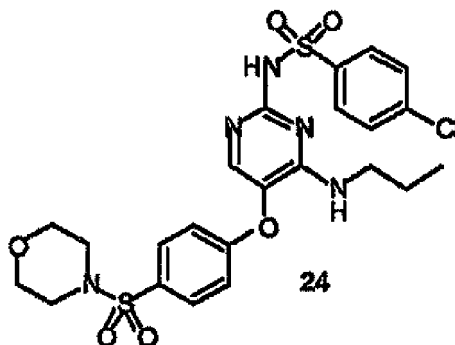
4-Metoxi-N-[5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-4-propilamino-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (23)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ¹H NMR (DMSO): δ 0,64 (t, 3H), 1,34 (m, 4H), 1,52 (m, 4H), 2,82 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 7,02 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,09 (s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=578,2 (M+1).

Ejemplo 13

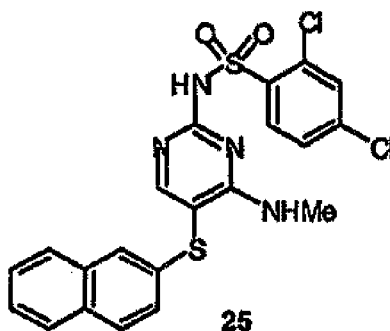
4-Cloro-N-[5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenoxi]-4-propilamino-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (24)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ¹H NMR (CDCl₃): 0,88 (t, 3H), 1,49 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 5,74 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,91 (m, 3H) ppm. Espectro de masas m/e=568,2 (M+1).

Ejemplo 14

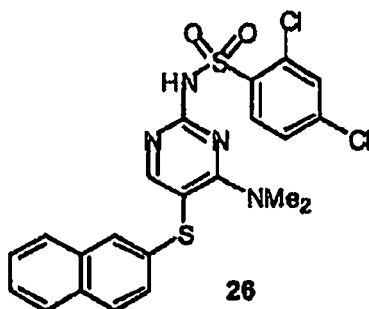
2,4-Dicloro-N-[4-metilamino-5-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (25)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ¹H NMR (DMSO): δ 2,37 (s, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,66 (s, 2H), 7,82-7,87 (m, 3H), 8,11-8,12 (m, 2H) ppm. Espectro de masas m/e=491,0 (M+1).

Ejemplo 15

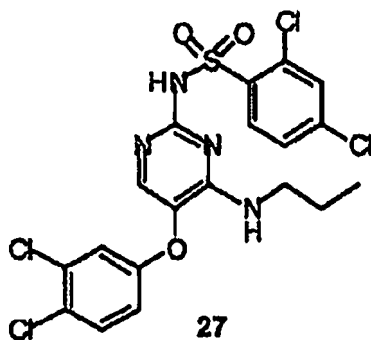
2,4-Dicloro-N-[4-dimetilamino-5-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (26)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. Espectro de masas $m/e=505,9$ ($M+1$).

Ejemplo 16

2,4-Dicloro-N-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-4-propilamino-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (27)

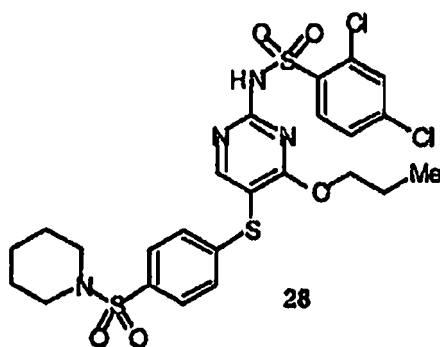


Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (DMSO): δ 0,67 (t, 3H), 1,24-1,31 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 8,09 (d, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=522,8$ ($M+1$).

Ejemplo 17

Método 8

2,4-Dicloro-N-[5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-4-propoxi-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (28)



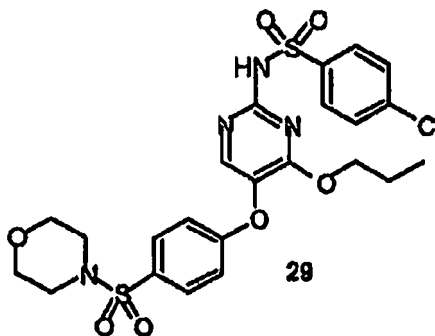
Se siguieron los pasos 1 y 2 del método 7. Posteriormente, se preparó una solución de $n\text{-PrONa}$ 2,0M en $n\text{-PrOH}$ disolviendo sodio (460 mg, 20,0 mmol) en $n\text{-PrOH}$ (10 ml). La solución preparada se añadió a una solución de 11 (50 mg, 0,10 mmol) en $n\text{-PrOH}$ (3 ml). La solución se agitó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el precipitado se lavó con propanol. El filtrado se concentró hasta obtener un sólido, que se reprecipitó en agua para dar 28 como un sólido blanco (51 mg). ^1H NMR (DMSO): δ 0,58 (t, 3H), 1,32-1,37

ES 2 343 640 T3

(m, 2H), 1,42 (q, 2H), 1,47-1,52 (m, 4H), 2,81 (t, 4H), 3,68 (t, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,08 (s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=618,8 (M+1).

5 Ejemplo 18

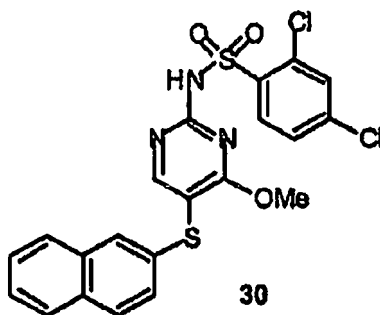
4-Cloro-N-{5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenoxi]-4-propoxi-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida (29)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ¹H NMR (CDCl₃): 0,75 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 4,12 (t, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,29 (s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=569,0 (M+1).

Ejemplo 19

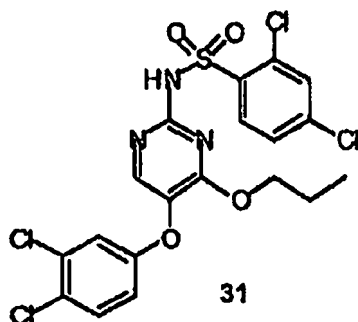
2,4-Dicloro-N-[4-metoxi-5-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (30)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ¹H NMR (DMSO): δ 3,50 (s, 3H), 7,27 (dd, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,80-7,87 (m, 3H), 8,15 (d, 1H), 8,27 (s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=494,0 (M+2).

50 Ejemplo 20

2,4-Dicloro-N-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-4-propoxi-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (31)

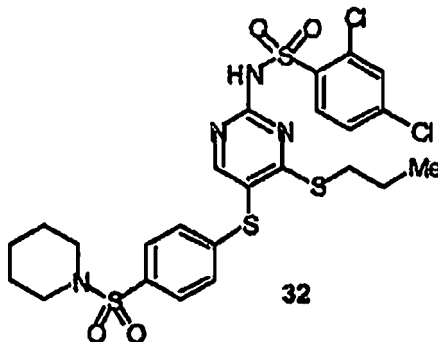


Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ¹H NMR (DMSO): δ 0,63 (t, 3H), 1,42 (sex, 2H), 3,87 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,27 (s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=523,9 (M+1).

5 Ejemplo 21

Método 9

2,4-Dicloro-N-{5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-4-propilsulfanil-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida (32)



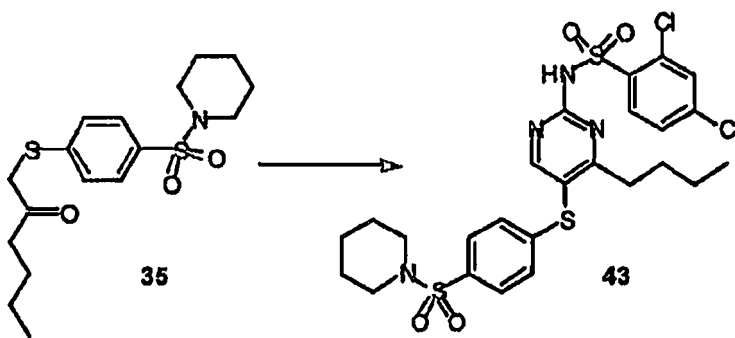
Se siguieron los pasos 1 y 2 del método 7.

Se añadió carbonato de cesio (65 mg, 0,2 mmol) a una solución de propanotiol (8 μ l, 0,09 mmol) en acetona (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C durante 45 minutos, después se enfrió hasta t.a. Se añadieron DMF (2 ml) y 2,4-dicloro-N-{4-cloro-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida 11 (50 mg, 0,08 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 50°C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar, se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna "flash" (MeOH al 2% en DCM) para dar 2,4-dicloro-N-{5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-4-propilsulfanil-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida 32 (20 mg). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,00 (m, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,66 (m, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,99 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,5149 (s, 1H), 12,61 (br s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=632,8 (M+1).

Ejemplo 43

Método 10

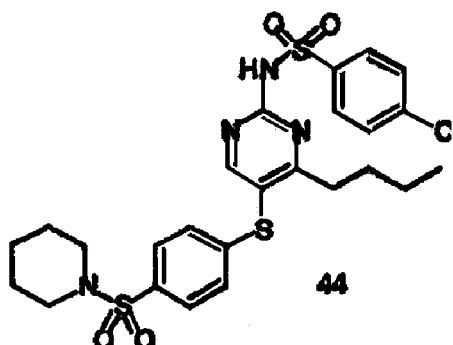
N-{4-Butil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida (43)



Se calentó junta una mezcla de 1-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-hexan-2-ona 35 (303 mg, 0,85 mmol), metanol (0,3 ml) y dimetilacetal de la dimetilformamida (0,12 ml, 0,9 mmol) hasta 90°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta t.a. y se añadieron 1 (312 mg, 1,16 mmol), iPrOH (2 ml) y metóxido sódico (0,25 ml, 1,15 mmol de una solución al 25% en peso en metanol), y la mezcla resultante se calentó hasta 90°C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar hasta t.a. y se vertió en HCl 3N (20 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó. Este producto crudo se purificó después por cromatografía en columna "flash" (MeOH al 5% en DCM) para dar un aceite que después se trituró con éter. El material sólido se filtró y se secó para dar N-{4-butil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida 43 (115 mg). ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H), 1,18 (m, 2H), 1,22 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 2,71 (t, 2H), 2,96 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,58 (s, 1H) ppm. Espectro de masas m/e=615,0 (M+1).

Ejemplo 44

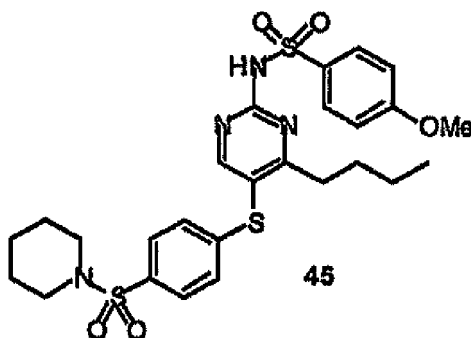
N-{4-Butil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-4-cloro-bencenosulfonamida (44)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,87 (t, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 2,77 (t, 2H), 2,96 (m, 4H), 7,13 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 8,58 (s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=581,1$ ($M+1$).

Ejemplo 45

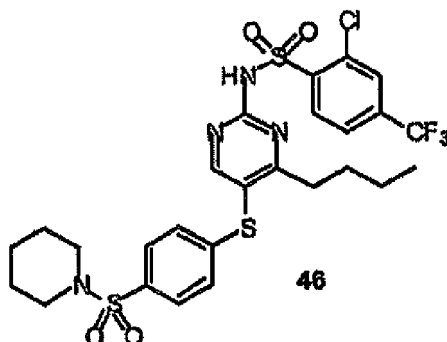
N-{4-Butil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-4-metoxi-bencenosulfonamida (45)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,73 (t, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,34 (m, 4H), 1,50 (m, 4H), 2,59 (t, 2H), 2,82 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 7,03 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,45 (s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=577,2$ ($M+1$).

Ejemplo 46

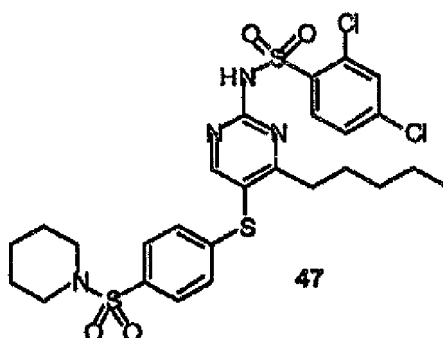
N-{4-Butil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (46)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,66 (t, 3H), 1,02 (m, 2H), 1,11 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 2,56 (t, 2H), 2,83 (m, 4H), 7,29 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,62 (s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=549,2$ ($M+1$).

Ejemplo 47

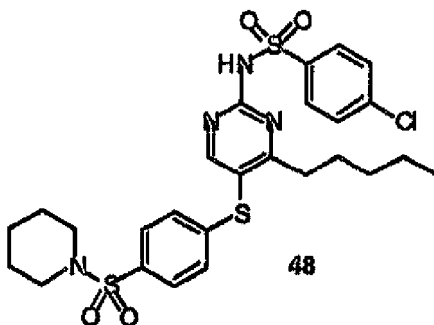
2,4-Dicloro-N-{4-pentil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida (47)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,88 (t, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,62 (m, 6H), 2,72 (t, 2H), 2,99 (m, 4H), 7,17 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 8,58 (s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=629,0$ ($M+1$).

Ejemplo 48

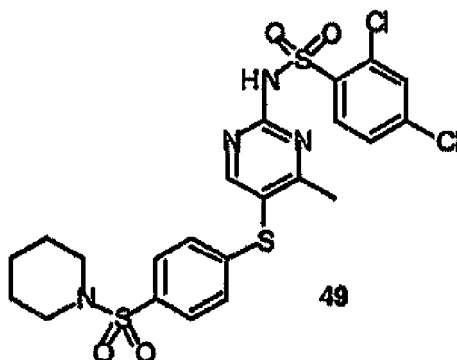
4-Cloro-N-{4-pentil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida (48)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,89 (t, 3H), 1,28 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,64 (m, 6H), 2,80 (m, 2H), 2,99 (m, 4H), 7,16 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,58 (br s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=593,2$ ($M-1$).

Ejemplo 49

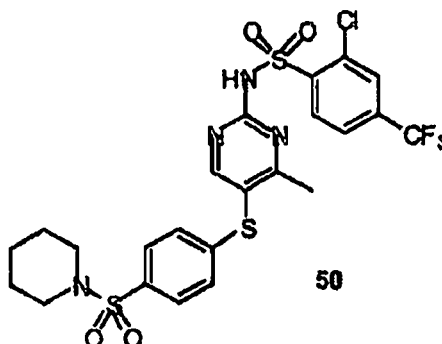
2,4-Dicloro-N-{4-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida (49)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): 1,44 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 2,42 (m, 3H), 2,99 (m, 4H), 7,17 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 10,08 (br s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=572,8$ ($M+1$).

Ejemplo 50

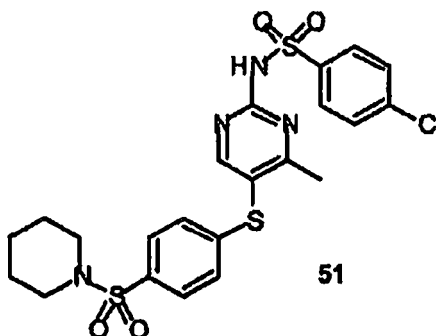
2-Cloro-N-{4-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (50)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): 1,44 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 2,41 (m, 3H), 2,99 (m, 4H), 7,18 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,78 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,32 (br s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=606,8$ ($M+1$).

Ejemplo 51

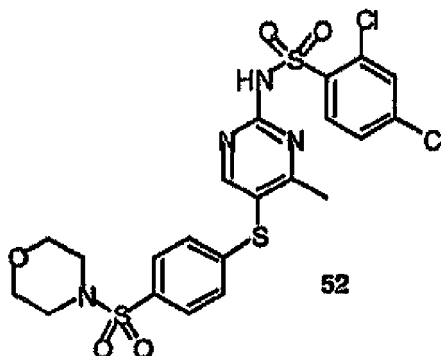
4-Cloro-N-{4-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida (51)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): 1,44 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 2,50 (m, 3H), 3,00 (m, 4H), 7,18 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,66 (s, 1H), 10,43 (br s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=539,0$ ($M+1$).

Ejemplo 52

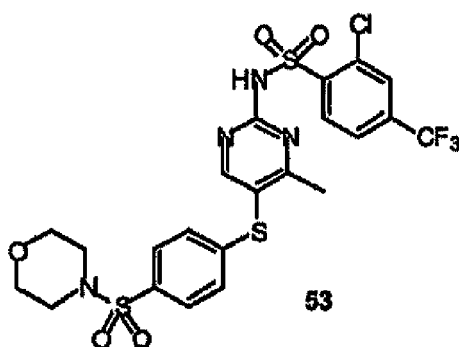
2,4-Dicloro-N-{4-metil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida (52)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (MeOD): δ 2,25 (s, 3H), 2,95 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 7,19 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,22 (s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=576$ ($M+1$).

Ejemplo 53

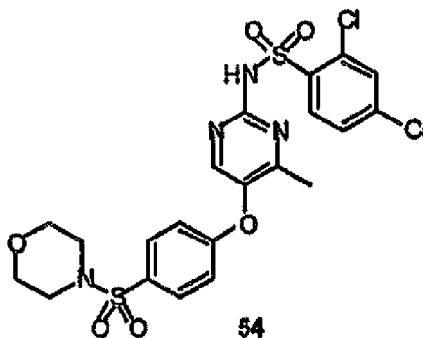
2-Cloro-*N*-[4-metil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-pirimidin-2-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (53)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (DMSO): δ 2,30 (s, 3H), 2,83 (t, 4H), 3,61 (t, 4H), 7,31 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,56 (s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=610$ (M+1).

Ejemplo 54

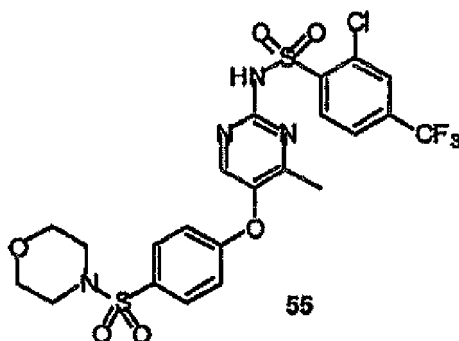
2,4-Dicloro-*N*-[4-metil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenoxi]-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (54)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): 2,29 (s, 3H), 3,02 (t, 4H), 3,77 (t, 4H), 7,00 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,99 (br s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=559,0$ (M+1).

Ejemplo 55

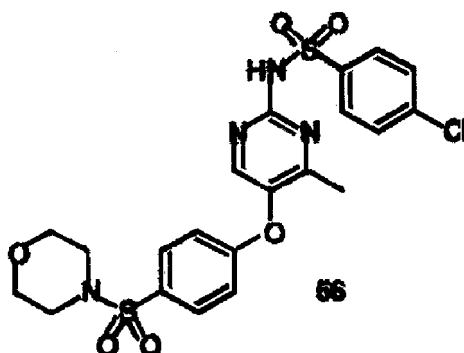
2-Cloro-*N*-[4-metil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenoxi]-pirimidin-2-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (55)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): 2,29 (s, 3H), 3,02 (t, 4H), 3,75 (t, 4H), 7,01 (d, 2H), 7,76 (m, 4H), 8,31 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,45 (br s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=593,0$ (M+1).

Ejemplo 56

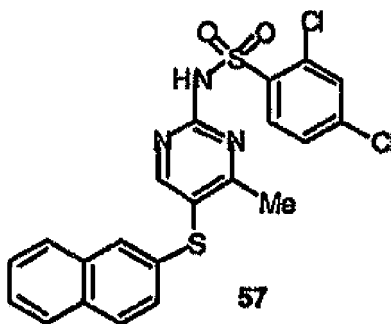
2-Cloro-N-[4-metil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenoxi]-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (56)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): 2,36 (s, 3H), 3,02 (t, 4H), 3,77 (t, 4H), 7,00 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,35 (s, 1H), 10,11 (br s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=525,0$ ($M+1$).

Ejemplo 57

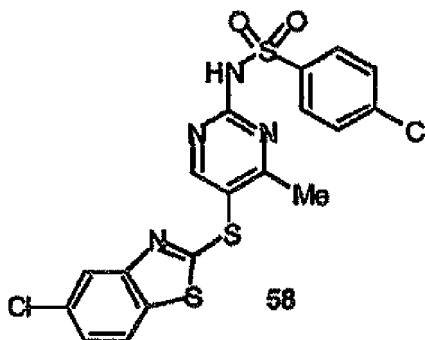
2,4-Dicloro-N-[4-metil-5-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (57)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,41 (s, 3H), 5,32 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,43-7,52 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 7,72-7,82 (m, 3H), 8,33 (d, 1H), 8,58 (s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=477,0$ ($M+1$).

Ejemplo 58

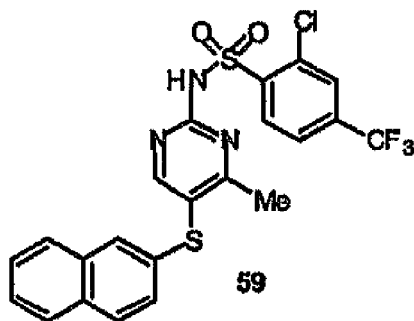
2,4-Dicloro-N-[4-metil-5-(5-metil-benzotiazol-2-ilsulfanil)-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (58)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,50 (s, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,78 (s, 1H), 12,52 (br s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=481,0$ ($M-1$).

Ejemplo 59

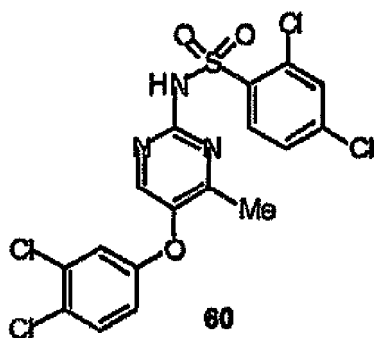
2-Cloro-N-[4-metil-5-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-2-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (59)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,41 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,72 (m, 5H), 8,54 (m, 2H), 10,58 (br s, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=509,8$ ($M+1$).

Ejemplo 60

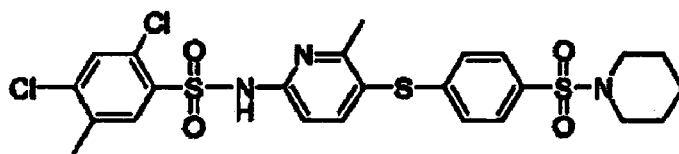
2,4-Dicloro-N-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-4-metil-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida (60)



Mediante un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se preparó el anterior compuesto. ^1H NMR (DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 6,74 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,35 (d, 1H) ppm. Espectro de masas $m/e=476,0$ ($M+1$).

Ejemplo 61

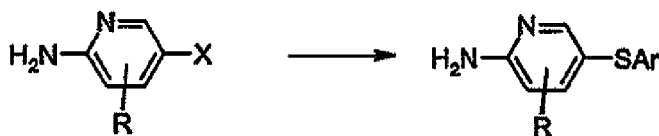
2,4-Dicloro-5-metil-N-[6-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (61)



ES 2 343 640 T3

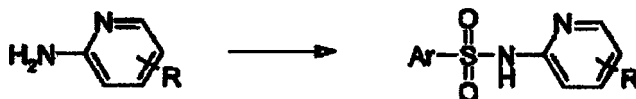
Método general 11

Paso 1: Reacción de una 3-bromo- o 3-yodopiridina con un tiofenol sustituido



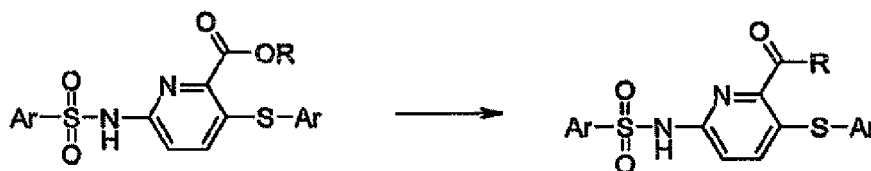
La halopiridina relevante (0,80 mmol), el tiofenol (1,00 mmol), *tert*-butóxido potásico (101 mg, 0,90 mmol), tris (dibencilidenacetona)dipaladio (O) (70 mg, 76 μ mol) y (oxidi-2,1-fenilén)bis-(difenilfosfina) (82 mg, 0,15 mmol) se mezclaron y se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml). La mezcla se agitó usando un agitador de vórtice hasta que estuvo homogénea, se selló bajo nitrógeno y se calentó a 100°C (para las yodopiridinas) o 120°C (para las bromopiridinas) durante 5 minutos en un reactor de microondas usando powerMAX™. La mezcla de reacción se añadió después a acetato de etilo (50 ml), se extrajo con bicarbonato sódico (ac. sat., 3 x 25 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida hasta un aceite marrón oscuro. La cromatografía “flash” (SiO₂, mezcla de disolventes típica de acetato de etilo:ciclohexano 1:1) da el producto copulado (60-90%).

Paso 2: Reacción de una aminopiridina y un cloruro de arilsulfonilo



Al aminoheterociclo (0,50 mmol) en DCM (1 ml) se añadió el cloruro de arilsulfonilo (0,80 mmol), seguido por piridina (1 ml). El matraz de reacción se equipó con un tubo de secado y se agitó vigorosamente durante 16 horas. Después, se añadió ácido clorhídrico (0,5N, acuoso, 30 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos más y después se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las porciones orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía “flash” (SiO₂, mezcla de disolventes típica de acetato de etilo:ciclohexano 1:2) para dar la sulfonamida como una espuma (50-80%).

Paso 3: Conversión de una alcocarbonilpiridina en una alcanoilpiridina



La alcocarbonilpiridina (1 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se añadió agua (1 ml), seguido por LiOH.H₂O (210 mg, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente hasta que la HPLC indica el consumo completo del material de partida (10 minutos - 2 horas). La mezcla de reacción se diluyó después con agua (25 ml), se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico (6N, ac.) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron bajo presión reducida para dar el ácido piridincarboxílico. Este ácido se disolvió después en DMF (2 ml), se añadieron hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (150 mg, 1,54 mmol) y tetrafluorborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (500 mg, 1,56 mmol), seguido por N,N-diisopropiletilamina (400 mg, 3,09 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que la HPLC indica el consumo completo del material de partida (30 minutos - 4 horas), después se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se extrajo con bicarbonato sódico (ac. sat., 3 x 25 ml) y se concentró bajo presión reducida hasta una espuma marrón. Esta amida de Weinreb cruda se disolvió en THF (4 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió una solución de reactivo de Grignard (3-10 equivalentes, como una solución en Et₂O o THF) en 5 minutos. Cuando la HPLC muestra que la reacción había ido hasta la compleción (normalmente 20 minutos - 1 hora para ¹Pr, ²Pr y reactivos de Grignard de Et, + de 18 horas a temperatura ambiente para ¹Bu), la reacción se apagó por la adición de cloruro amónico (ac. sat., 10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se evaporaron y se purificaron por cromatografía “flash” (SiO₂, mezcla de disolventes típica de acetato de etilo:ciclohexano 1:2) para dar la cetona como un sólido blanco (rendimientos 50-80% para ¹Pr, ²Pr y reactivos de Grignard de Et, 20-40% para ¹Bu).

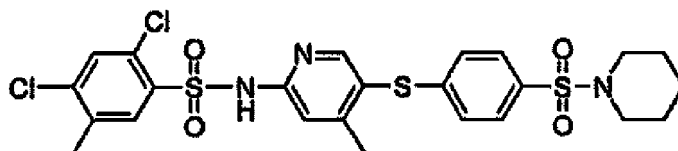
Se preparó 2,4-dicloro-5-metil-N-{6-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida a partir de 2-amino-5-bromo-6-metil-piridina y 4-(N-piperidinilsulfonyl)tiofenol según el Paso 1 del Método

ES 2 343 640 T3

General 11, seguido por la reacción con cloruro de 2,4-dicloro-5-metilfenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 9,58 (1H, br s, NH), 8,09 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,67 y 6,97 (2 x 1H, 2 x d, 2 x J 11 Hz, CHs de piridilo), 7,62 y 7,12 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,51 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 3,01-2,93 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,50 y 2,41 (2 x 3H, 2 x s, 2 x CH₃), 1,70-1,60 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,47-1,38 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,72 minutos. LC/MS tr = 7,34 minutos, 586/588 (MH⁺).

Ejemplo 62

2,4-Dicloro-5-metil-N-[4-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (62)

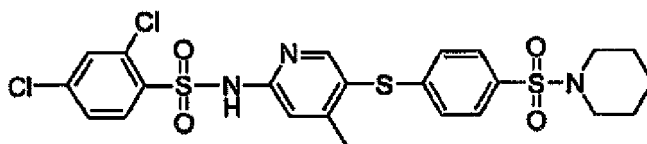


62

Se preparó 2,4-dicloro-5-metil-N-[4-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-bencenosulfonamida a partir de 2-amino-5-bromo-4-metilpiridina y 4-(N-piperidinilsulfonyl)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-dicloro-5-metilfenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 13,20 (1H, br s, NH), 8,40 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 8,03 (1H, s, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,53 y 7,04 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,41 y 7,15 (2 x 1H, 2 x s, CHs de piridilo), 2,91-2,83 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,83 y 2,23 (2 x 3H, 2 x s, 2 x CH₃), 1,61-1,48 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,39-1,28 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,73 minutos. LC/MS tr = 7,43 minutos, 586/588 (MH⁺).

Ejemplo 63

2,4-Dicloro-N-[4-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (63)

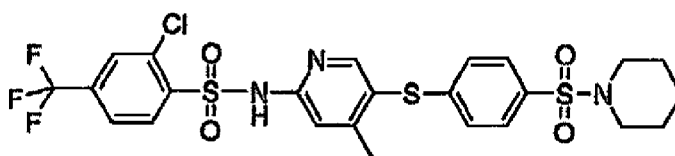


63

Preparada a partir de 2-amino-5-bromo-4-metilpiridina y 4-(N-piperidinilsulfonyl)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 13,00 (1H, br s, NH), 8,38 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 8,13 (1H, s, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,53 y 7,05 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,43 y 7,14 (2 x 1H, 2 x s, CHs de piridilo), 7,34 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 2,90-2,81 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,21 (3H, s, CH₃), 1,62-1,48 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,39-1,27 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,43 minutos. LC/MS tr = 7,43 minutos, 572/574 (MH⁺).

Ejemplo 64

2-Cloro-N-[4-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (64)



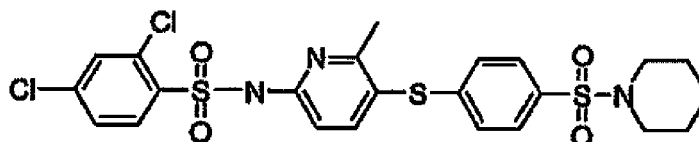
64

ES 2 343 640 T3

Preparada a partir de 2-amino-5-bromo-4-metilpiridina y 4-(N-piperidinilsulfonil)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 13,39 (1H, br s, NH), 8,39 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 8,31 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,67 y 7,18 (2 x 1H, 2 x s, CHs de piridilo), 7,61 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a CF₃), 7,53 y 7,04 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 2,91-2,82 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,22 (3H, s, CH₃), 1,62-1,46 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,39-1,28 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,47 minutos. LC/MS tr = 7,13 minutos, 606 (MH⁺).

Ejemplo 65

2,4-Dicloro-N-[6-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (65)

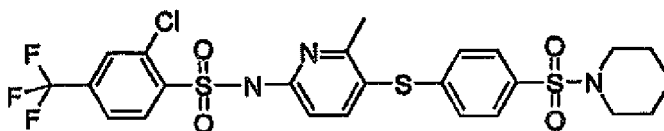


65

Preparada a partir de 2-amino-5-bromo-6-metilpiridina y 4-(N-piperidinilsulfonil)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,24, 7,76, 7,72, 7,51, 7,19, 7,05 (1H, 1H, 2H, 1H, 1H, 2H, 1H, 7 x d, J 9, 11, 9, 11, 10, 9 Hz, CHs Ar), 7,63 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 3,10-3,01 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,58 (3H, s, CH₃), 1,76-1,68 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,58-1,47 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,40 minutos. LC/MS tr = 7,11 minutos, 572/574 (MH⁺).

Ejemplo 66

2-Cloro-N-[6-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (66)

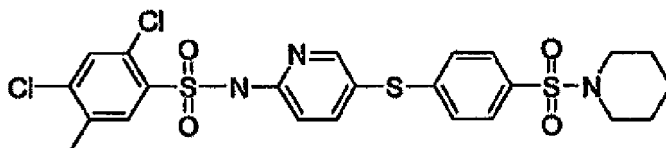


66

Preparada a partir de 2-amino-5-bromo-6-metilpiridina y 4-(N-piperidinilsulfonil)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,21 (1H, d, J 10 Hz, CH Ar en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,61-7,45 (5H, m, CHs Ar), 6,96 (2H, d, J 9 Hz, CHs Ar), 6,76 (1H, d, J 11 Hz, CH Ar), 2,86-2,78 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,34 (3H, s, CH₃), 1,53-1,41 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,33-1,20 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,47 minutos. LC/MS tr = 7,04 minutos, 606 (MH⁺).

Ejemplo 67

2,4-Dicloro-5-metil-N-[5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (67)



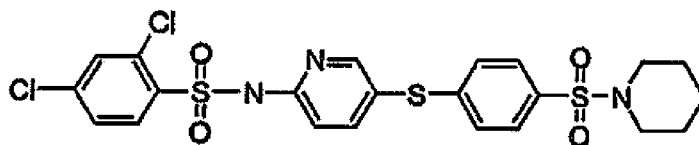
67

Preparada a partir de 2-amino-5-bromopiridina y 4-(N-piperidinilsulfonil)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-dicloro-5-metilfenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,35 y 8,02 (2 x 1H, 2 x s, CHs del anillo A), 7,63, 7,42 y 7,18 (3 x 1H, d, s y d, J 10 Hz, CHs

del anillo B), 7,55 y 7,11 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 2,93-2,81 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,34 (3H, s, CH₃), 1,60-1,48 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,39-1,27 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,77 minutos. LC/MS tr = 7,44 minutos, 572/574 (MH⁺).

5 Ejemplo 68

2,4-Dicloro-N-[5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (68)

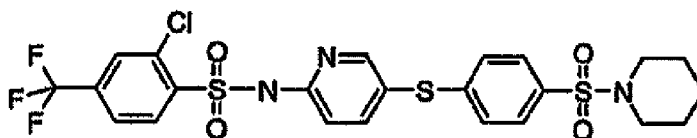


68

Preparada a partir de 2-amino-5-bromopiridina y 4-(N-piperidinilsulfonil)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 11,95 (1H, br s, NH), 8,55 (1H, s, CH Ar en posición orto con respecto a 2 x Cl), 8,29 (1H, d, CH en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,85, 7,61, 7,54 y 7,39 (4 x 1H, d, s, d y d, J 11, 10 y 11 Hz, CHs de los anillos A y B), 7,73 y 7,30 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CH Ar del anillo C), 3,10-3,01 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,18 (3H, s, CH₃), 1,79-1,68 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,60-1,48 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,48 minutos. LC/MS tr = 7,19 minutos, 558/560 (MH⁺).

Ejemplo 69

2-Cloro-N-[5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (69)

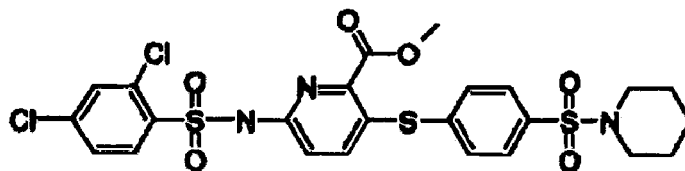


69

¹H NMR (CDCl₃): 10,86 (1H, br s, NH), 8,36-8,25 y 7,74-7,62 (2H y 3H, 2 x m, CHs de los anillos A y B), 7,59 y 7,18 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 2,97-2,87 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,38 y 2,23 (2 x 3H, 2 x s, 2 x CH₃), 1,66-1,55 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,43-1,34 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,52 minutos. LC/MS tr = 7,16 minutos, 592 (MH⁺).

Ejemplo 70

Éster metílico del ácido 6-(2,4-dicloro-bencenosulfonil-amino)-3-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-carboxílico (70)

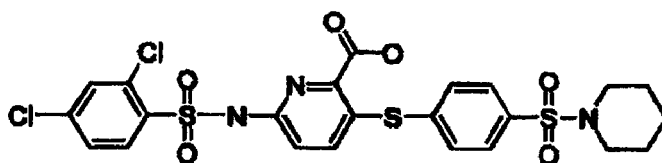


70

Preparado a partir de 2-amino-5-bromo-6-metoxycarbonilpiridina y 4-(N-piperidinilsulfonil)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,02 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,63 y 7,42 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,43 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,32 (1H, d, J 11 Hz, CH Ar), 3,88 (3H, s, CH₃), 2,98-2,76 (4H, m, CH₂NCH₂), 1,62-1,53 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,41-1,30 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), además, 2 protones aromáticos fueron ocultados por un pico del disolvente alrededor de 7,28 ppm. HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,55 minutos. LC/MS tr = 7,23 minutos, 616/618 (MH⁺).

Ejemplo 71

Ácido 6-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-3-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-carboxílico (71)

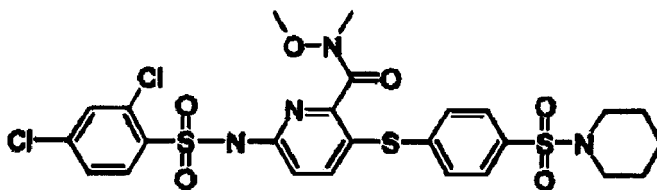


71

Sintetizado a partir de éster metílico del ácido 6-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-3-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-carboxílico según el Paso 3 del Método General 11. ^1H NMR (CDCl_3): 8,02 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO_2NH), 7,69 y 7,53 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,44 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,33 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,05 y 7,03 (2 x 1H, 2 x d, 2 x J 12 Hz, CHs del anillo B), 2,96-2,88 (4H, m, CH_2NCH_2), 1,64-1,52 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,41-1,29 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) ppm. HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,03 minutos. LC/MS tr = 7,83 minutos, 602/604 (MH^+).

Ejemplo 72

Metoxi-metil-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-benceno-sulfonilamino)-3-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-carboxílico (72)

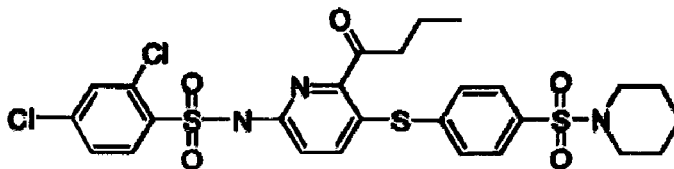


72

Sintetizado a partir de éster metílico del ácido 6-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-3-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-carboxílico según el Paso 3 del Método General 11. ^1H NMR (CDCl_3): 8,01-7,15 (9H, m, CHs Ar), 3,41 y 3,22 (2 x 3H, 2 x s, 2 x CH_3), 2,90-2,78 (4H, m, CH_2NCH_2), 1,60-1,48 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,32-1,27 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) ppm. HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,15 minutos. LC/MS tr = 6,80 minutos, 645/647 (MH^+).

Ejemplo 73

N-[6-Butiril-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida (73)

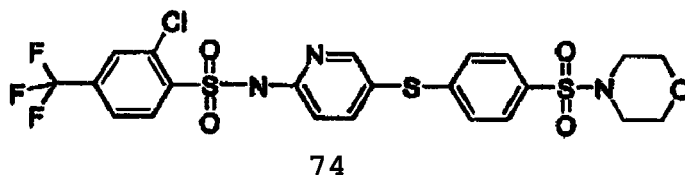


73

Preparada a partir de 2-amino-5-bromo-6-metoxycarbonilpiridina y 4-(*N*-piperidinilsulfonyl)tiófenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonyl según el Paso 2 del Método General 11, y después el Paso 3 del Método General 11, empleando cloruro de "propilmagnesio". ^1H NMR (CDCl_3): 7,99 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO_2NH), 7,70 y 7,52 (2 x 2H, 2 x d, J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,60 (1H, br s, NH), 7,47 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,30 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,08 y 7,03 (2 x 1H, 2 x d, 2 x J 11 Hz, CHs del anillo B), 2,98-2,90 (4H, m, CH_2NCH_2), 2,90 (2H, t, J 9 Hz, COCH_2), 1,68-1,53 (6H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ y CH_2CH_3), 1,43-1,31 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0,91 (3H, t, J 9 Hz, CH_2CH_3). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 7,24 minutos. LC/MS tr = 7,92 minutos, 628/630 (MH^+).

Ejemplo 74

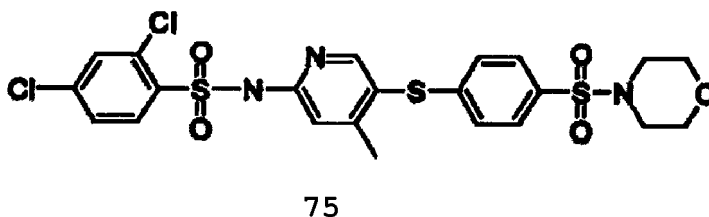
2-Cloro-N-[4-metil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (74)



Preparada a partir de 2-amino-5-bromo-4-metilpiridina y 4-(N-morfolinilsulfonyl)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 13,25 (1H, br s, NH), 8,39 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto al Cl), 8,32 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,65 y 7,15 (2 x 1H, 2 x s, CHs de piridilo), 7,62 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a CF₃), 7,55 y 7,10 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 3,70-3,60 (4H, m, CH₂OCH₂), 2,95-2,84 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,23 (3H, s, CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,01 minutos. LC/MS tr = 6,75 minutos, 608 (MH⁺).

Ejemplo 75

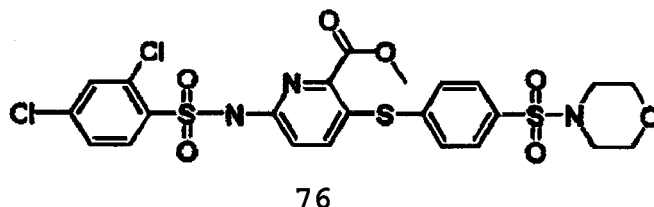
2,4-Dicloro-N-[4-metil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (75)



Preparada a partir de 2-amino-5-bromo-4-metilpiridina y 4-(N-morfolinilsulfonyl)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,34 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 8,13 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,55 y 7,07 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,43 y 7,11 (2 x 1H, 2 x s, CHs del piridilo), 3,71-3,60 (4H, m, CH₂OCH₂), 2,93-2,81 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,22 (3H, s, CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 5,93 minutos. LC/MS tr = 6,56 minutos, 574/576 (MH⁺).

Ejemplo 76

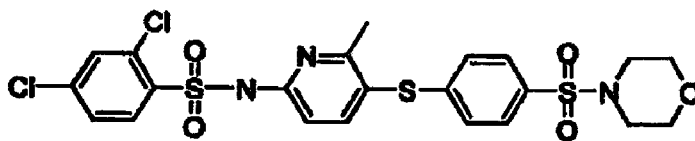
Éster metílico del ácido 6-(2,4-dicloro-bencenosulfonyl-amino)-3-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-carboxílico (76)



Preparado a partir de 2-amino-5-bromo-6-metoxycarbonilpiridina y 4-(N-morfolinilsulfonyl)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,04 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,62 y 7,42 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs del anillo C), 7,43 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,31 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto al Cl), 7,28 y 7,18 (2 x 1H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs de piridilo), 3,89 (3H, s, CH₃), 3,72-3,63 (4H, m, CH₂OCH₂), 2,98-2,88 (4H, m, CH₂NCH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,00 minutos. LC/MS tr = 6,69 minutos, 618/620 (MH⁺).

Ejemplo 77

2,4-Dicloro-*N*-{6-metil-5-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (77)

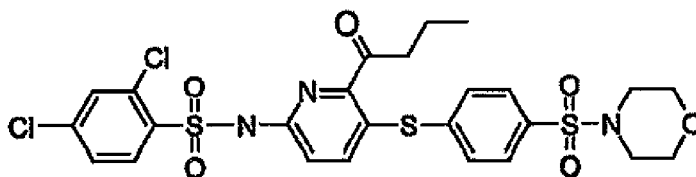


77

Preparada a partir de 2-amino-5-bromo-6-metilpiridina y 4-(*N*-morfolinilsulfonil)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,09 (1H, d, *J* 10 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,68, 7,35 y 7,12 (3 x 1H, 3 x d, 3 x *J* 10 Hz, CHs de piridilo y CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,58 y 7,08 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs del anillo C), 7,46 (1H, s, CH en posición orto con respecto a 2 x Cl), 3,71-3,62 (4H, m, CH₂OCH₂), 2,94-2,85 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,49 (3H, s, CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 5,81 minutos. LC/MS tr = 6,58 minutos, 574/576 (MH⁺).

Ejemplo 78

N-{6-Butiril-5-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida (78)

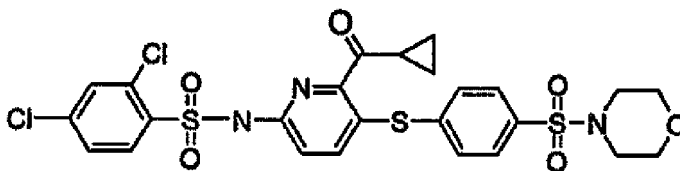


78

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-*n*-pentoxicarbonilpiridina y 4-(*N*-morfolinilsulfonil)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11, y después el Paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de ⁿpropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 7,95 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,62 y 7,50 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,53 (1H, br s, NH), 7,42 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,25 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,05 y 7,02 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,70-3,58 (4H, m, CH₂OCH₂), 2,98-2,88 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,82 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,68-1,51 (2H, sexteto, *J* 8 Hz, CH₂CH₃), 0,86 (3H, t, *J* 9 Hz, CH₂CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,52 minutos. LC/MS tr = 7,26 minutos, 630/632 (MH⁺).

Ejemplo 79

2,4-Dicloro-*N*-{6-ciclopropanocarbonil-5-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (79)



79

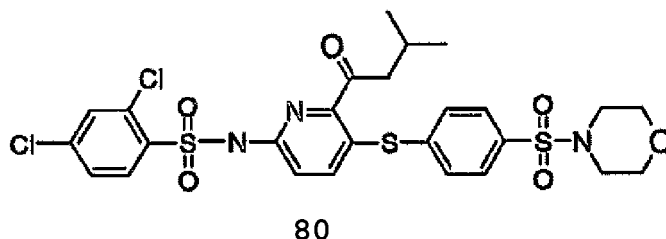
Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿ-pentoxicarbonilpiridina y 4-(*N*-morfolinilsulfonil)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11 y después el Paso 3 del Método General 11 empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,01 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,68 y 7,53 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,46 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,27 (1H, d, *J* 11 Hz,

ES 2 343 640 T3

CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,06 y 7,04 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,72-3,64 (4H, m, CH₂OCH₂), 3,10-3,02 (1H, m, CHCO), 2,97-2,90 (4H, m, CH₂NCH₂), 1,21-1,11 y 1,05-0,96 (2 x 2H, 2 x m, CH₂CH₂ del ciclopropilo). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,34 minutos. LC/MS tr = 7,05 minutos, 628/630 (MH⁺).

Ejemplo 80

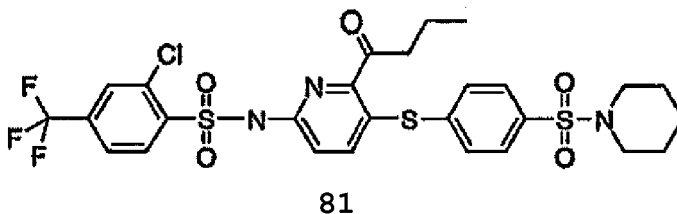
2,4-Dicloro-*N*-[6-(3-metil-butiril)-5-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (80)



Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-*n*-propoxycarbonilpiridina y 4-(*N*-morfolinilsulfonil)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11 y después el Paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de *iso*-butilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 7,99 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,66 y 7,53 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,46 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,31 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,09 y 7,07 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,71-3,59 (4H, m, CH₂OCH₂), 2,99-2,89 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,79 (2H, d, *J* 7 Hz, COCH₂), 2,14 (1H, noneto, *J* 7 Hz, CH₂CH₃), 0,89 (6H, d, *J* 7 Hz, CH₂CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,75 minutos. LC/MS tr = 7,51 minutos, 644/646 (MH⁺).

Ejemplo 81

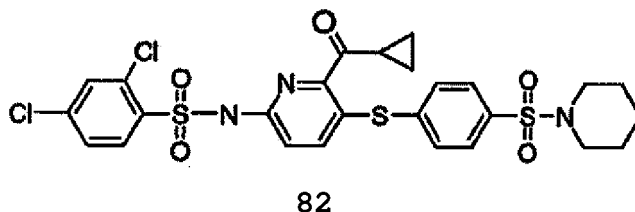
N-[6-Butiril-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (81)



Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-*n*-propoxycarbonilpiridina y 4-(*N*-piperidinilsulfonil)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11 y después el Paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de *n*-propilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,21 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,72 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a CF₃ y Cl), 7,69 y 7,50 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,60 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,11 y 7,06 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 2,97-2,90 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,88 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,68-1,52 (6H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ y CH₂CH₃), 1,41-1,30 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 0,90 (3H, t, *J* 8 Hz, CH₂CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 7,17 minutos. LC/MS tr = 7,95 minutos, 662 (MH⁺).

Ejemplo 82

2,4-Dicloro-*N*-[6-ciclopropanocarbonil-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (82)

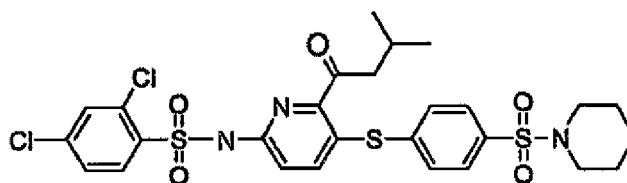


ES 2 343 640 T3

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿ-pentoxycarbonilpiridina y 4-(N-piperidinilsulfonil)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11 y después el Paso 3 del Método General 11 empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,00 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,62 y 7,52 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,47 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,29 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,10 y 7,05 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,15-3,03 (1H, m, CHCO), 2,99-2,90 (4H, m, CH₂NCH₂), 1,65-1,52 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,40-1,30 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,23-1,11 y 1,06-0,98 (2 x 2H, 2 x m, CH₂CH₂ del ciclopropilo). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,90 minutos. LC/MS tr = 7,61 minutos, 626/628 (MH⁺).

Ejemplo 83

2,4-Dicloro-N-{6-(3-metil-butiril)-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (83)

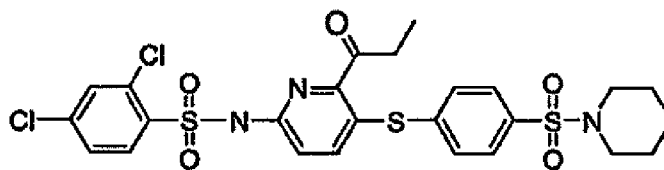


83

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿ-propoxycarbonilpiridina y 4-(N-piperidinilsulfonil)tiofenol según el Paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el Paso 2 del Método General 11 y después el Paso 3 del Método General 11, empleando cloruro de *iso*-butilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,08 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,75 y 7,57 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,53 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,39 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,15 y 7,10 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,04-2,96 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,87 (2H, d, *J* 8 Hz, COCH₂), 2,23 (1H, noneto, *J* 8 Hz, CH₂CH₃), 0,97 (6H, d, *J* 8 Hz, CH₂CH₃), 1,69-1,56 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,45-1,31 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 7,37 minutos. LC/MS tr = 8,14 minutos, 642/644 (MH⁺).

Ejemplo 84

2,4-Dicloro-N-{5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-6-propionil-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (84)

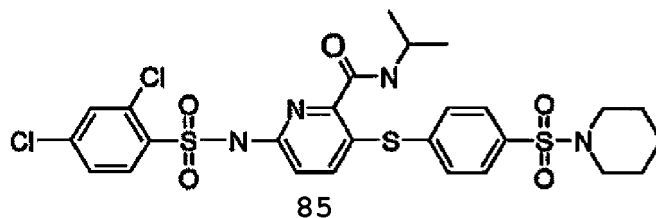


84

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿ-pentoxycarbonilpiridina y 4-(N-piperidinilsulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando bromuro de etilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,02 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,83 (1H, br s, NH), 7,69 y 7,53 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,46 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,31 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,07 y 7,03 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 2,97-2,85 (6H, m, CH₂NCH₂ y CH₂CO), 1,63-1,51 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,42-1,32 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,07 (3H, t, *J* 8 Hz, CH₂CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,90 minutos. LC/MS tr = 7,64 minutos, 614/616 (MH⁺).

Ejemplo 85

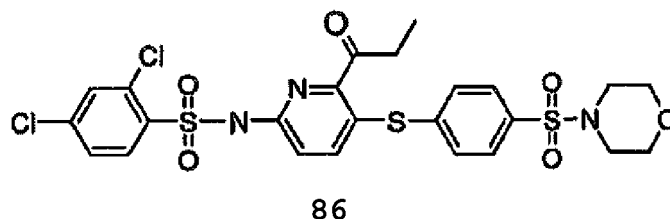
Isopropilamida del ácido 6-(2,4-dicloro-bencenosulfonil-amino)-3-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-carboxílico (85)



Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿ-pentoxycarbonilpiridina y 4-(N-piperidinilsulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después una modificación del paso 3 del Método General 11, donde el procedimiento se detuvo después de la copulación de la amida, que emplea isopropilamina como nucleófilo alternativo. ¹H NMR (CDCl₃): 7,98 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,68 y 7,56 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,61 (1H, br s, NH), 7,44 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,38 (1H, d, *J* 9 Hz, NH), 7,31 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 6,98 y 6,89 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 4,22-4,09 (1H, m, NHCO), 2,97-2,84 (4H, m, CH₂NCH₂), 1,63-1,52 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,43-1,32 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,24-1,12 (6H, m, CH(CH₃)₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,54 minutos. LC/MS tr = 7,30 minutos, 643/645 (MH⁺).

Ejemplo 86

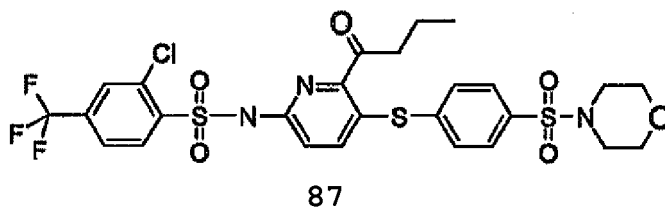
2,4-Dicloro-N-[5-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenilsulfanil]-6-propionil-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (86)



Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿ-pentoxycarbonilpiridina y 4-(N-morfolinilsulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11, empleando cloruro de etilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,01 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,72 (1H, br s, NH), 7,68 y 7,53 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,47 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,31 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,08 y 7,04 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,72-3,61 (4H, m, CH₂OCH₂), 2,97-2,86 (6H, m, CH₂NCH₂ y COCH₂), 1,10 (3H, t, *J* 9 Hz, CH₂CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,32 minutos. LC/MS tr = 6,95 minutos, 616/618 (MH⁺).

Ejemplo 87

N-[6-Butiril-5-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (87)

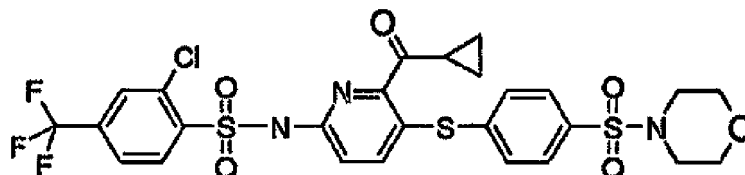


Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿ-pentoxi-carbonilpiridina y 4-(N-morfolinilsulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11, empleando cloruro de ⁿpropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,22 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,72 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a CF₃ y Cl), 7,69 y 7,53 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,61 (1H, d, *J*

11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,11 y 7,06 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,71-3,62 (4H, m, CH₂OCH₂), 2,99-2,90 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,86 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,62 (2H, sexteto, *J* 8 Hz, CH₂CH₃), 0,88 (3H, t, *J* 8 Hz, CH₂CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,59 minutos. LC/MS tr = 7,33 minutos, 664 (MH⁺).

Ejemplo 88

2-Cloro-*N*-[6-ciclopropanocarbonil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (88)

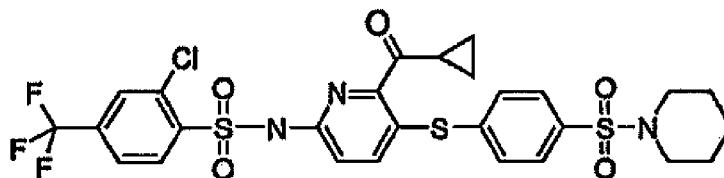


88

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(*N*-morfolinilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11, empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,22 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,71-7,41 (6H, m, CHs del anillo A y del anillo C), 7,11 y 7,05 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,73-3,62 (4H, m, CH₂OCH₂), 3,06-2,90 (5H, m, CHCO y CH₂NCH₂), 2,86 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,22-1,11 y 1,03-0,97 (2 x 2H, 2 x m, CH₂CH₂ del ciclopropilo). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,41 minutos. LC/MS tr = 7,09 minutos, 662 (MH⁺).

Ejemplo 89

2-Cloro-*N*-[6-ciclopropanocarbonil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (89)

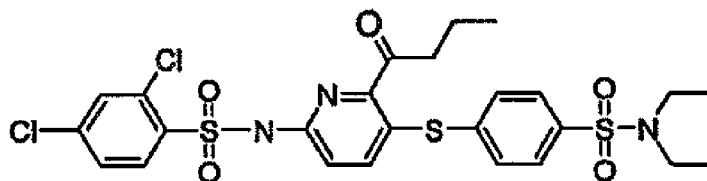


89

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(*N*-piperidinilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11, empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,21 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,71 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a CF₃ y Cl), 7,68 y 7,50 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,59 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,10 y 7,05 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,08-2,91 (5H, m, CHCO y CH₂NCH₂), 1,62-1,52 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,41-1,30 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,20-1,13 y 1,04-0,97 (2 x 2H, 2 x m, CH₂CH₂ del ciclopropilo). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,96 minutos. LC/MS tr = 7,65 minutos, 660 (MH⁺).

Ejemplo 90

N-[6-Butiril-5-(4-dietilsulfamoyl-fenilsulfanil)-piridin-2-il]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida (90)



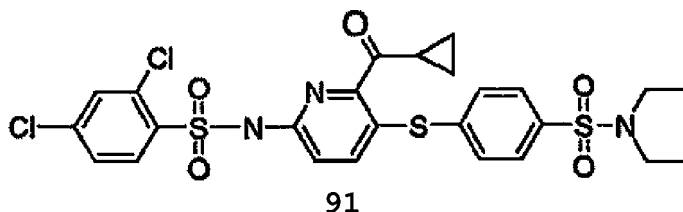
90

ES 2 343 640 T3

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-pentoxi-carbonilpiridina y 4-(N,N-dietilaminosulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11, empleando cloruro de propilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,14 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,91 y 7,75 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,72 (1H, br s, NH), 7,67 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,43 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,23 y 7,15 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,35 (4H, q, *J* 8 Hz, CH₂NCH₂), 3,05 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,79 (2H, sexteto, *J* 8 Hz, CH₂CH₃), 1,23 (6H, t, *J* 8 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 1,06 (3H, t, *J* 9 Hz, CH₂CH₂CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 7,06 minutos. LC/MS tr = 7,67 minutos, 616/618 (MH⁺).

Ejemplo 91

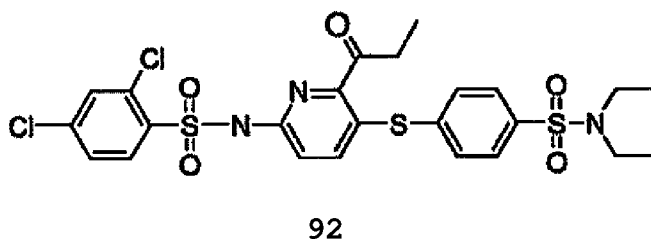
2,4-Dicloro-N-[6-ciclopropanocarbonil-5-(4-dietilsulfamoil-fenilsulfanil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (91)



Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-pentoxi-carbonilpiridina y 4-(N,N-dietilaminosulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,12 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,87 y 7,61 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,73 (1H, br s, NH), 7,56 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,42 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,22 y 7,15 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,34 (4H, q, *J* 8 Hz, CH₂NCH₂), 3,30-3,19 (1H, m, COCH), 1,36-1,28 y 1,21-1,12 (2 x 2H, 2 x m, CH₂CH₂ del ciclopropilo), 1,21 (6H, t, *J* 8 Hz, N(CH₂CH₃)₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,83 minutos. LC/MS tr = 7,49 minutos, 614/616 (MH⁺).

Ejemplo 92

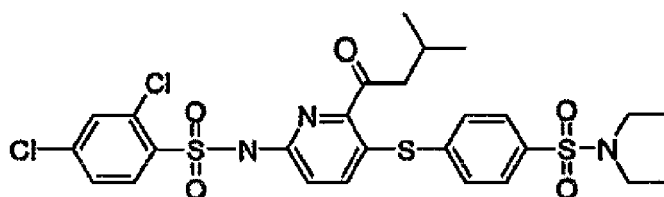
2,4-Dicloro-N-[5-(4-dietilsulfamoil-fenilsulfanil)-6-propionil-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (92)



Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-pentoxi-carbonilpiridina y 4-(N,N-dietilaminosulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de etilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 7,94 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,71 y 7,44 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,50 (1H, br s, NH), 7,40 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,25 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,04 y 6,95 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,15 (4H, q, *J* 8 Hz, CH₂NCH₂), 2,90 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,11-1,00 (9H, m, 3 x CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,85 minutos. LC/MS tr = 7,52 minutos, 602/604 (MH⁺).

Ejemplo 93

2,4-Dicloro-N-[5-(4-dietilsulfamoyl-fenilsulfanyl)-6-(3-metil-butiril)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (93)

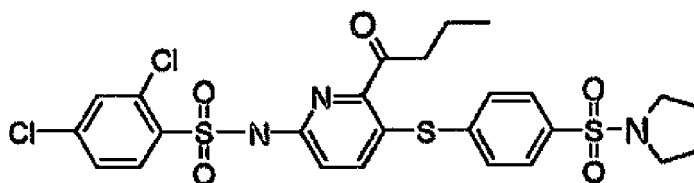


93

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(N,N-dietilaminosulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11, empleando cloruro de *iso*-butilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,00 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,74 y 7,48 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,45 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,29 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,08 y 7,01 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,20 (4H, q, *J* 8 Hz, CH₂NCH₂), 2,79 (2H, d, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,10 (6H, t, *J* 8 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 0,89 (6H, d, *J* 8 Hz, CH(CH₃)₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 7,24 minutos. LC/MS tr = 8,00 minutos, 630/632 (MH⁺).

Ejemplo 94

N-[6-Butiril-5-[4-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenilsulfanyl]-piridin-2-il]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida (94)

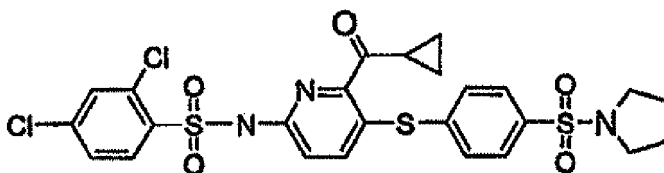


94

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(N-pirrolidilsulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11, empleando cloruro de ⁿpropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,00 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,76 y 7,52 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,61 (1H, br s, NH), 7,46 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,32 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,07 y 7,03 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,24-3,15 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,89 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,78-1,69 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,63 (2H, sexteto, *J* 8 Hz, CH₂CH₃), 0,92 (3H, t, *J* 9 Hz, CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,86 minutos. LC/MS tr = 7,55 minutos, 614/616 (MH⁺).

Ejemplo 95

2,4-Dicloro-N-[6-ciclopropanocarbonil-5-[4-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenilsulfanyl]-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (95)



95

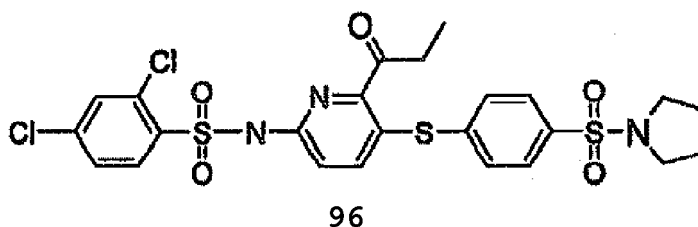
Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(N-pirrolidilsulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 7,99 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,77 y 7,52 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz,

ES 2 343 640 T3

CHs Ar del anillo C), 7,62 (1H, br s, NH), 7,45 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,29 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,06 y 7,03 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,24-3,15 (4H, m, CH₂NCH₂), 3,15-3,03 (1H, m, COCH), 1,77-1,69 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,21-1,14 y 1,04-0,95 (2 x 2H, 2 x m, CH₂CH₂ del ciclopropilo). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,60 minutos. LC/MS tr = 7,29 minutos, 612/614 (MH⁺).

Ejemplo 96

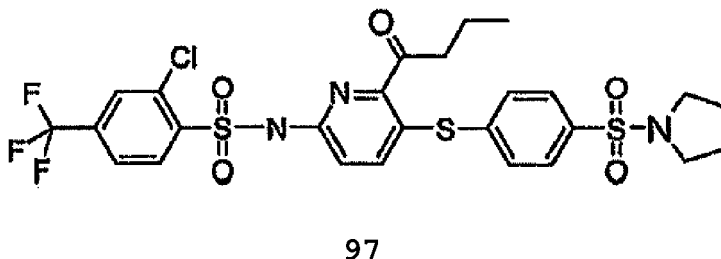
2,4-Dicloro-*N*-{6-propionil-5-[4-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (96)



Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(*N*-pirrolidilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de etilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,01 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,74 y 7,51 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,63 (1H, br s, NH), 7,46 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,31 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,05 y 7,02 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,26-3,15 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,95 (2H, q, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,78-1,70 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,11 (3H, t, *J* 9 Hz, CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,62 minutos. LC/MS tr = 7,27 minutos, 600/602 (MH⁺).

Ejemplo 97

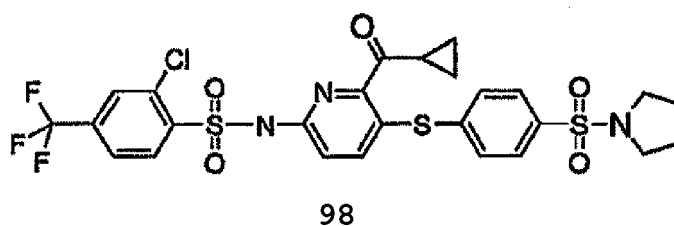
N-{6-Butiril-5-[4-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (97)



Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(*N*-pirrolidilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de ⁿpropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,22 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,78 y 7,52 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,70 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a CF₃ y Cl), 7,60 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,08 y 7,04 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,25-3,16 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,86 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,78-1,68 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,62 (2H, sexteto, *J* 8 Hz, CH₂CH₃), 0,91 (3H, t, *J* 9 Hz, CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,92 minutos. LC/MS tr = 7,52 minutos, 648 (MH⁺).

Ejemplo 98

2-Cloro-*N*-{6-ciclopropanocarbonil-5-[4-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (98)

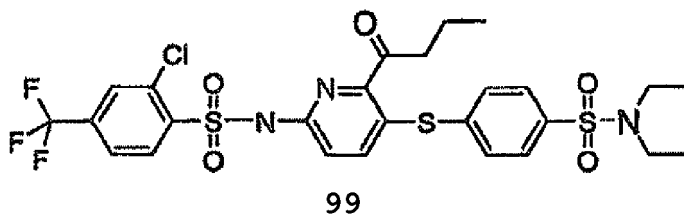


ES 2 343 640 T3

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(N-pirrolidilsulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de ciclopropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,21 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,77 y 7,51 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,68 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a CF₃ y Cl), 7,58 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,08 y 7,05 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,24-3,13 (4H, m, CH₂NCH₂), 3,08-2,98 (1H, m, COCH), 1,78-1,66 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,21-1,13 y 1,03-0,94 (2 x 2H, 2 x m, CH₂CH₂ del ciclopropilo). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,67 minutos. LC/MS tr = 7,29 minutos, 646 (MH⁺).

Ejemplo 99

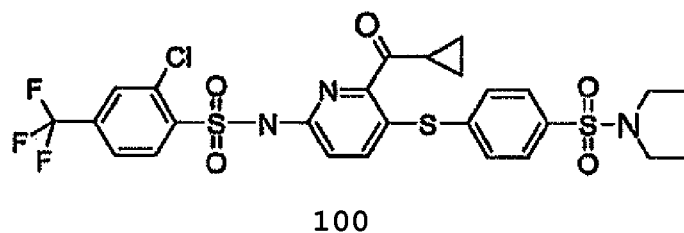
N-[6-Butiril-5-(4-dietilsulfamoil-fenilsulfanil)-piridin-2-il]-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (99)



Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(N,N-dietilaminosulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de ⁿpropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,21 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,74 y 7,48 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,69 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a CF₃ y Cl), 7,60 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,08 y 7,04 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,21 (4H, q, *J* 8 Hz, CH₂NCH₂), 2,84 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,61 (2H, sexteto, *J* 8 Hz, CH₂CH₃), 1,09 (6H, t, *J* 8 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 0,89 (3H, t, *J* 9 Hz, CH₂CH₂CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 7,17 minutos. LC/MS tr = 7,78 minutos, 650 (MH⁺).

Ejemplo 100

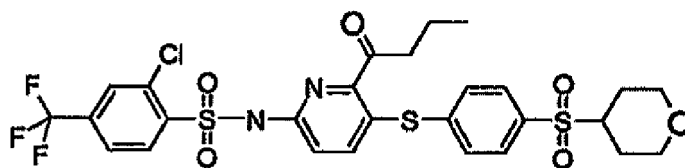
2-Cloro-*N*-[6-ciclopropanocarbonil-5-(4-dietilsulfamoil-fenilsulfanil)-piridin-2-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (100)



Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(N,N-dietilaminosulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,20 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,73 y 7,47 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,70 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a CF₃ y Cl), 7,58 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,09 y 7,04 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,19 (4H, q, *J* 8 Hz, CH₂NCH₂), 3,08-2,97 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,61 (2H, sexteto, *J* 8 Hz, CH₂CH₃), 1,20-1,09 y 1,03-0,95 (2 x 2H, 2 x m, CH₂CH₂ del ciclopropilo), 1,09 (6H, t, *J* 8 Hz, N(CH₂CH₃)₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,94 minutos. LC/MS tr = 7,42 minutos, 648 (MH⁺).

Ejemplo 101

N-{6-Butiril-5-[4-(tetrahidropiran-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (101)

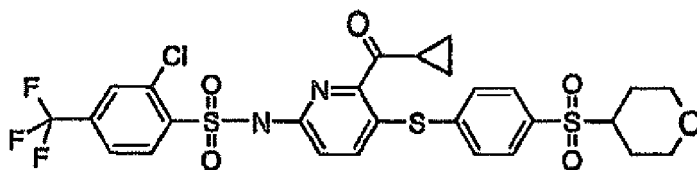


101

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(4-tetrahidropiranilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de ⁿpropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,22 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,78 y 7,53 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,71 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a CF₃ y Cl), 7,61 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,09 (2H, s, CHs del anillo B), 4,05-3,95 y 3,32-3,20 (4H, m, CH₂OCH₂), 3,16-3,02 (1H, m, CHSO₂), 2,84 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,88-1,53 (6H, m, 3 x CH₂), 0,89 (3H, t, *J* 9 Hz, CH₂CH₂CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,47 minutos. LC/MS tr = 7,19 minutos, 663 (MH⁺).

Ejemplo 102

2-Cloro-*N*-{6-ciclopropanocarbonil-5-[4-(tetrahidropiran-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (102)

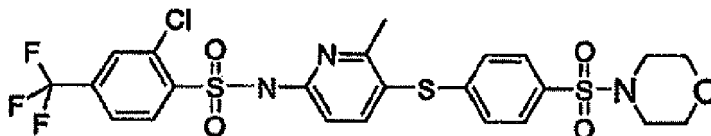


102

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(4-tetrahidropiranilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,22 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,79 y 7,51 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,70 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a CF₃ y Cl), 7,58 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,11 (2H, s, CHs del anillo B), 4,02-3,93 y 3,32-3,21 (4H, m, CH₂OCH₂), 3,18-2,97 (2H, m, CHSO₂ y COCH), 1,88-1,64 (4H, m, 2 x CH₂), 1,20-1,09 y 1,02-0,93 (2 x 2H, 2 x m, CH₂CH₂ del ciclopropilo). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,24 minutos. LC/MS tr = 6,95 minutos, 661 (MH⁺).

Ejemplo 103

2-Cloro-*N*-{6-metil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (103)



103

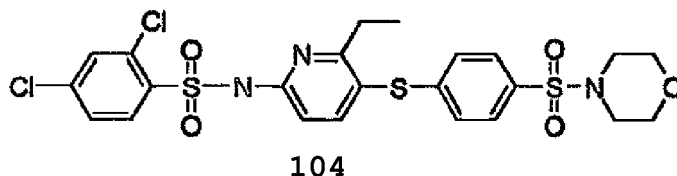
Preparada a partir de 2-amino-5-bromo-6-metilpiridina y 4-(*N*-morfolinilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,24 (1H, d, *J* 10 Hz, CH Ar en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,65 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl y CF₃), 7,61-7,48 (4H, m, CHs Ar), 7,03 (2H, d, *J* 9 Hz, CHs Ar),

ES 2 343 640 T3

6,81 (1H, d, J 11 Hz, $\underline{\text{CH}}$ Ar), 3,66-3,58 (4H, m, $\underline{\text{CH}_2\text{OCH}_2}$), 2,90-2,81 (4H, m, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_2}$), 2,41 (3H, s, $\underline{\text{CH}_3}$). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 5,94 minutos. LC/MS tr = 6,60 minutos, 608 (MH^+).

Ejemplo 104

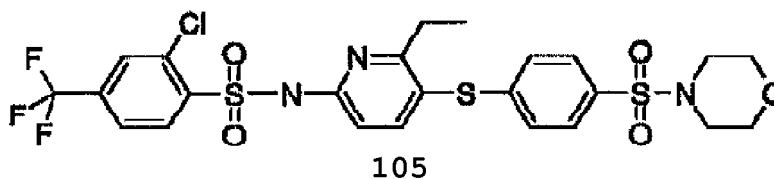
2,4-Dicloro-N-{6-etil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (104)



Preparada a partir de 2-amino-5-bromo-6-etilpiridina y 4-(N-morfolinilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonyl según el paso 2 del Método General 11. ^1H NMR (CDCl_3): 8,00 (1H, d, J 10 Hz, $\underline{\text{CH}}$ del anillo A en posición orto con respecto a SO_2NH), 7,50 y 6,98 (2 x 2H, 2 x d, $\underline{\text{CHs}}$ del anillo C), 7,45 (1H, d, J 10 Hz, $\underline{\text{CH}}$ del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,35 (1H, s, $\underline{\text{CH}}$ del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,26 y 6,74 (2 x 1H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, $\underline{\text{CHs}}$ de piridilo), 3,63-3,56 (4H, m, $\underline{\text{CH}_2\text{OCH}_2}$), 2,88-2,79 (4H, m, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_2}$), 2,72 (3H, q, J 8 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1,09 (3H, t, J 8 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,19 minutos. LC/MS tr = 6,86 minutos, 588/590 (MH^+).

Ejemplo 105

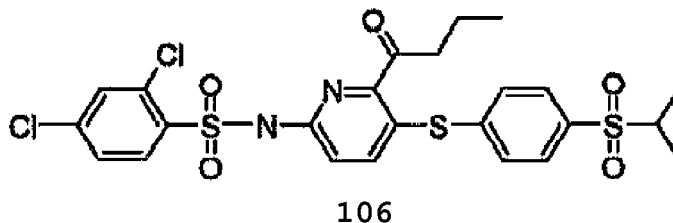
2-Cloro-N-{6-etil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (105)



Preparada a partir de 2-amino-5-bromo-6-etilpiridina y 4-(N-morfolinilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonyl según el paso 2 del Método General 11. ^1H NMR (CDCl_3): 8,41 (1H, d, J 10 Hz, $\underline{\text{CH}}$ del anillo A en posición orto con respecto a SO_2NH), 7,81-7,63 (5H, m, $\underline{\text{CHs}}$ Ar), 7,20 (2H, d, $\underline{\text{CHs}}$ del anillo C), 6,94 (1H, d, J 10 Hz, $\underline{\text{CHs}}$ de piridilo), 3,83-3,77 (4H, m, $\underline{\text{CH}_2\text{OCH}_2}$), 3,09-2,98 (4H, m, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_2}$), 2,93 (3H, q, J 9 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1,31 (3H, t, J 9 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,26 minutos. LC/MS tr = 6,92 minutos, 622 (MH^+).

Ejemplo 106

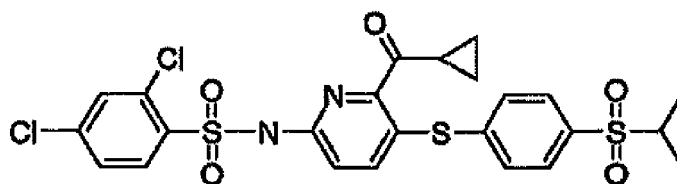
N-{6-Butiril-5-[4-(propan-2-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida (106)



Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-"pentoxi-carbonilpiridina y 4-(iso-propilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonyl según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de "propilmagnesio. ^1H NMR (CDCl_3): 8,03 (1H, d, J 11 Hz, $\underline{\text{CH}}$ del anillo A en posición orto con respecto a SO_2NH), 7,83 y 7,56 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, $\underline{\text{CHs}}$ Ar del anillo C) 7,65 (1H, br s, $\underline{\text{NH}}$), 7,48 (1H, s, $\underline{\text{CH}}$ del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,33 (1H, d, J 11 Hz, $\underline{\text{CH}}$ del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,08 y 7,07 (2 x 1H, 2 x d, 2 x J 11 Hz, $\underline{\text{CHs}}$ del anillo B), 3,22-3,08 (1H, m, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2,91 (2H, t, J 8 Hz, $\underline{\text{COCH}_2}$), 1,65 (2H, sexteto, J 8 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1,31 (6H, d, J 7 Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 0,92 (3H, t, J 9 Hz, $\underline{\text{CH}_3}$). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,60 minutos. LC/MS tr = 7,30 minutos, 587/589 (MH^+).

Ejemplo 107

2,4-Dicloro-N-{6-ciclopropanocarbonil-5-[4-(propan-2-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (107)

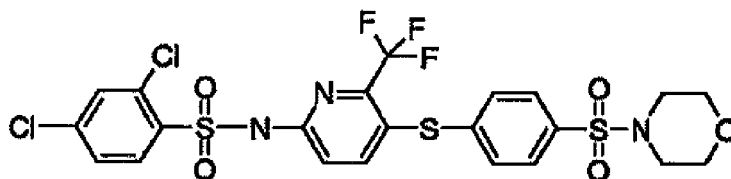


107

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-pentoxi-carbonilpiridina y 4-(iso-propilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,01 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,79 y 7,53 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,43 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,30 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,07 (2H, s, CHs del anillo B), 3,21-3,02 (2H, m, CH(CH₃)₂ y COCH), 1,28 (6H, d, *J* 7 Hz, CH(CH₃)₂), 1,20-1,12 y 1,03-0,97 (2 x 2H, 2 x m, CH₂CH₂ del ciclopropilo). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,38 minutos. LC/MS tr = 6,98 minutos, 585/587 (MH⁺).

Ejemplo 108

2,4-Dicloro-N-{5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-6-trifluorometil-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (108)

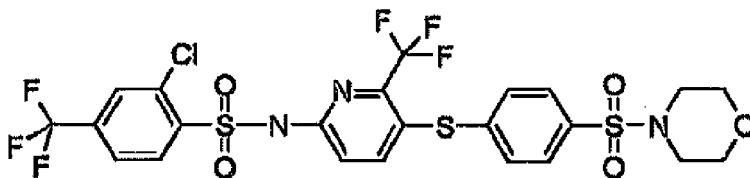


108

Preparada a partir de 2-amino-5-bromo-6-trifluorometilpiridina y 4-(N-morfolinilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,10 (1H, d, *J* 10 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,62 y 7,35 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs de piridilo), 7,56 y 7,18 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs del anillo C), 7,45 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,20 (1H, d, *J* 10 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 3,71-3,63 (4H, m, CH₂OCH₂), 2,93-2,85 (4H, m, CH₂NCH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,39 minutos. LC/MS tr = 7,06 minutos, 628/630 (MH⁺).

Ejemplo 109

2-Cloro-N-{5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-6-trifluorometil-piridin-2-il}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (109)

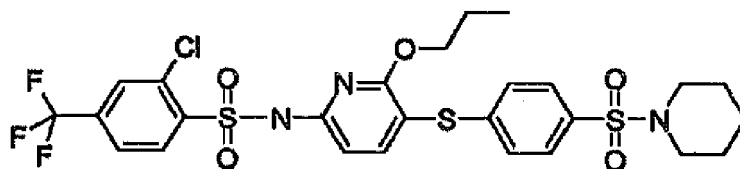


109

Preparada a partir de 2-amino-5-bromo-6-trifluorometilpiridina y 4-(N-morfolinilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,31 (1H, d, *J* 10 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,45 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a CF₃ y Cl), 7,65-7,50 y 7,26-7,15 (4H y 3H, 2 x m, CHs Ar), 3,71-3,61 (4H, m, CH₂OCH₂), 2,95-2,86 (4H, m, CH₂NCH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,53 minutos. LC/MS tr = 7,06 minutos, 662 (MH⁺).

Ejemplo 110

2-Cloro-N-{5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-6-propoxi-piridin-2-il}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (110)

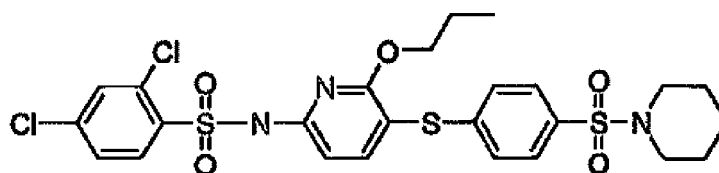


110

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-propoxi-piridina y 4-(N-piperidinilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonyl según el paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,46 (1H, d, *J* 10 Hz, CH Ar en posición orto con respecto a SO₂NH), 8,30 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a CF₃ y Cl), 7,74-7,60 (4H, m, CHs Ar), 7,13 (2H, d, *J* 9 Hz, 2 x CHs del anillo C), 6,46 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo B), 3,83 (2H, t, *J* 8 Hz, OCH₂), 3,04-2,92 (4H, m, CH₂NCH₂), 1,71-1,60 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,41-1,30 y 1,28-1,14 (2 x 2H, 2 x m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ y OCH₂CH₂), 0,89 (3H, t, *J* 8 Hz, CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 7,65 minutos. LC/MS tr = 8,53 minutos, 650 (MH⁺).

Ejemplo 111

2,4-Dicloro-N-{5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-6-propoxi-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (111)

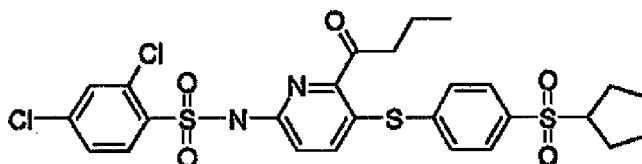


111

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-propoxi-piridina y 4-(N-piperidinilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonyl según el paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,23-8,11 (2H, m, CH Ar en posición orto con respecto a SO₂NH y CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,64-7,50 y 7,41-7,29 (4H y 2H, 2 x m, CHs Ar), 7,04 (2H, d, *J* 9 Hz, 2 x CHs del anillo C), 6,37 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo B), 3,81 (2H, t, *J* 7 Hz, OCH₂), 2,95-2,82 (4H, m, CH₂NCH₂), 1,68-1,50 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,40-1,30 y 1,29-1,14 (2 x 2H, 2 x m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ y OCH₂CH₂), 0,89 (3H, t, *J* 8 Hz, CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 7,50 minutos. LC/MS tr = 8,46 minutos, 616/618 (MH⁺).

Ejemplo 112

N-[6-Butiril-5-(4-(ciclopentanosulfonyl)-fenilsulfanil)-piridin-2-il]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida (112)

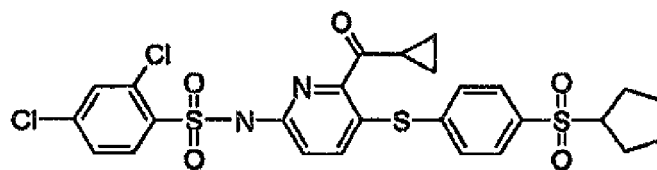


112

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-pentoxi-carbonilpiridina y 4-(ciclopentilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonyl según el paso 2 del Método General 11 y después el Método General 1-C empleando cloruro de propilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,00 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,81 y 7,52 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,70 (1H, br s, NH), 7,47 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,31 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,05 y 7,04 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 3,49-3,36 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2,89 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 2,04-1,50 (10H, m, 5 x CH₂), 0,91 (3H, t, *J* 9 Hz, CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,84 minutos. LC/MS tr = 7,61 minutos, 613/615 (MH⁺).

Ejemplo 113

2,4-Dicloro-N-[5-(4-ciclopentanosulfonil-fenilsulfanil)-6-ciclopropanocarbonil-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (113)

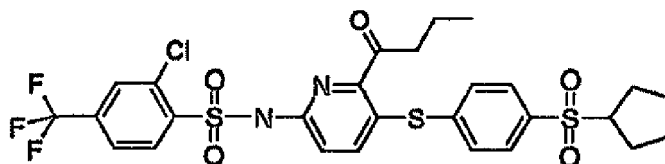


113

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-pentoxi-carbonilpiridina y 4-(ciclopentilsulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ^1H NMR (CDCl_3): 8,01 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO_2NH), 7,82 y 7,53 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,79 (1H, br s, NH), 7,46 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,29 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,05 y 7,04 (2 x 1H, 2 x d, 2 x J 11 Hz, CHs del anillo B), 3,49-3,35 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,10-3,00 (1H, m, COCH), 2,03-1,48 (8H, m, 4 x CH_2), 1,21-1,13 y 1,05-0,97 (2 x 2H, 2 x m, CH_2CH_2 del ciclopropilo). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,57 minutos. LC/MS tr = 7,31 minutos, 611/613 (MH^+).

Ejemplo 114

N-[6-Butiril-5-(4-ciclopentanosulfonil-fenilsulfanil)-piridin-2-il]-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (114)

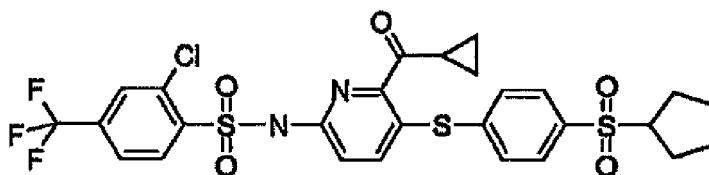


114

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-pentoxi-carbonilpiridina y 4-(ciclopentilsulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de propilmagnesio. ^1H NMR (CDCl_3): 8,21 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO_2NH), 7,84 y 7,51 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,68 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,59 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,04 y 7,03 (2 x 1H, 2 x d, 2 x J 11 Hz, CHs del anillo B), 3,48-3,36 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,82 (2H, t, J 8 Hz, COCH₂), 2,04-1,48 (10H, m, 5 x CH_2), 0,88 (3H, t, J 9 Hz, CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,88 minutos. LC/MS tr = 7,58 minutos, 647 (MH^+).

Ejemplo 115

2-Cloro-N-[5-(4-ciclopentanosulfonil-fenilsulfanil)-6-ciclopropanocarbonil-piridin-2-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (115)



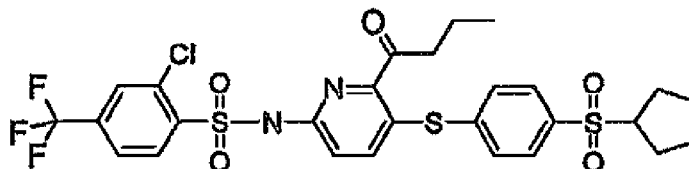
115

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-pentoxi-carbonilpiridina y 4-(ciclopentilsulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ^1H NMR (CDCl_3): 8,22 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO_2NH), 7,82 y 7,52 (2 x 2H, 2 x d, 2

x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,68 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,58 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,06 y 7,05 (2 x 1H, 2 x d, 2 x J 11 Hz, CHs del anillo B), 3,49-3,36 (1H, m, CH(CH₃)₂), 3,02-2,90 (1H, m, COCH), 2,04-1,49 (8H, m, 4 x CH₂), 1,20-1,11 y 1,03-0,94 (2 x 2H, 2 x m, CH₂CH₂ del ciclopropilo). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,65 minutos. LC/MS tr = 7,34 minutos, 645 (MH⁺).

Ejemplo 116

N-[6-Butiril-5-[4-(pentano-3-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (116)

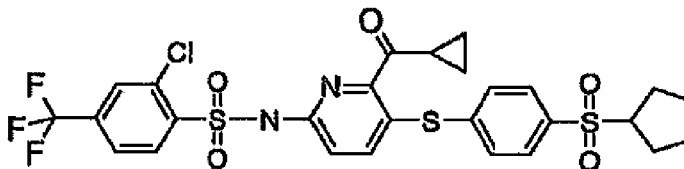


116

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(3-pentilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de ⁿpropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,22 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,80 y 7,51 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,69 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,60 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,05 y 7,04 (2 x 1H, 2 x d, 2 x J 11 Hz, CHs del anillo B), 2,86 (2H, t, J 8 Hz, COCH₂), 2,80-2,71 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1,88-1,50 (6H, m, 3 x CH₂), 0,99-0,84 (9H, m, 3 x CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 7,00 minutos. LC/MS tr = 7,83 minutos, 649 (MH⁺).

Ejemplo 117

2-Cloro-*N*-[6-ciclopropanocarbonil-5-[4-(pentano-3-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (117)

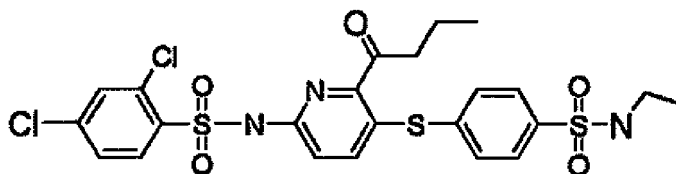


117

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(3-pentilsulfonyl)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,23 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 8,01 (1H, br s, NH), 7,80 y 7,52 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,69 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,57 (1H, d, J 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,06 (2H, s, CHs del anillo B), 3,01-2,92 (1H, m, COCH), 2,81-2,71 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1,88-1,52 (6H, m, 3 x CH₂), 1,20-1,09 (2H, m, 2 x CH del ciclopropilo), 1,00-0,86 (8H, m, 2 x CH₃ y 2 x CH del ciclopropilo). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,80 minutos. LC/MS tr = 7,55 minutos, 647 (MH⁺).

Ejemplo 118

N-[6-Butiril-5-(4-etilsulfamoil-fenilsulfanil)-piridin-2-il]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida (118)



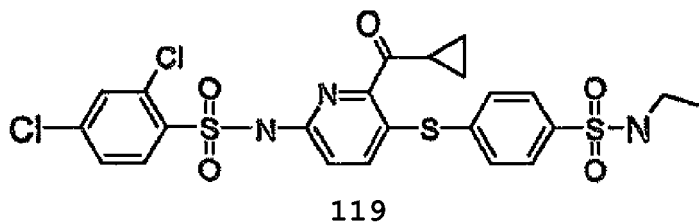
118

ES 2 343 640 T3

Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(N-etilaminosulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de ⁿpropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,00 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,80 y 7,50 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,71 (1H, br s, NHAr), 7,45 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,30 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,05 y 7,04 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 4,43-4,36 (1H, m, NHet), 2,99 (2H, penteto, *J* 8 Hz, NCH₂), 2,87 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,62 (2H, sexteto, *J* 8 Hz, CH₂CH₃), 1,07 y 0,90 (2 x 3H, 2 x t, 2 x *J* 8 Hz, 2 x CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,36 minutos. LC/MS tr = 7,11 minutos, 588/590 (MH⁺).

Ejemplo 119

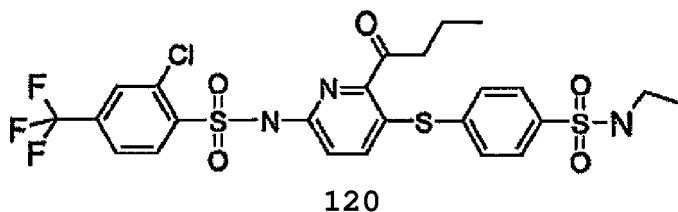
2,4-Dicloro-N-[6-ciclopropanocarbonil-5-(4-etilsulfamoil-fenilsulfanil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (119)



Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(N-etilaminosulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,02 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,88 (1H, br s, NHAr), 7,78 y 7,48 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,43 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,29 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,05 (2H, s, CHs del anillo B), 4,51-4,43 (1H, m, NHet), 3,10-2,92 (3H, m, NCH₂ y COCH), 1,20-0,98 (7H, m, CH₂CH₂ del ciclopropilo y CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,12 minutos. LC/MS tr = 6,85 minutos, 586/588 (MH⁺).

Ejemplo 120

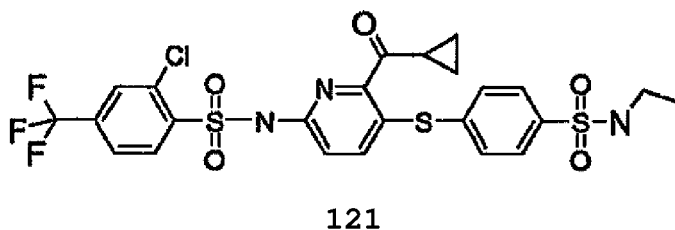
N-[6-Butiril-5-(4-etilsulfamoil-fenilsulfanil)-piridin-2-il]-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (120)



Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-ⁿpentoxi-carbonilpiridina y 4-(N-etilaminosulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando cloruro de ⁿpropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,21 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,80 y 7,49 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,72 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,59 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a Cl), 7,04 y 7,03 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 4,40-4,31 (1H, m, NHet), 2,99 (2H, penteto, *J* 8 Hz, NCH₂), 2,85 (2H, t, *J* 8 Hz, COCH₂), 1,61 (2H, sexteto, *J* 8 Hz, CH₂CH₃), 1,08 y 0,90 (2 x 3H, 2 x t, 2 x *J* 8 Hz, 2 x CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,42 minutos. LC/MS tr = 7,13 minutos, 622 (MH⁺).

Ejemplo 121

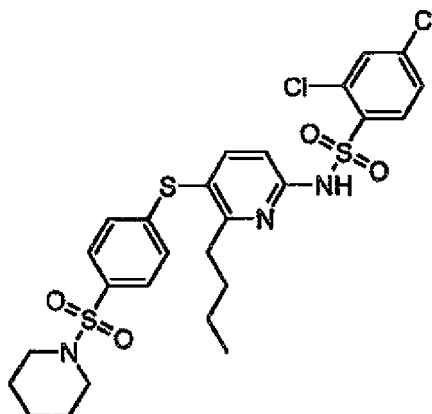
2-Cloro-N-[6-ciclopropanocarbonil-5-(4-etilsulfamoil-fenilsulfanil)-piridin-2-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (121)



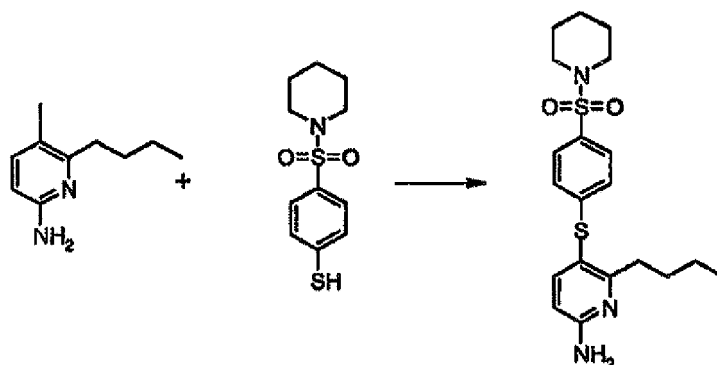
Preparada a partir de 2-amino-5-yodo-6-pentoxi-carbonilpiridina y 4-(N-etilaminosulfonil)tiofenol según el paso 1 del Método General 11, seguido por reacción con cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonilo según el paso 2 del Método General 11 y después el paso 3 del Método General 11 empleando bromuro de ciclopropilmagnesio. ¹H NMR (CDCl₃): 8,21 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto a SO₂NH), 7,79 y 7,49 (2 x 2H, 2 x d, 2 x *J* 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,70 (1H, s, CH del anillo A en posición orto con respecto a 2 x Cl), 7,59 (1H, d, *J* 11 Hz, CH del anillo A en posición orto con respecto Cl), 7,07 y 7,06 (2 x 1H, 2 x d, 2 x *J* 11 Hz, CHs del anillo B), 4,42-4,35 (1H, m, NHEt), 3,05-2,91 (3H, m, NCH₂ y COCH), 1,21-0,92 (7H, m, CH₂CH₂ del ciclopropilo y CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,20 minutos. LC/MS tr = 6,94 minutos, 620 (MH⁺).

Ejemplo 122

N-[6-Butil-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida (122)



Paso 1: 6-Amino-3-yodo-2-metilpiridina



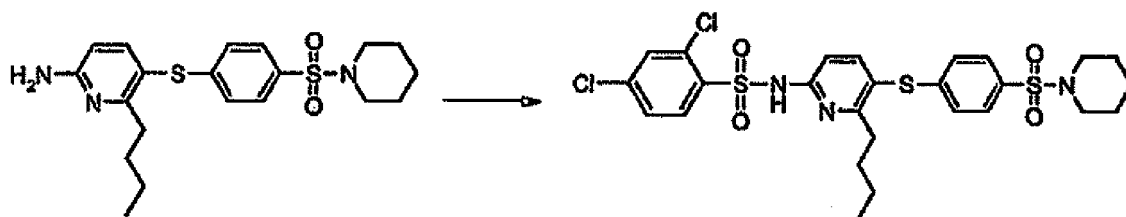
ES 2 343 640 T3

Este compuesto se preparó por yodación de 6-metil-piridin-2-ilamina usando el método descrito por A. Bouillon *et al.* Tetrahedron (2002) 2885-2890. ¹H NMR (CDCl₃): 7,64 (1H, d), 6,06 (1H, d), 4,31 (2H, bs), 2,73 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,49 (2H, m), 0,91 (3H, t).

Paso 2: 6-Butil-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-ilamina

Preparada a partir de 6-amino-3-yodo-2-metil-piridina y 4-(piperidin-1-sulfonil)bencenotiol usando el paso 1 del Método General 11 para dar 6-butil-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-ilamina. ¹H NMR (CDCl₃): 7,49 (3H, m), 7,01 (2H, d), 6,37 (1H, d), 4,85 (2H, bs), 2,90 (4H, m), 2,76 (2H, m), 1,66 (6H, m), 1,2-1,4 (4H, m), 0,83 (3H, t).

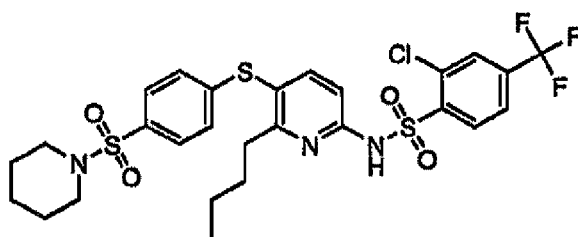
Paso 3: N-{6-Butil-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida



Preparada a partir de 6-butil-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-ilamina y cloruro de 2,4-dicloro-bencenosulfonilo usando el paso 2 del Método General 11 para dar N-{6-butil-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida. ¹H NMR (CDCl₃): 8,10 (1H, d), 7,58 (2H, d), 7,47 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,07 (2H, d), 6,81 (1H, d), 2,97 (4H, m), 2,80 (2H, t), 1,15-1,65 (10H, m), 0,81 (3H, t). LCMS (Luna 2): tr = 8,11 minutos, 612 (M-H)⁺.

Ejemplo 123

N-{6-Butil-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (123)



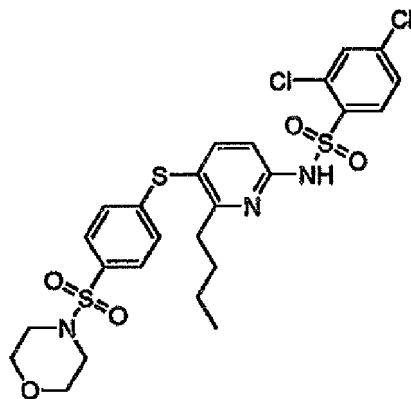
123

Se preparó N-{6-butil-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida a partir de 6-amino-3-yodo-2-metilpiridina y 4-(piperidin-1-sulfonil)bencenotiol usando el paso 1 del Método General 11, y cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilbencenosulfonilo usando el paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,31 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,56 (4H, m), 7,07 (2H, d), 6,79 (1H, d), 2,94 (4H, m), 2,80 (2H, t), 1,20-1,70 (10H, m), 0,83 (3H, t). LCMS (Luna 2): tr = 8,10 minutos, 646 (M-H)⁺.

ES 2 343 640 T3

Ejemplo 124

N-{6-Butil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida (124)

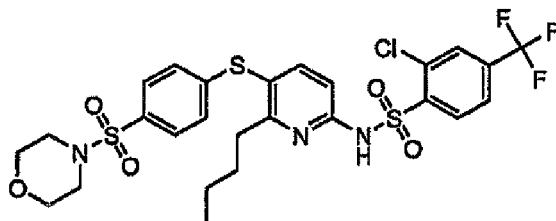


124

Se preparó *N*-{6-butil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida a partir de 6-amino-3-yodo-2-metilpiridina y 4-(morfolin-4-sulfonyl)bencenotiol usando el paso 1 del Método General 11, y cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo usando el paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,10 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,56 (3H, m), 7,33 (1H, s), 7,04 (2H, d), 6,70 (1H, d), 3,68 (4H, m), 2,90 (4H, m), 2,76 (2H, t), 1,52 (2H, m), 1,25 (2H, m), 0,83 (3H, t). LCMS (Luna 2,): tr = 7,43 minutos, 614 (M-H)⁻. HPLC MS8 5,47 minutos.

Ejemplo 125

N-{6-Butil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (125)



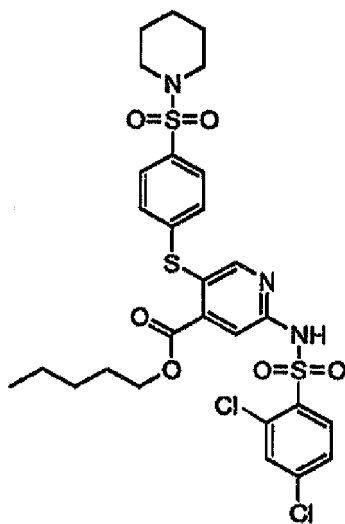
125

Se preparó *N*-{6-butil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2-cloro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida a partir de 6-amino-3-yodo-2-metilpiridina y 4-(morfolin-4-sulfonyl)bencenotiol usando el paso 1 del Método General 11, y cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilbencenosulfonilo usando el paso 2 del Método General 11. ¹H NMR (CDCl₃): 8,30 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,58 (4H, m), 7,09 (2H, d), 6,79 (1H, d), 3,67 (4H, m), 2,88 (4H, m), 2,80 (2H, t), 1,50 (2H, m), 1,24 (2H, m), 0,81 (3H, t). LCMS (Luna 2,): tr = 7,34 minutos, 648 (M-H)⁻. HPLC MS8 5,42 minutos.

Ejemplo 126

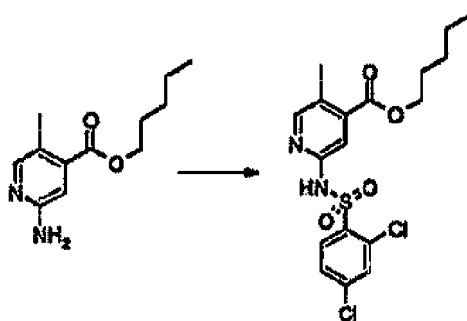
Método 12

5 *Éster pentílico del ácido 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonil-amino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-isonicotínico (126)*



126

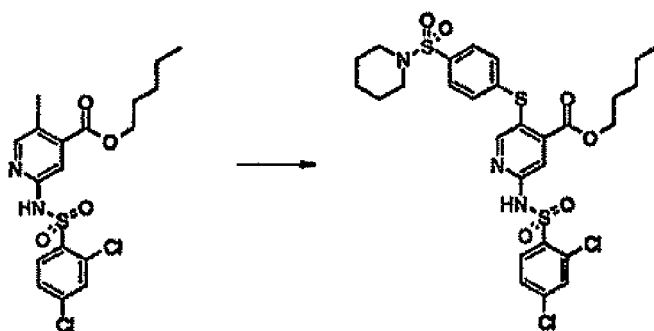
Paso 1: *Éster pentílico del ácido 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5-yodo-isonicotínico*



Una solución de éster pentílico del ácido 2-amino-5-yodo-isonicotínico (1,51 g, 4,52 mmol) y cloruro de sulfonilo (1,17 g, 4,75 mmol) en piridina (0,548 ml, 6,78 mmol) y diclorometano (10 ml) se agitó por la noche bajo nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. La sulfonamida se purificó por cromatografía en columna “flash” usando acetato de etilo 1/4 hexano como eluyente para dar éster pentílico del ácido 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5-yodo-isonicotínico como un sólido amarillo (502 mg, 20%). ¹H NMR (CDCl₃): 10,89 (1H, br s, NH), 8,77 (1H, s, Ar), 8,08 (1H, d, Ar), 7,52 (1H, s, pi), 7,43 (1H, s, pi), 7,32 (1H, d, Ar), 4,28 (2H, t, OCH₂), 1,75 (2H, m, OCH₂CH₂), 1,37 (4H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,91 (3H, t, CH₂CH₃).

ES 2 343 640 T3

Paso 2: Éster pentílico del ácido 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonamino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-isonicotínico

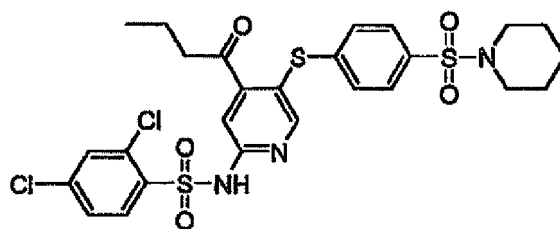


Una solución de (oxidi-2,1-fenilen)bis-(defenilfosfina) (DPEfos) (43 mg, 0,08 mmol) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (O) (18 mg, 0,02 mmol) en N-metilpirrolidona (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos bajo nitrógeno. Se añadieron 4-(piperidin-1-sulfonil)-bencenotiol (121 mg, 0,4 mmol), éster pentílico del ácido 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5-yodo-isonicotínico (218 mg, 0,4 mmol) y *t*-butóxido potásico (90 mg, 0,8 mmol) y la reacción se agitó por la noche a 100°C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en cloroformo. La solución de cloroformo se lavó con salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" usando acetato de etilo 2/3 hexano como eluyente para dar éster pentílico del ácido 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-isonicotínico como una espuma amarilla (15 mg, 6%). ¹H NMR (CDCl₃): 10,82 (1H, s, NH), 8,17 (1H, s, Ar), 8,09 (1H, d, Ar), 7,61 (2H, m, Ar), 7,57 (1H, s, Ar), 7,38 (4H, m, pi y Ar), 4,22 (2H, t, OCH₂), 2,90 (4H, m, 2 x CH₂N pip), 1,66 (2H, m, OCH₂CH₂), 1,54 (4H, m, 2 x CH₂ pip), 1,33 (4H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,19 (2H, m, CH₂ pip), 0,88 (3H, t, CH₂CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 7,82 minutos. LCMS tr = 8,34 minutos, 673 (M+H)⁺.

Ejemplo 127

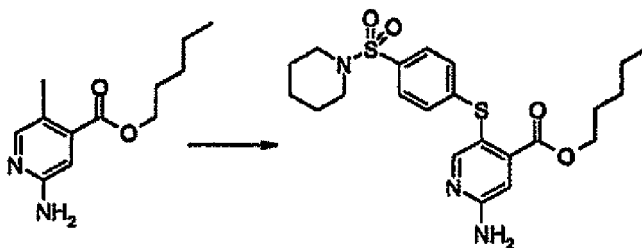
Método alternativo 13

N-[4-Butiril-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-piridin-2-il]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida (127)



127

Paso 1: Éster pentílico del ácido 2-amino-5-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilsulfanil]-isonicotínico

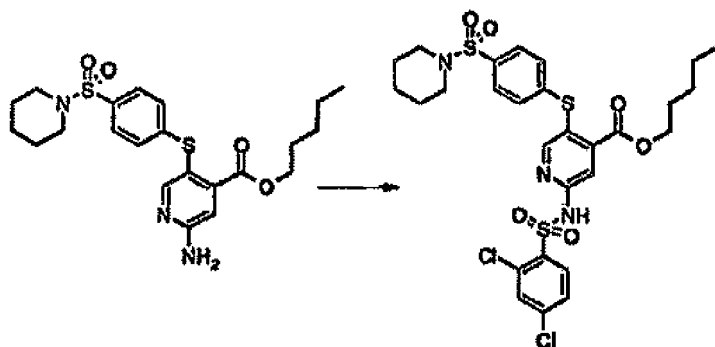


Se añadieron yoduro de cobre (26 mg, 0,14 mmol) y neocuproína (29 mg, 0,14 mmol) a una mezcla agitada de éster pentílico del ácido 2-amino-5-yodo-isonicotínico (450 mg, 1,35 mmol), 4-(piperidin-1-sulfonil)-bencenotiazol (449 mg, 1,49 mmol) y *t*-butóxido sódico (195 mg, 2,025 mmol) en tolueno (10 ml) y la reacción se calentó hasta reflujo durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, los sólidos se separaron por filtración a través de

ES 2 343 640 T3

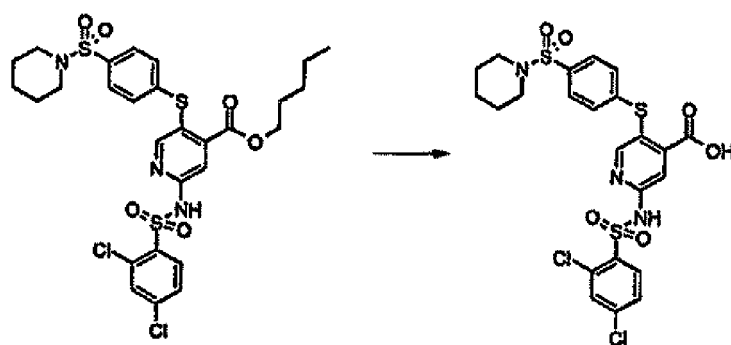
Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida sobre sílice. El residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" usando acetato de etilo 2/3 hexano como eluyente para dar éster pentílico del ácido 2-amino-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-isonicotínico como un sólido naranja (348 mg, 56%). ¹H NMR (CDCl₃): (1H, s, pi), 7,51 (2H, d, Ar), 7,10 (2H, d, Ar), 6,80 (1H, s, pi), 4,92 (2H, br s, NH₂), 4,14 (2H, t, OCH₂), 2,90 (4H, m, 2 x CH₂N pip), 1,53 (6H, m, OCH₂CH₂, 2 x CH₂ pip), 1,46 (2H, m, (4H, m, CH₂ pip), 1,24 (4H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,80 (3H, t, CH₂CH₃).

Paso 2: Éster pentílico del ácido 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-isonicotínico



Una solución del éster pentílico del ácido 2-amino-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-isonicotínico (500 mg, 1,1 mmol), cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (327 mg, 1,33 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (134 mg, 1,1 mmol) en piridina (10 ml) se agitó a 40°C por la noche. La piridina se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" usando acetato de etilo 1/2 hexano como eluyente para dar éster pentílico del ácido 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-isonicotínico como una espuma amarilla (217 mg, 29%).

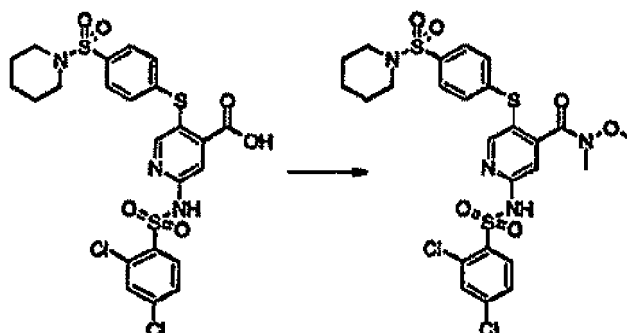
Paso 3: Ácido 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-isonicotínico



Una solución de éster pentílico del ácido 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-isonicotínico (217 mg, 0,32 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (54 mg, 1,3 mmol) en THF (15 ml) y agua (15 ml) se agitó a 30°C por la noche. La reacción se diluyó con agua (25 ml), se acidificó hasta pH 1 con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-isonicotínico como un sólido amarillo (173 mg, 90%). ¹H NMR (CDCl₃): 8,06 (1H, d, Ar), 7,96 (1H, s, Ar), 7,82 (1H, s, pi), 7,67 (3H, m, pi y Ar), 7,39 (3H, m, Ar), 2,94 (4H, m, 2 x CH₂N pip), 1,56 (4H, m, 2 x CH₂ pip), 1,39 (2H, m, CH₂ pip).

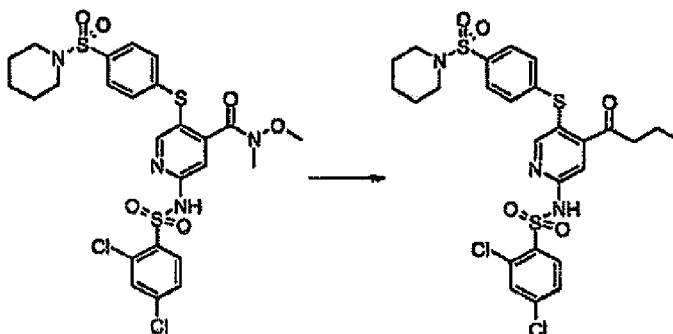
ES 2 343 640 T3

Paso 4: 2-(2,4-Dicloro-bencenosulfonilamino)-N-metoxi-N-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-isonicotinamida



Una solución de ácido 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-isonicotínico (173 mg, 0,29 mmol), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (84 mg, 0,86 mmol), TBTU (276 mg, 0,86 mmol) y DIPEA (0,18 mg, 1 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente por la noche bajo nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se lavó con salmuera (3 x 25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" usando metanol 1/9 cloroformo como eluyente para dar 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-N-metoxi-N-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-isonicotinamida como un aceite amarillo (153 mg, 82%). ¹H NMR (CDCl₃): 8,40 (1H, s, Ar), 8,07 (1H, d, Ar), 7,53 (2H, d, Ar), 7,46 (1H, s, pi), 7,34 (1H, d, Ar), 7,22 (3H, m, pi y Ar), 3,34 (3H, s, CH₃O), 3,24 (3H, s, CH₃N), 2,88 (4H, m, 2 x CH₂N pip), 1,55 (4H, m, 2 x CH₂ pip), 1,33 (2H, m, CH₂ pip).

Paso 5: N-{4-Butiril-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida

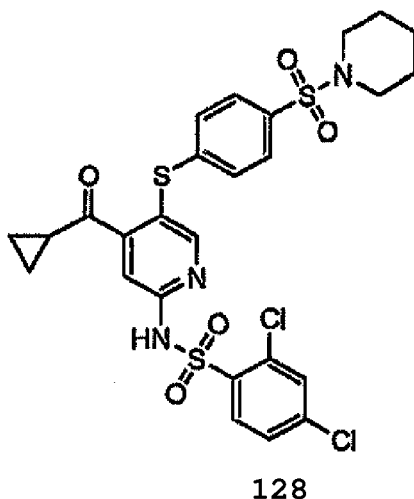


Se agitó 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-N-metoxi-N-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-isonicotinamida (150 mg, 0,233 mmol) en THF (30 ml) bajo nitrógeno, a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de propilmagnesio 2M (1,2 ml, 2,33 mmol) y la reacción se agitó por la noche. La reacción se apagó usando solución de HCl 1N, se repartió entre una mezcla de solución de NaHCO₃ (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" usando acetato de etilo 2/3 hexano como eluyente para dar N-{4-butiril-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida como un sólido blancuzco (10 mg, 6%). ¹H NMR (CDCl₃): 8,21 (1H, s, Ar), 8,06 (1H, d, Ar), 7,60 (2H, d, Ar), 7,47 (1H, s, Ar), 7,38 (1H, d, Ar), 7,26 (3H, m, pi y Ar), 2,89 (4H, m, 2 x CH₂N pip), 2,70 (2H, t, COCH₂), 1,56 (6H, m, 2 x CH₂ pip, COCH₂CH₂), 1,47 (2H, m, CH₂ pip), 0,90 (3H, t, COCH₂CH₂CH₃). HPLC (Luna 2, Gradiente 1): tr = 6,92 minutos. LCMS: tr = 7,61 minutos, 629 (M+H)⁺.

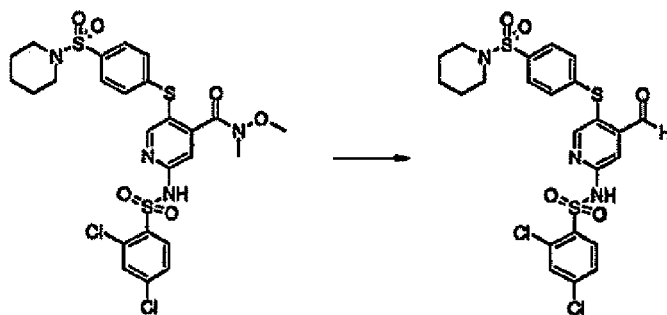
Ejemplo 128

Método alternativo 14

5 2,4-Dicloro-N-{4-ciclopropanocarbonil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (128)



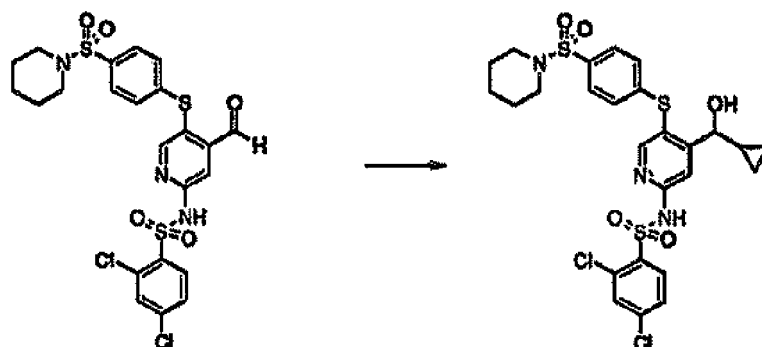
30 Paso 1: 2,4-Dicloro-N-{4-formil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida



Se añadió hidruro de litio y aluminio (216 mg, 5,7 mmol) a una solución agitada de 2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-N-metoxi-N-metil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-isonicotinamida (368 mg, 0,57 mmol) en THF (30 ml) y la reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se añadió cuidadosamente solución de HCl 1N (10 ml) y, después de 10 minutos de agitación, se añadió solución de NaHCO₃ (40 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml), los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" usando acetato de etilo 2/3 hexano como eluyente para dar 2,4-dicloro-N-{4-formil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida como un aceite amarillo (130 mg, 39%). ¹H NMR (CDCl₃): 10,25 (1H, s, COH), 8,53 (1H, s, pi), 8,17 (1H, d, Ar), 7,57 (2H, d, Ar), 7,51 (1H, s, Ar), 7,42 (2H, m, pi y Ar), 7,21 (2H, d, Ar), 2,89 (4H, m, 2 x CH₂N pip), 1,55 (4H, m, 2 x CH₂ pip), 1,34 (2H, m, CH₂ pip).

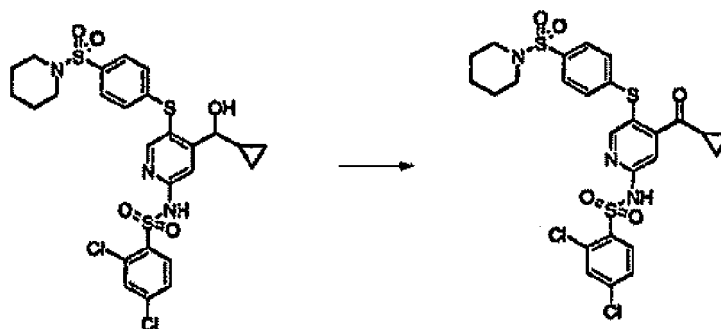
ES 2 343 640 T3

Paso 2: 2,4-Dicloro-N-{4-(ciclopropil-hidroxi-metil)-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida



Se añadió una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M, 1,55 ml, 0,78 mmol) a una solución agitada de 2,4-dicloro-N-{4-formil-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (130 mg, 0,22 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida sobre sílice y el residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" usando acetato de etilo 1/1 hexano como eluyente para dar 2,4-dicloro-N-{4-(ciclopropil-hidroxi-metil)-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida como una espuma verde (74 mg, 54%). ¹H NMR (CDCl₃): 8,40 (1H, s, pi), 8,18 (1H, d, Ar), 7,51 (3H, m, pi y Ar), 7,39 (1H, s, pi), 7,34 (1H, d, Ar), 7,06 (2H, d, Ar), 4,50 (1H, d, CHOH), 2,89 (4H, m, 2 x CH₂N pip), 1,54 (4H, m, 2 x CH₂ pip), 1,34 (2H, m, CH₂ pip), 0,97 (1H, m, CH cprop), 0,39 (4H, m, 2 x CH₂ cprop).

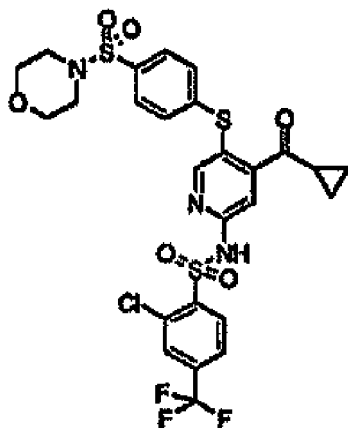
Paso 3: 2,4-Dicloro-N-{4-ciclopropanocarbonil}-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida



Se añadió periodinano de Dess Martin (60 mg, 0,14 mmol) a una solución agitada de 2,4-dicloro-N-{4-(ciclopropil-hidroxi-metil)-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (74 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por la noche bajo nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con solución de NaHCO₃ (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" usando acetato de etilo 2/3 hexano como eluyente para dar 2,4-dicloro-N-{4-ciclopropanocarbonil}-5-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida como un sólido amarillo (38 mg, 51%). ¹H NMR (CDCl₃): 8,32 (1H, s, pi), 8,08 (1H, d, Ar), 7,57 (2H, d, Ar), 7,46 (1H, s, pi), 7,36 (1H, d, Ar), 7,27 (2H, d, Ar), 2,89 (4H, m, 2 x CH₂ pip), 2,17 (1H, m, COCH), 1,54 (4H, m, 2 x CH₂ pip), 1,33 (2H, m, CH₂ pip), 0,82 (4H, m, 2 x CH₂ cprop). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,47 minutos. LCMS tr = 7,24 minutos, 627 (M+H)⁺. Por un método similar, usando los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los siguientes:

Ejemplo 129

2-Cloro-N-{4-ciclopropanocarbonil-5-[4-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridin-2-il}-4-trifluorometil-benceno-sulfonamida (129)



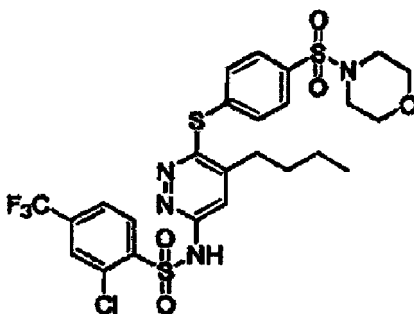
129

HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,00 minutos. LCMS tr = 6,72 minutos, 663 (M+H)⁺.

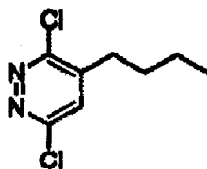
Ejemplo 130

Método 15

Preparación de 3-(2'-cloro-4'-trifluorometil)fenilsulfonil-amino-5-n-butil-6-(4''-N-morfolinsulfonil)feniltio-piridazina (130)

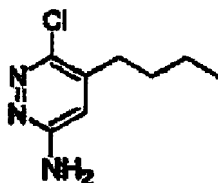


Paso 1: 3,6-dicloro-4-n-butilpiridazina



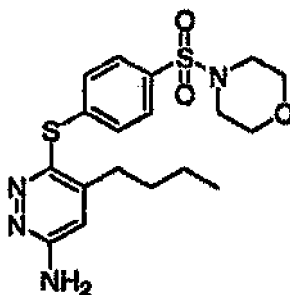
A una suspensión agitada de 3,6-dicloropiridazina (22,5 g, 0,151 mol), nitrato de plata (12,7 mg, 0,074 mol) y ácido valérico (20,0 g, 0,195 mol) en agua (250 ml) se añadió una solución de ácido sulfúrico (49,3 g, 0,50 mol) en agua (250 ml) a 50 grados. Después se añadió una solución de persulfato amónico (93 g, 0,40 mol) en agua (200 ml) en 30 minutos a 60 grados. La mezcla resultante se agitó después a 80 grados durante 40 minutos y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se ajustó hasta pH 8 con hidróxido amónico acuoso al 25% y se extrajo con éter de dietilo (3 x 250 ml). Los extractos de éter combinados se lavaron con agua (200 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" (5% de acetato de etilo/hexano) para dar 3,6-dicloro-4-n-butilpiridazina como un aceite amarillo pálido (14,4 g, 47%). ¹H NMR (CDCl₃): 7,30 (1H, s, 5-H), 2,65 (2H, t, Bu), 1,58 (2H, m, Bu), 1,37 (2H, m, Bu), 0,91 (3H, t, Bu).

Paso 2: 3-Amino-5-n-butil-6-cloropiridazina



Una mezcla de 3,6-dicloro-4-n-butilpiridazina (7,1 g, 34 mmol), etanol (70 ml) e hidróxido amónico acuoso al 25% (70 ml) se calentó hasta 135 grados en un recipiente de reacción resistente a la presión sellado (Parr: alcanzando una presión de 620,46 kPa) durante 24 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (250 ml) y agua (250 ml) y la capa acuosa se reextrajo con diclorometano (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo como una mezcla de isómeros. La purificación por cromatografía “flash” (10-100% de acetato de etilo/hexano) dio 3-amino-5-n-butil-6-cloropiridazina como un sólido blanco (2,3 g, 36%). ¹H NMR (CDCl₃): 6,55 (1H, s, 4-H), 4,98 (2H, bs, NH₂), 2,57 (2H, t, Bu), 1,58 (2H, m, Bu), 1,37 (2H, m, Bu), 0,91 (3H, t, Bu).

Paso 3: 3-Amino-5-n-butil-6-(4'-morfolinsulfonil)feniltio-piridazina



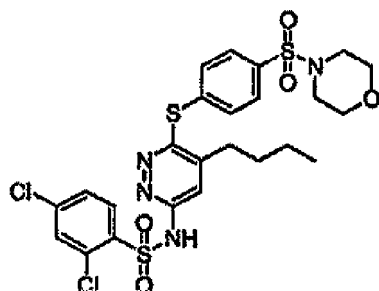
Una mezcla de 3-amino-5-n-butil-6-cloropiridazina (0,5 g, 2,6 mmol), 4-N-morfolinsulfoniltiofenol (0,7 g, 2,7 mmol) y *t*-butoxido potásico (0,3 g, 2,6 mmol) en N-metilpirrolidinona (10 ml) se calentó hasta 150 grados bajo nitrógeno durante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió y se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna “flash” (metanol al 1% / diclorometano) para dar 3-amino-5-n-butil-6-(4'-morfolinsulfonil)feniltiopiridazina como un sólido oleoso (0,45 g, 42%). ¹H NMR (CDCl₃): 7,48 (2H, d, 6-fenilo), 7,28 (2H, d, 6-fenilo), 6,48 (1H, s, 4-H), 4,71 (2H, s, NH₂), 3,60 (4H, t, morfolina), 2,85 (4H, t, morfolina), 2,50 (2H, t, Bu), 1,45 (2H, m, Bu), 1,23 (2H, m, Bu), 0,82 (3H, t, Bu).

Paso 4: 3-(2'-Cloro-4'-trifluorometil)fenilsulfonilamino-5-n-butil-6-(4''-morfolinsulfonil)feniltiopiridazina

Una mezcla de 3-amino-5-n-butil-6-(4'-morfolin-sulfonil)feniltiopiridazina (0,2 g, 0,48 mmol) y cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilbencenosulfonilo (0,15 g, 0,53 mmol) en piridina (2 ml) se agitó por la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1N (50 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1N (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna “flash” (acetato de etilo al 30%/hexano) para dar 3-(2'-cloro-4'-trifluorometil)fenilsulfonilamino-5-n-butil-6-(4''-morfolinsulfonil)feniltiopiridazina (57 mg, 18%). ¹H NMR (CDCl₃): 12,41 (1H, bs, NH₂SO₂), 8,25 (1H, d, 3-fenilo), 7,72 (2H, d, 6-fenilo), 7,60 (4H, m, 3-fenilo, 6-fenilo), 6,91 (1H, s, 4-H), 3,71 (4H, t, morfolina), 3,07 (4H, t, morfolina), 2,58 (2H, t, Bu), 1,65 (2H, m, Bu), 1,42 (2H, m, Bu), 0,91 (3H, t, Bu). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,51 minutos. LC/MS tr = 7,36 minutos, 652 (MH⁺).

Ejemplo 131

3-(2',4'-dicloro)fenilsulfonilamino-5-n-butil-6-(4''-N-morfolinsulfonil)feniltiopiridazina (131)

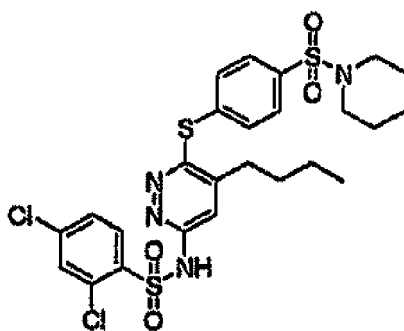


131

Usando los métodos descritos anteriormente y 3-amino-5-n-butil-6-(4'-morfolinsulfonil)feniltiopiridazina y cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo, se preparó el compuesto anterior. ¹H NMR (CDCl₃): 8,09 (1H, d, 3-fenilo), 7,75 (2H, d, 6-fenilo), 7,54 (1H, d, 3-fenilo), 7,30 (1H, dd, 3-fenilo), 3,71 (4H, t, morfolina), 3,04 (4H, t, morfolina), 2,58 (2H, t, Bu), 1,60 (2H, m, Bu), 1,41 (2H, m, Bu), 0,92 (3H, t, Bu). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,36 minutos. LC/MS tr = 7,17 minutos, 619 (MH⁺).

Ejemplo 132

3-(2',4'-dicloro)fenilsulfonilamino-5-n-butil-6-(4''-N-piperidinsulfonil)feniltiopiridazina (132)

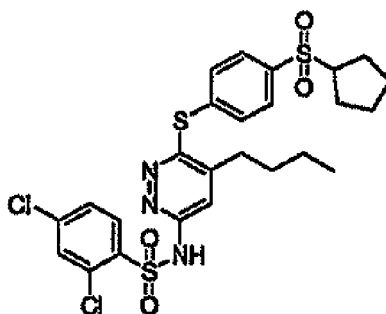


132

Usando los métodos descritos anteriormente con los materiales de partida apropiados, se preparó el compuesto anterior. ¹H NMR (CDCl₃): 12,35 (1H, bs, NHSO₂), 8,05 (1H, d, 3-fenilo), 7,75 (2H, d, 6-fenilo), 7,60 (2H, d, 6-fenilo), 7,41 (1H, d, 3-fenilo), 7,30 (1H, dd, 3-fenilo), 6,88 (1H, s, 4-H), 3,00 (4H, m, piperidina), 2,58 (2H, t, Bu), 1,67 (6H, m, piperidina, Bu), 1,50-1,10 (8H, m, piperidina, Bu), 0,92 (3H, t, Bu). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,70 minutos. LC/MS tr = 7,76 minutos, 617 (MH⁺).

Ejemplo 133

Preparación de 3-(2',4'-dicloro)fenilsulfonilamino-5-n-butil-6-(4''-ciclopentanosulfonil)feniltiopiridazina (133)



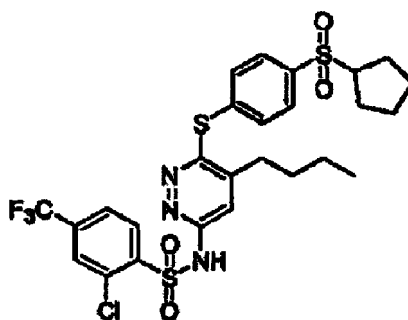
133

ES 2 343 640 T3

Usando los métodos descritos anteriormente con los materiales de partida apropiados, se preparó el compuesto anterior. ¹H NMR (CDCl₃): 12,38 (1H, bs, NHSO₂), 8,07 (1H, d, 3-fenilo), 7,90 (2H, d, 6-fenilo), 7,60 (2H, d, 6-fenilo), 7,43 (1H, d, 3-fenilo), 7,30 (1H, dd, 3-fenilo), 6,88 (1H, s, 4-H), 3,48 (1H, m, ciclopentilo), 2,59 (2H, t, Bu), 2,15-1,30 (12H, m, ciclopentilo, Bu), 0,92 (3H, t, Bu). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,67 minutos. LC/MS tr = 7,47 minutos, 602 (MH⁺).

Ejemplo 134

Preparación de 3-(2'-cloro-4'-trifluorometil)-fenilsulfonilamino-5-n-butil-6-(4''-ciclopentanosulfonil)-feniltiopiridina (134)

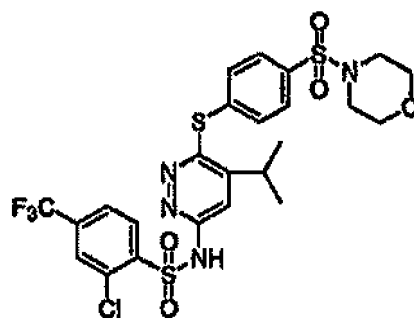


134

Usando los métodos descritos anteriormente con los materiales de partida apropiados, se preparó el compuesto anterior. ¹H NMR (CDCl₃): 12,40 (1H, NHSO₂), 8,27 (1H, d, 3-fenilo), 7,88 (2H, d, 6-fenilo), 7,63 (4H, d, 3-fenilo, 6-fenilo), 6,91 (1H, s, 4-H), 3,48 (1H, m, ciclopentilo), 2,60 (2H, t, Bu), 2,15-1,10 (12H, m, ciclopentilo, Bu), 0,92 (3H, t, Bu). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,80 minutos. LC/MS tr = 7,69 minutos, 636 (MH⁺).

Ejemplo 135

Preparación de 3-(2'-cloro-4'-trifluorometil)-fenilsulfonilamino-5-iso-propil-6-(4''-N-morfolinsulfonil)-feniltiopiridina (135)



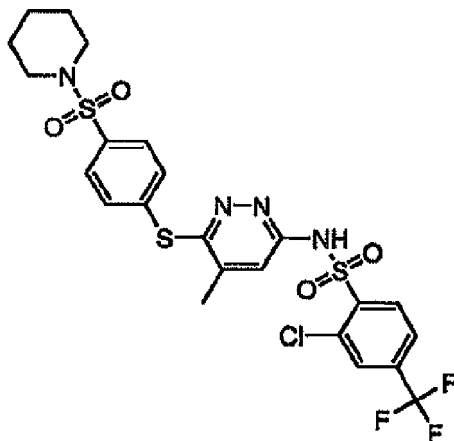
135

Usando los métodos descritos anteriormente con los materiales de partida apropiados, se preparó el compuesto anterior. ¹H NMR (CDCl₃): 8,15 (1H, d, 3-fenilo), 7,65 (2H, d, 6-fenilo), 7,50 (4H, m, 3-fenilo, 6-fenilo), 6,82 (1H, s, 4-H), 3,67 (4H, t, morfolina), 2,92 (4H, t, morfolina), 2,85 (1H, m, iPr), 1,15 (6H, d, iPr). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,23 minutos. LC/MS tr = 6,98 minutos, 638 (MH⁺).

Ejemplo 136

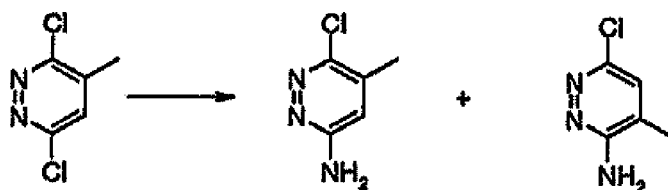
Método alternativo 16

2-Cloro-N-{5-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-il}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (136)



136

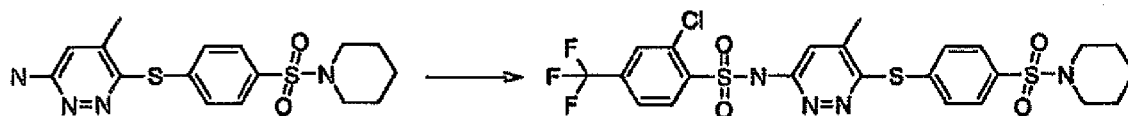
Paso 1: 6-Cloro-5-metil-piridazin-3-ilamina y 6-cloro-4-metil-piridazin-3-ilamina



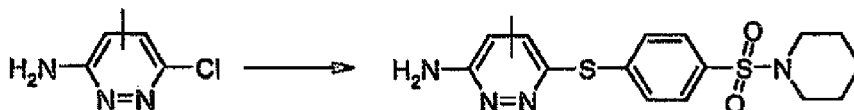
Se mezcló 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (10 g) con hidróxido amónico (62 ml) y se calentó a 135°C en un recipiente sellado a 1,2 MPa durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar y todos los volátiles se separaron *in vacuo*. El material crudo se pre-absorbió sobre sílice usando metanol y se purificó por cromatografía “flash” usando metanol 0-5% en diclorometano. Se aislaron dos fracciones: Fracción 1 3,86 g de una mezcla 1:0,66 de isómero A a isómero B, y Fracción 2, 3,40 g, de una mezcla 1:2,5 de isómero A a isómero B. ¹H NMR (CDCl₃) de la Fracción 1: 7,0 (1H, s), 6,6 (0,66H, s), 4,9 (ancho), 2,25 (3H, s), 2,15 (~2H, s).

¹H NMR (CDCl₃) de la Fracción 2: 7,0 (1H, s), 6,6 (2,5H, s), 4,7 (ancho), 2,25 (8H, s), 2,1 (3H, s).

Paso 2: 2-Cloro-N-5-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-il}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida



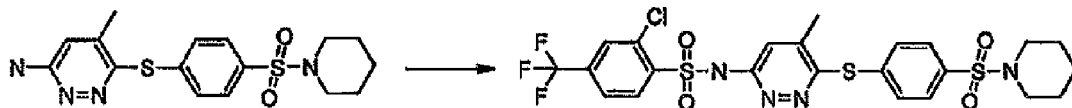
Paso 2a: 4-Metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-ilamina y 5-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-ilamina



6-Cloro-4/5-metil-piridazin-3-ilamina de la fracción 2 anterior (0,5 g, una mezcla de regioisómeros 1:2,5), 4-(piperidin-1-sulfonyl)-bencenotiol (2 g), carbonato potásico (1,1 g) y dimetilformamida (10 ml) se mezclaron y calentaron a 180°C durante 20 horas. Todos los volátiles se separaron *in vacuo* y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La solución orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó hasta sequedad *in vacuo*. La purificación por cromatografía dio 0,53 g de una mezcla que contenía todavía material de partida. La posterior purificación por HPLC preparativa dio una mezcla de isómeros, 260 mg, como sal del ácido trifluoroacético (TFA). La reacción de esta sal de TFA mixta con piridina y cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilbencenosulfonilo dio una mezcla de isómeros de 2,2,2-trifluoro-N-{4/5-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-il}-acetamidas que se pueden sepa-

rar por HPLC preparativa. Las aminas libres se recuperaron por hidrólisis con hidróxido sódico acuoso para dar: 5-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-ilamina, 120 mg. ^1H NMR (CDCl_3) 7,55 (2H, d), 7,3 (2H, d), 6,6 (1H, s), 4,75 (2H, ancho), 2,9 (4H, m), 2,2 (3H, s), 1,55 (4H, m), 1,35 (2H, m), y 4-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-ilamina, 20 mg. ^1H NMR (CDCl_3) 7,60 (2H, d), 7,35 (2H, d), 7,1 (1H, s), 5,0 (2H, ancho), 2,95 (4H, m), 2,15 (3H, s), 1,60 (4H, m), 1,40 (2H, m).

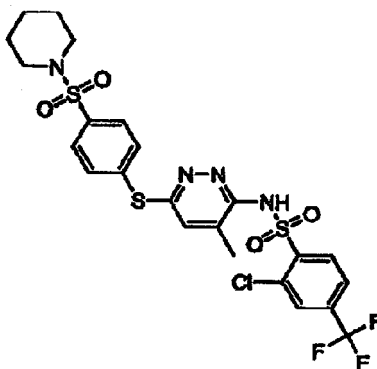
Paso 2b: 2-Cloro-N-5-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida



Se calentaron 5-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-ilamina (110 mg), cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilbencenosulfonilo (160 mg) y piridina (1 ml) a 50°C bajo nitrógeno durante 72 horas. Todos los volátiles se separaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 2-cloro-N-5-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, 20 mg. ^1H NMR (CDCl_3) 8,25 (1H, d), 7,75 (2H, m), 7,6 (3H, m), 6,95 (1H, s), 3,0 (4H, m), 2,3 (3H, s), 1,6 (4H, m), 1,45 (2H, m). LCMS polaridad/tipo de barrido: Barrido Q1 negativo. P. mol 605 (-H), 607 (-H). Tiempo de retención 7,05 minutos. HPLC-MS8. Tiempo de retención 4,99 minutos.

Ejemplo 137

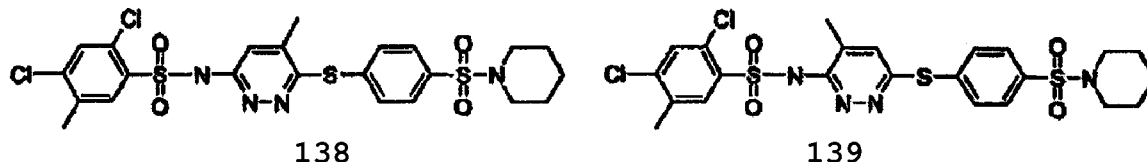
2-Cloro-N-5-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (137)



Se puede preparar a partir de 4-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]piridazin-3-ilamina y cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilbencenosulfonilo. ^1H NMR CDCl_3 : 8,30 (1H, d), 7,75 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,6 (3H, m), 7,05 (1H, s), 3,0 (4H, m), 2,1 (3H, s), 1,6 (4H, m), 1,40 (2H, m). LCMS polaridad/tipo de barrido: Barrido Q1 negativo. P. mol 605 (-H), 607 (-H). Tiempo de retención 7,39 minutos. HPLC MS8. Tiempo de retención 5,36 minutos.

Ejemplo 138

2,4-Dicloro-5-metil-N-5-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-il]-bencenosulfonamida (138) y 2,4-dicloro-5-metil-N-4-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-il]-bencenosulfonamida (139)



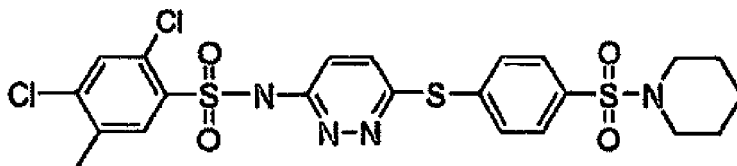
A una mezcla cruda 1:1 de 6-amino-3-cloro-4-metilpiridazina y 6-amino-3-cloro-3-metilpiridazina (100 mg, hasta 0,70 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml), se añadió 4-(N-piperidinilsulfonyl)tiofenol (258 mg, 1,00 mmol) seguido por *tert*-butoxido potásico (112 mg, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se trató después con microondas a 120°C durante 5 minutos usando powerMAXTM, se enfrió, se vertió sobre acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con agua (3 x 25 ml). La porción orgánica se secó después sobre sulfato magnésico y se evaporó. La cromatografía "flash" (SiO_2 , acetato de etilo:ciclohexano 1:1) dio una mezcla de dos tiopiridazinas. Esta mezcla se disolvió en DCM y se añadió piridina (50 ml, 0,63 mmol) seguido por cloruro de 2,4-dicloro-5-metilfenilsulfonilo. La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente, se evaporó y se purificó por cromatografía "flash" (SiO_2 , acetato de etilo:ciclohexano 1:2) para dar dos piridazinas isómeras, 3,5 mg de isómero A seguido por 12 mg de isómero B. Isómero A: ^1H NMR (CDCl_3): 8,00 y 7,39 (2 x 1H, 2 x s, CHs del anillo A), 7,71 y 7,56 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10

ES 2 343 640 T3

Hz, CHs Ar del anillo C), 7,03 (1H, s, CH del anillo B), 3,01-2,92 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,32-2,11 (2 x 3H, 2 x s, 2 x CH₃), 1,65-1,54 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,39-1,28 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,93 minutos. LC/MS tr = 7,70 minutos, 587/589 (MH⁺). Isómero B: ¹H NMR (CDCl₃): 12,38 (1H, br s, NH), 7,99 y 7,38 (2 x 1H, 2 x s, CHs del anillo A), 7,72 y 7,57 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 6,86 (1H, s, CH del anillo B), 3,03-2,92 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,32 y 2,24 (2 x 3H, 2 x s, 2 x CH₃), 1,67-1,55 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,45-1,34 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,52. LC/MS tr = 7,25, 587/589 (MH⁺).

Ejemplo 140

2,4-Dicloro-5-metil-N-[6-[4(piperidin-1-sulfonyl)-fenilsulfanil]-piridazin-3-il]-bencenosulfonamida (140)



140

A una solución de 3-(2,4-dicloro-5-metilfenil-sulfonilamino)-6-cloropiridazina (por reacción de 3-amino-6-cloropiridazina y cloruro de 2,4-dicloro-metilfenil-sulfonilo (100 mg, 0,28 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) se añadió 4-(N-piperidinilsulfonyl)tiófenol (80 mg, 0,31 mmol), *tert*-butoxido potásico (37 mg, 0,33 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (O) (25 mg, 27 μmol) y (oxido-2,1-fenilén)bis-(difenilfosfina) (30 mg, 56 μmol). La mezcla se agitó usando un agitador de vórtice hasta que estuvo homogénea, se selló bajo nitrógeno y se trató con microondas a 120°C durante 5 minutos usando powerMAX™. La mezcla de reacción se añadió después a acetato de etilo (50 ml), se extrajo con bicarbonato sódico (ac. sat., 3 x 25 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón oscuro. La cromatografía "flash" (SiO₂, acetato de etilo:ciclohexano 1:2) dio un sólido amarillo pálido (32 mg, 20%). ¹H NMR (CDCl₃): 7,98 y 7,39 (2 x 1H, 2 x s, CHs del anillo A), 7,73 y 7,5 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 10 Hz, CHs Ar del anillo C), 7,15 y 7,08 (2 x 1H, 2 x d, 2 x J 12 Hz, CHs del anillo B), 2,99-2,92 (4H, m, CH₂NCH₂), 2,32 (3H, s, CH₃), 1,65-1,53 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,43-1,30 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). HPLC (Luna 2, Gradiente 5): tr = 6,38 minutos. LC/MS tr = 7,15 minutos, 573/575 (MH⁺).

Ejemplo 141

Usando métodos similares a los de Lehmann, *et al.*, *ibid.*, los compuestos seleccionados exhibieron los siguientes valores de IC₅₀ en un ensayo de unión de ligando de PPARγ utilizando [³H]-BRL 49653 como radioligando. Los valores de IC₅₀ se definen como la concentración de compuestos de ensayo requerida para reducir en 50% la unión específica de [³H]-BRL 49653 y se representan por (+) < 30 μM; (++) < 10 μM; (+++) < 1 μM.

TABLA 1

Compuesto	Unión a PPARγ Filtración por IC ₅₀	Compuesto	Unión a PPARγ Filtración por IC ₅₀
12	+++	28	+++
13	+++	29	++
14	+++	30	++
15	+++	31	++
16	+++	32	+++
17	++	43	+++
18	+	44	+++
19	+++	45	+++
20	+++	46	+++
21	++	47	+++
22	+++	48	+++
23	++	49	++
24	++	50	++
25	+	51	++
26	+	52	++
27	++	53	++

ES 2 343 640 T3

	Compuesto	Unión a PPAR γ Filtración por IC ₅₀
5	54	+
	55	++
	56	+
10	57	++
	58	++
	59	++
15	60	++
	61	+++
	62	+++
	63	+++
20	64	+++
	65	+++
	66	+++
25	67	+++
	68	+++
	69	+++
	70	+++
30	71	++
	72	+++
	73	+++
35	74	+++
	75	+++
	76	+++
	77	+++
40	78	+++
	79	+++
	80	+++
45	81	+++
	82	+++
	83	+++
	84	+++
50	85	+++
	86	+++
	87	+++
55	88	+++
	89	+++
	94	+++
	95	+++
60	96	+++
	97	+++
	98	+++
65	99	+++
	100	+++

Compuesto	Unión a PPAR γ Filtración por IC ₅₀
101	+++
102	+++
103	+++
104	++
105	++
106	+++
107	+++
108	++
109	++
110	++
111	++
112	+++
113	+++
114	+++
115	+++
116	+++
117	++
118	+++
119	+++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++
124	+++
125	+++
126	+++
128	+++
129	+++
130	+++
131	+++
132	+++
133	+++
134	+++
135	++
136	+++
137	++
138	+++
139	+++
140	+++
141	++
150	++
151	++
152	+++

ES 2 343 640 T3

	Compuesto	Unión a PPAR γ Filtración por IC ₅₀
5	157	++
	176	++
	179	++
10	184	++
	189	++
	200	+++
15	201	+++
	202	+++
	203	+++
	204	+++
20	205	+++
	206	+++
	207	+++
25	208	+++
	209	+++
	210	+++
	211	+++
30	212	+++
	213	+++
	214	+++
35	215	+++
	216	+++
	217	+++
	218	+++
40	219	+++
	220	+++
	221	+++
45	222	+++
	223	+++
	224	+++
	225	+++
50	226	+++
	227	+++
	228	+++
55	229	+++
	230	+++
	231	+++
	232	+++
60	233	+++
	234	+++
	235	+++
65	236	+++
	237	+++

Compuesto	Unión a PPAR γ Filtración por IC ₅₀
238	+++
239	+++
240	+++
241	+++
242	+++
243	+++
244	+++
245	+++
246	+++
247	+++
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	+++
253	+++
254	+++
255	+++
256	+++
257	+++
258	+++
259	+++
260	+++
261	+++
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	+++
267	+++
268	+++
269	+++
270	+++
271	+++
272	+++
273	+++
274	+++
275	+++
276	+++
277	+++
278	+++
279	+++
280	+++

ES 2 343 640 T3

5	Compuesto	Unión a PPAR γ Filtración por IC50
	281	+++
	282	+++
10	283	+++
	284	+++
	285	+++
15	286	+++
	287	+++
	288	+++
20	289	+++
	290	+++
	291	+++
25	292	+++
	293	+++
	294	+++
30	294	++
	295	+++
	296	+++
35	297	+++
	298	+++
	299	+++
40	300	+++
	301	+++
	302	+++
45	303	+++
	304	+++
	305	+++
50	306	+++
	307	+++
	308	+++
55	309	+++
	310	+++
	311	+++
60	312	+++
	313	+++
	314	+++
65	315	+++
	316	+++
	317	+++
	318	+++
	319	+++
	320	+++
	321	+++
	322	+++

Compuesto	Unión a PPAR γ Filtración por IC50
323	+++
324	+++
325	+++
326	+++
327	+++
328	+++
329	+++
330	+++
331	+++
332	+++
333	+++
334	+++
335	+++
336	+++
338	+++
339	+++
340	+++
341	+++
342	+++
343	+++
344	+++
345	+++
346	+++
347	+++
348	+++
349	+++
350	+++
351	+++
352	+++
353	+++
354	+++
355	+++
356	+++
357	+++
358	+++
359	+++
360	+++
361	+++
362	+++
363	+++
364	+++
365	+++
366	+++

ES 2 343 640 T3

	Compuesto	Unión a PPAR γ Filtración por IC ₅₀
5	367	+++
	368	+++
	369	++
10	370	+
	371	++
	372	++
15	373	++
	374	++
	375	++
	376	++
20	377	++
	378	++
	379	++
25	380	++
	381	++
	382	++
	383	++
30	384	++
	385	++
	386	++
35	387	++
	388	++
	389	++
	390	++
40	391	++
	392	++
	393	++
45	395	++
	396	++
	397	++
	398	++
50	399	++
	400	++
	401	++
55	402	++
	403	++
	404	++
	405	++
60	406	++
	407	++
	408	++
65	409	++
	410	++

Compuesto	Unión a PPAR γ Filtración por IC ₅₀
411	++
412	++
413	++
414	+
415	++
416	++
417	++
418	++
419	++
420	++
421	++
422	++
423	++
424	++
425	++
426	++
427	++
428	++
429	++
430	+
431	+
432	+
433	+
434	+
439	+++
440	+++
441	+++
442	+++
443	++
444	++
445	+++
446	++
447	+++
448	+++
449	++
450	+++
451	+++
452	+++
453	+++
454	+++
455	++
456	+++
457	+++

5	Compuesto	Unión a PPAR γ Filtración por IC50	Compuesto	Unión a PPAR γ Filtración por IC50
	458	++	470	+++
	459	+++	471	+++
10	460	++	172	+++
	461	+++	473	+++
	462	+++	474	+++
	463	+++	475	+++
15	464	+++	476	+++
	465	+++	477	+++
	466	+++	478	+++
20	467	+++	479	+++
	468	+++	480	+++
	469	+++		

25 Ejemplo 142

Este ejemplo describe ensayos *in vitro* que se pueden usar para evaluar compuestos de la invención.

Ensayo de transactivación transitoria

30 La actividad de activación de PPAR *in vitro* se puede medir usando el ensayo de transactivación transitoria como el descrito en la patente de Estados Unidos n° 6.869.975, el contenido de la cual se incorpora por referencia en su totalidad. Se pueden cultivar en placa células CV-1 en medio DME enriquecido con suero de ternera (HyClone) al 10%, limpiado con carbón vegetal activado, a una densidad de 24.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos (Costar) 16-24 h antes de la transfección. Aproximadamente 16 ng de plásmido informador de luciferasa, 8 ng de un vector de expresión de β -galactosidasa testigo (pCMV β , Clontech) y 2-8 ng de plásmido de expresión de PPAR se pueden mezclar con ADN soporte (pBluescript, Stratagene) hasta un total de 80 ng por pocillo en un volumen de 10 μ l de medio OptiME (GIBCO BRL). A esta mezcla se puede añadir una segunda mezcla que contiene 10 μ l de medio OptiME y 0,7 μ l de LipoFectamine (GIBCO BRL). Después de la incubación durante 30 minutos, se pueden 35 añadir 80 μ l adicionales de medio OptiME y la solución resultante se puede aplicar después a las células. Después de 16 horas, se puede cambiar el medio a medio DME enriquecido con suero de ternera fetal sin lípidos al 10% (Sigma) y compuesto de ensayo (concentraciones que varían desde 10 μ M hasta 0,1 nM). Después de la incubación durante 24 horas adicionales, las células se pueden lisar y se puede medir tanto la actividad de la luciferasa como de la β -galactosidasa. La actividad de la luciferasa puede ser normalizada para la eficacia de la transfección usando β -galactosidasa derivada del plásmido pCMV β cotransfectado como patrón interno. 45

Plásmidos

50 Los plásmidos informadores DR1_{3x}tk-luc contienen tres copias del elemento de respuesta de PPAR de repetición directa 1 (DR1) de consenso (TATCA AGGTCA A AGGTCA TCTAG) (SEQ ID NO:1) insertados en secuencia arriba del promotor de timidina quinasa de herpes simple mínimo en el plásmido informador de luciferasa de luciérnaga pGL3 (Invitrogen).

55 G5 tk-luc contiene 5 copias del sitio de unión a GAL4 insertado en secuencia arriba del promotor de timidina quinasa de herpes simple mínimo en el plásmido informador de luciferasa de luciérnaga pGL3.

pSG5huPPAR δ y pSG5muPPAR δ contienen las secuencias de nucleótidos para los genes PPAR δ humanos y murinos insertados en el vector de expresión pSG5 (Stratagene).

60 Los plásmidos que contienen secuencias de nucleótidos que codifican los dominios de unión al ligando de PPAR α humano y PPAR γ humano insertados en C terminal al dominio de unión al ADN GAL4 de un vector de clonación de dominio de unión al ADN GAL4 apropiado, se pueden preparar usando técnicas convencionales.

65 Los ensayos de transactivación transitoria de PPAR también se pueden llevar a cabo mediante transfección transitoria en células HEK 293 humanas, como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n° 6.602.901 y la patente de Estados Unidos n° 6.869.967, los contenidos de las cuales se incorporan por referencia en sus totalidades.

Ensayo de unión

Los compuestos se pueden ensayar para determinar su capacidad para unirse a PPAR α , PPAR γ y PPAR δ mediante ensayos de unión *in vitro*, tales como los usados en la patente de Estados Unidos n° 5.902.726, patente de Estados Unidos n° 6.762.171 y patente de Estados Unidos n° 6.869.975, los contenidos de las cuales se incorporan por referencia en sus totalidades. Por ejemplo, se puede usar un Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA, por sus siglas en inglés) para ensayar la capacidad de los compuestos para unirse a PPAR α , PPAR γ o PPAR δ . Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.869.975. Perlas para SPA de silicato de itrio revestidas con polilisina (Amersham) se pueden reconstituir añadiendo 200 ng de perlas a 40 μ l de tampón de ensayo [tampón de fosfato 20 mM, pH 7,1, cloruro sódico 50 mM, EDTA 2 mM, glicerina al 10% (v/v), y 3-[(3-colamidopropil)-dimetilamonio]-1-propanosulfonato (CHAPS)]. A la suspensión de las perlas se pueden añadir 80-280 ng de proteína GST-PPAR y la mezcla se incuba durante 2 h a 4°C. Los 40 μ l de suspensión de perlas se pueden añadir a 10 μ l de solución del compuesto de ensayo (las concentraciones varían desde 10 μ M hasta 0,1 nM). A continuación de la incubación durante 1 h a temperatura ambiente, se pueden añadir 50 μ l de una solución de radioligando 20-40 nM en tampón de ensayo. Después de la incubación durante 1 h adicional a temperatura ambiente, la mezcla de ensayo se puede cuantificar usando un Topcount (Packard).

Radioligandos

Para los ensayos de unión a PPAR δ y PPAR α se puede usar ácido 2-(4-(3-(1-((2-cloro-6-fluorofenil)etil)-3-(2,3-diclorofenil)ureido)propenil)fenoxi)-2-metil-propiónico radiomarcado (Brown *et al.* (1997) *Chem. Biol.* 12:909-918). Para el ensayo de unión a PPAR γ se puede usar 5-{4-[2-(metil-piridin-2-il-amino)-etoxi]-bencil}-tiazolidin-2,4-diona (descrita en la patente de Estados Unidos n° 5.902.726).

Proteínas

Para GST-PPAR α y GST-PPAR γ , ADNc que codifican los aminoácidos 167-468 de PPAR α y aminoácidos 175 a 475 de PPAR γ , respectivamente, se pueden insertar en el vector de expresión bacteriano pGEX 2T (Pharmacia). Para GST-PPAR δ , se puede insertar ADNc que codifica los aminoácidos 138-440 en el vector de expresión bacteriano pGEX 6P-1 (Pharmacia). La proteína del dominio de unión del ligando a GST-PPAR se puede expresar en células BL21 (DE3) (Stratagene).

Ensayo de inhibición de iNOS

Los compuestos se pueden ensayar para determinar su capacidad para inhibir la actividad y/o expresión de iNOS usando lipopolisacárido (LPS) para inducir la expresión de iNOS en la línea de células macrófagos de ratón J774. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n° 6.869.975, la Publicación Internacional n° WO 02/28434, expedida a Buchan *et al.*, los contenidos de las cuales se incorporan por referencia en sus totalidades.

Medida de la actividad de iNOS

La actividad de iNOS inducida por LPS se puede medir usando las siguientes condiciones de ensayo: se siembran células J774 a una densidad de 35.000-50.000 miles de células por pocillo, en una placa de 96 pocillos, negra, de fondo claro, 24 h antes del uso. El cultivo de las células y las diluciones del medicamento se llevan a cabo en medio completo, que consiste en DMEM (modificación de Dulbecco del medio de Eagle) que contiene suero de ternera fetal (10%), glutamina (2 mM), penicilina (100 u/ml) y estreptomycin (100 μ g/ml). Las células J774 se pretratan con activadores de PPAR δ o vehículo, durante las 6 h previas a, y durante las 24 h subsiguientes a, la adición de LPS. Veinticuatro horas después de la adición de LPS, se mide la actividad de iNOS usando el método siguiente: Se separan el medio de cultivo de células/las diluciones del fármaco y las células se lavan con D-PBS (modificación de Dulbecco de la solución salina tamponada con fosfato). Después, se separa el D-PBS y se sustituye por D-PBS que contiene DAF-2 (4,5-diaminofluoresceína; 5 μ M) y L-arginina (500 μ M). Después de la incubación a 37°C durante 3 h, se mide la fluorescencia de cada pocillo a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm. Después, se puede calcular la capacidad del LPS para inducir actividad de iNOS, en presencia y ausencia de un activador de PPAR δ o PPAR γ .

Medida de la inhibición de mARN de iNOS

Se puede medir la expresión de mARN de iNOS inducida por LPS usando las siguientes condiciones de ensayo: Se pueden depositar en placa células J774 en placas de 6 pocillos (10⁶ células/pocillo), 24 horas antes del uso. Las células se pueden pretratar con medio de control de activador de PPAR δ o PPAR γ durante 6 h, antes de la adición de LPS, que puede ser co-incubado con el activador/control de PPAR δ o PPAR γ durante 24 h más. Al final de este período de incubación, se puede separar el medio de cultivo aspirando y las células se lavan con D-PBS. A continuación de la separación del D-PBS, se puede aislar el ARN celular total de cada muestra usando un kit de aislamiento de ARN comercialmente disponible. La síntesis de la primera cadena de ADNc se puede llevar a cabo según las instrucciones suministradas con el sistema de transcripción inversa (TI) AMV. Una parte alícuota (100 ng) del ARN se puede añadir a una mezcla que contiene (concentraciones finales) MgCl₂ (5 mM), Tris-HCl (10 mM; pH 8,8), KCl (50 mM), Triton X-100 (0,1%), dNTP (1 mM), rRNasin (1 U/ μ l), transcriptasa inversa AMV (0,75 U/ μ l), oligo(dT)₁₅ (25 ng/ μ l). La mezcla resultante se puede incubar en un aparato de ciclo térmico a 42°C durante 30 minutos, seguido por 95°C durante 15 minutos y, finalmente, 4°C hasta que sea transferido a un congelador (-20°C) para almacenamiento.

Para uso en PCR, se pueden usar conjuntos de cebador de sentido iNOS de ratón, antisentido iNOS de ratón, sentido GAPDH de ratón y antisentido GAPDH de ratón, tales como los usados en la Publicación Internacional n° WO 02/28434 expedida a Buchan *et al.* La PCR se puede emprender en un volumen de reacción de 50 μ l que contiene 5 μ l de la reacción RT, cebadores de sentido y antisentido para iNOS/GAPDH (0,4 pmol/ μ l), dNTPs (160 mM), KCl (50 mM), Tris-HCl (10 mM, pH 9,0), Triton X-100 (0,1%), MgCl₂ (2 mM) y Taq ADN polimerasa (0,04 U/ μ l) (concentraciones finales). La PCR se puede llevar a cabo en un aparato de ciclo térmico usando las siguientes condiciones: 95°C durante 60 s, seguido por 28 ciclos de 94°C durante 30 s, 55°C durante 60 s, 72°C durante 90 s. A continuación de una etapa de extensión final de 72°C durante 5 minutos, las muestras se pueden mantener a 4°C hasta que se analicen en un gel de agarosa. El análisis de geles teñidos con SYBR Green, por densitometría, se puede llevar a cabo usando un sistema Storm FluoroImager (Molecular Devices).

Medida de la inhibición de TNF

La actividad de iNOS inducida por LPS y la expresión de TNF se pueden medir usando métodos como los descritos en la patente de Estados Unidos 6.869.975, el contenido de la cual se incorpora por referencia en su totalidad. Se pueden usar las siguientes condiciones de ensayo: se pueden sembrar células J774 a una densidad de 35.000-50.000 miles de células por pocillo en placas de 96 pocillos, negras, de fondo claro. El cultivo de las células y las diluciones de medicamento se pueden llevar a cabo en medio completo, que consiste en DMEM (modificación de Dulbecco del medio de Eagle) que contiene suero de ternera fetal (10%), glutamina (2 mM), penicilina (100 u/ml) y estreptomycin (100 μ g/ml). Las células J774 se pueden pretratar con activadores de PPAR δ o PPAR γ , o vehículo, durante 6 h antes de, y durante 24 h subsiguientes a, la adición de LPS. Veinticuatro horas después de la adición de LPS, se puede medir la actividad de iNOS mediante el siguiente método: Se pueden separar el medio de cultivo de células/diluciones de medicamento para la medida de las concentraciones de TNF, y cuantificar usando un sistema ELISA disponible comercialmente. Las células se pueden lavar con D-PBS. Después, se puede separar el D-PBS y sustituir por D-PBS que contiene DAF-2 (4,5-diaminofluoresceína; 5 μ M) y L-arginina (500 μ M). La actividad de iNOS se puede medir entonces como se describe anteriormente.

Ensayo de diferenciación de adipocitos

Los compuestos de la invención también se pueden ensayar para determinar su efecto sobre el crecimiento y diferenciación celular mediados por PPAR δ o PPAR γ , usando métodos tales como los usados en la patente de Estados Unidos n° 5.902.726, patente de Estados Unidos n° 6.506.781, patente de Estados Unidos 6.646.008 y patente de Estados Unidos n° 6.756.399, los contenidos de las cuales se incorporan por referencia en sus totalidades.

Por ejemplo, el ensayo de diferenciación de adipocitos se puede llevar a cabo como se describe en la patente de Estados Unidos n° 6.506.781, el contenido de la cual se incorpora por referencia en su totalidad. Fibroblastos murinos del clon 8 C3H10T1/2 (American Type Culture Collection) por debajo del paso 22 se pueden mantener en medio de Eagle modificado por Dulbecco (Life Technologies, Inc.) enriquecido con 10% de suero de ternera fetal y 100 unidades/ml de penicilina G y 100 microgramos/ml de estreptomycin. Un día después del paso en placas de microvaloración de 96 pocillos (12.5X103 células/cm²), las células se pueden tratar con rosiglitazona 150 nM más insulina 1 micromolar y ácido 9-cis-retinoico 1 micromolar (Sigma, St. Louis, Mo). Se pueden añadir el vehículo o los compuestos de la invención, que han sido solubilizados hasta 10 mM en DMSO y después diluidos en serie desde 1e-5 M hasta 1e-10 M en medio. Después de 7 días, las células se pueden lisar en Digitonina al 0,01% (Sigma, St. Louis, Mo.) y determinar la actividad lipogénica midiendo los triglicéridos totales usando un kit de Glicerol-Triglicérido (GPO-Trinder) (337-B, Sigma, St. Louis, Mo). La mezcla se puede incubar a 37°C durante 2 h y se lee la absorbancia a 550 nm. El % de inhibición máxima de lipogénesis se puede calcular con relación a las células tratadas con vehículo.

Ejemplo 143

Este ejemplo describe ensayos *in vivo* que se pueden usar para evaluar los compuestos de la invención.

Ensayo de colesterol de las HDL en ratas alimentadas con alto nivel de colesterol

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su efecto en las funciones de PPAR usando modelos animales tales como los usados en la patente de Estados Unidos n° 6.869.975, patente de Estados Unidos n° 6.506.781 y solicitud de Estados Unidos n° 10/783.654, publicada como Publicación de Estados Unidos n° 2004/0209929, los contenidos de las cuales se incorporan por referencia en sus totalidades.

El ensayo de colesterol de las HDL en ratas alimentadas con alto nivel de colesterol se puede llevar a cabo como se describe en la patente de Estados Unidos n° 6.869.975. Ratas Sprague-Dawley macho (PC: 100-120 g) se pueden alimentar con una dieta alta en colesterol (1,25% de colesterol, 0,5% de ácido cólico y 10% de aceite de coco) durante 14 días. Los animales pueden ser dosificados oralmente con los compuestos de ensayo suspendidos hasta solución en metilcelulosa al 0,5% una vez al día durante los 7 días finales. Dosis típicas de los compuestos de ensayo pueden ser 1-30 mg/kg/día.

Después de 7 días de tratamiento, se puede determinar la concentración de colesterol de las HDL en suero a partir de sangre obtenida por sangrados de cola. La determinación de colesterol de las HDL se puede llevar a cabo en un analizador automático Hitachi 7170.

Nivel de glucosa e insulina en suero en ratones

Los compuestos preparados de acuerdo con los anteriores ejemplos se pueden evaluar para determinar su efecto sobre la glucosa en suero e insulina en suero en ratones db/db (C578BL/KsJ-db/db Jcl), como se describe en la solicitud de Estados Unidos n° 10/783.654, publicada como Publicación de Estados Unidos n° 2004/0209929, los contenidos de las cuales se incorporan por referencia en sus totalidades. Los compuestos se pueden disolver en un vehículo que consiste en Tween 80 al 2% en agua destilada y administrarse oralmente. El volumen de dosificación puede ser 10 ml/kg de peso corporal. Todos los aspectos del trabajo incluyendo la experimentación y eliminación de los animales se pueden llevar a cabo de acuerdo general con los Principios Guía Internacionales para la Investigación Biomédica que Implica Animales (Publicación CIOMS n° ISBN 92 90360194, 1985). Para la determinación de la glucosa en suero se pueden utilizar kits Glucose-HA Assay (Wako, Japón) y para la determinación de insulina se pueden utilizar kits ELISA Mouse Insulin Assay (SPI bio, Francia). El control positivo puede ser troglitazona (Helios Pharmaceutical, Louisville, Ky.).

Los animales se pueden dividir en veinte grupos de cuatro animales cada uno. Los animales pueden pesar $52 \pm 0,5$ gramos a la edad de 8-10 semanas.

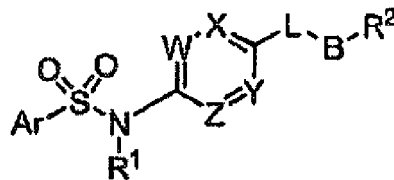
Antes de cualquier tratamiento, se puede tomar de cada animal una muestra de sangre (sangre de pretratamiento). Cuatro grupos de animales, los grupos del vehículo, pueden recibir sólo dosis del vehículo. Cada uno de los grupos del vehículo puede recibir 100, 30, 10 o 1 ml/kg de peso corporal del vehículo oralmente. Una solución que contenga los compuestos de la invención (10 ml/kg de peso corporal en Tween 80/agua) se puede administrar oralmente a los cuatro grupos de control positivos en dosis de 100, 30, 10 y 1 ml/kg de peso corporal, respectivamente. Las soluciones de vehículo, control positivo y compuesto de ensayo de pueden administrar a los grupos inmediatamente, 24 horas y 48 horas después de extraer la sangre de pretratamiento. La sangre se puede extraer (sangre de postratamiento) 1,5 horas después de la administración de la última dosis.

Los niveles de glucosa en suero de las muestras de sangre se pueden determinar enzimáticamente (Mutaratose-GOD) y los niveles de insulina por ELISA (kit de ensayo de insulina en ratones). Se puede calcular la media $\pm$ EEM de cada grupo y se puede obtener el porcentaje de inhibición de glucosa e insulina en suero por comparación entre la sangre de pretratamiento y la sangre de postratamiento. Se puede determinar el porcentaje de reducción de los niveles de glucosa e insulina en suero en la sangre de postratamiento con relación a la sangre de pretratamiento y se puede aplicar un ensayo t de Student no pareado para la comparación entre los grupos de control y solución de ensayo y el grupo del vehículo. Una diferencia significativa se puede considerar a $P < 0,05$.

Todas las publicaciones y solicitudes de patente citadas en esta memoria descriptiva se incorporan aquí por referencia como si cada publicación o solicitud de patente individual fuera específica e individualmente indicada para ser incorporada por referencia. Aunque la invención anteriormente mencionada ha sido descrita con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo para los fines de claridad de comprensión, será fácilmente evidente para aquellos con experiencia normal en la técnica, a la luz de las enseñanzas de esta invención, que se pueden hacer en ella ciertos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



(I)

en la que

Ar es un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo y piridilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R⁸, en los que cada R⁸ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), haloalcoxi de (C₁-C₈), alquenilo de (C₂-C₈), alquinilo de (C₂-C₈), hidroxilo y NR¹²R¹³;

B es arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R⁹, en los que cada R⁹ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈) y NR¹²R¹³;

L es O ó S;

W es independientemente C(R³) o N;

X es independientemente C(R⁴) o N;

Y es independientemente C(R⁵) o N;

Z es independientemente C(R⁶) o N; en el que al menos uno de W, X, Y y Z es N y al menos uno de W, X, Y y Z es distinto de N;

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno o S(O)₂R⁷;

cada R³, R⁴, R⁵ o R⁶ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, NR¹²R¹³, alquilo de (C₁-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), hidroxialquilo de (C₁-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), tioalcoxi de (C₁-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), arilo, heteroarilo, -C(O)R¹¹, -CO₂R¹¹, -C(O)NR¹²R¹³, -C(O)CH₂CN, -X¹Q¹, X²OR¹¹ y X²NR¹²R¹³;

opcionalmente, grupos R³, R⁴, R⁵ o R⁶ adyacentes se pueden combinar para formar un anillo fusionado de 5 o 6 miembros que puede estar saturado o insaturado;

cada X¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilenilo de (C₁-C₂) y C(O);

cada Q¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), arilo, NR¹²R¹³, heterocicloalquilo de (C₃-C₈), X²-C(O)OR¹⁵, X²-C(O)N(R¹⁵)₂ y -X²-NR¹²R¹³;

cada X² es alquilenilo de (C₁-C₈);

cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C₁-C₈), alquenilo de (C₂-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C₁-C₈), heterocicloalquilo de (C₃-C₈) y aril-alquilo de (C₁-C₈);

cada R¹² y R¹³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C₁-C₈), alquenilo de (C₂-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), arilo y aril-alquilo de (C₁-C₈);

ES 2 343 640 T3

opcionalmente, R^{12} y R^{13} se combinan con el nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo y alquilo de (C_1-C_8); y

5 cada R^{15} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de (C_1-C_8), alqueno de (C_2-C_8) y cicloalquilo de (C_3-C_8);

10 en los que heteroalquilo y heterocicloalquilo contienen 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, en los que los átomos de N y S están opcionalmente oxidados y el N está opcionalmente cuaternizado, en la que hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos;

15 en los que arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R^8 , en el que cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_8) y haloalquilo de (C_1-C_8).

25 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W es N; X es $C(R^4)$; Y es $C(R^5)$; y Z es $C(R^6)$.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W es $C(R^3)$; Y es $C(R^5)$; Z es $C(R^6)$; y X es N.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W y X son N; Y es $C(R^5)$; y Z es $C(R^6)$.

30 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W y Z son N y X es $C(R^4)$ e Y es $C(R^5)$.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W es $C(R^4)$ y Z es $C(R^6)$ y X e Y son N.

35 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W e Y son N y X es $C(R^4)$ y Z es $C(R^6)$.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R^3 , R^4 , R^5 o R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $NR^{12}R^{13}$, alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_8), alcoxi de (C_1-C_8), tioalcoxi de (C_1-C_8), heteroalquilo de (C_2-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), CN, $-C(O)R^{11}$, $-CO_2R^{11}$, y $-C(O)NR^{12}R^{13}$.

40 10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L es O.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L es S.

45 12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que B es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 .

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que B es fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 .

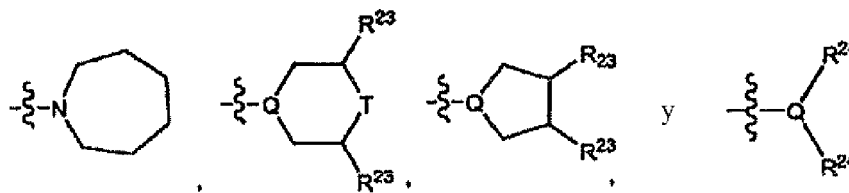
50 14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que B es benzotiazolilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 .

15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es SO_2R^7 .

55 16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8), $NR^{12}R^{13}$ y heterocicloalquilo de (C_3-C_8).

17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y azepinilo.

18. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en



en las que

Q es N o CH;

T es CHR^{16} , NR^{16} , O ó $S(O)_1$;

R^{16} es H, alquilo de (C_1-C_8) ;

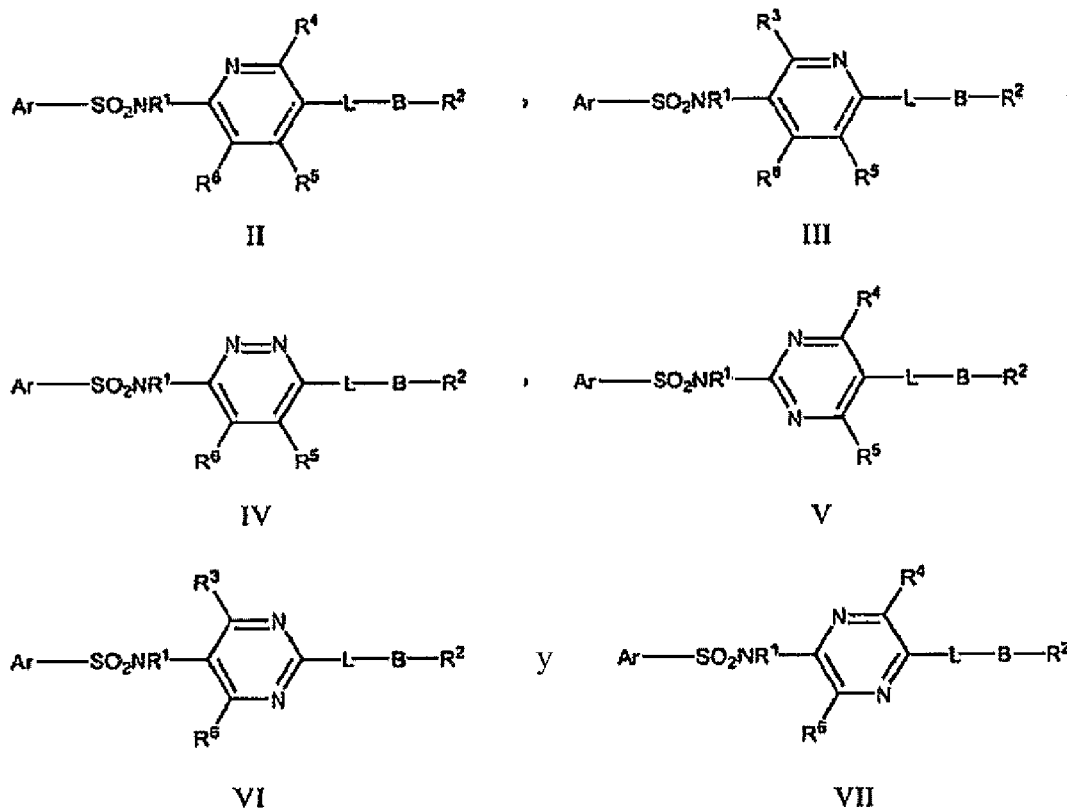
cada R^{23} es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C_1-C_8) ;

cada R^{24} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C_1-C_8) y heteroalquilo; y el subíndice 1 es un número entero desde 0 hasta 2.

19. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R^7 es $X^2-C(O)OR^{15}$ o $X^2-C(O)N(R^{15})_2$; y

cada R^{15} es H o alquilo de (C_1-C_8) .

20. Un compuesto que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en



en las que

Ar es un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo y piridilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R^8 , en los que cada R^8 es un miembro independiente-

ES 2 343 640 T3

mente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), haloalcoxi de (C₁-C₈), alquenilo de (C₂-C₈), alquinilo de (C₂-C₈), hidroxilo y NR¹²R¹³;

B es arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R⁹, en el que cada R⁹ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈) y NR¹²R¹³;

L es O ó S;

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno o S(O)₂R⁷;

cada R³, R⁴, R⁵ o R⁶ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, NR¹²R¹³, alquilo de (C₁-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), hidroxialquilo de (C₁-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), tioalcoxi de (C₁-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), arilo, heteroarilo, -C(O)R¹¹, -CO₂R¹¹, -C(O)NR¹²R¹³, -C(O)CH₂CN, -X¹Q¹, X²OR¹¹ y X²NR¹²R¹³;

opcionalmente, grupos R adyacentes seleccionados de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se pueden combinar para formar un anillo fusionado de 5 o 6 miembros adicional que puede estar saturado o insaturado;

cada X¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilenilo de (C₁-C₂) y C(O);

cada Q¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), arilo, NR¹²R¹³, heterocicloalquilo de (C₃-C₈), X²-C(O)OR¹⁵, X²-C(O)N(R¹⁵)₂ y -X²-NR¹²R¹³;

cada X² es alquilenilo de (C₁-C₈);

cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C₁-C₈), alquenilo de (C₂-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C₁-C₈), heterocicloalquilo de (C₃-C₈) y aril-alquilo de (C₁-C₈);

cada R¹² y R¹³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C₁-C₈), alquenilo de (C₂-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), arilo y aril-alquilo de (C₁-C₈);

opcionalmente, R¹² y R¹³ se combinan con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en los que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo y alquilo de (C₁-C₈); y

cada R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈), alquenilo de (C₂-C₈) y cicloalquilo de (C₃-C₈);

en los que heteroalquilo y heterocicloalquilo contienen 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, en los que los átomos de N y S están opcionalmente oxidados y el N está opcionalmente cuaternizado, en los que hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos;

en los que arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalilino, 5-quinoxalilino, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo.

21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R⁸, en el que cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈) y haloalquilo de (C₁-C₈).

22. El compuesto de la reivindicación 20, en el que cada R³, R⁴, R⁵ o R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NR¹²R¹³, alquilo de (C₁-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), tioalcoxi de (C₁-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), CN, -C(O)R¹¹, -CO₂R¹¹, y -C(O)NR¹²R¹³.

23. El compuesto de la reivindicación 20, en el que L es O.

24. El compuesto de la reivindicación 20, en el que L es S.

25. El compuesto de la reivindicación 20, en el que B se selecciona del grupo que consiste en fenilo y naftilo, opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 .

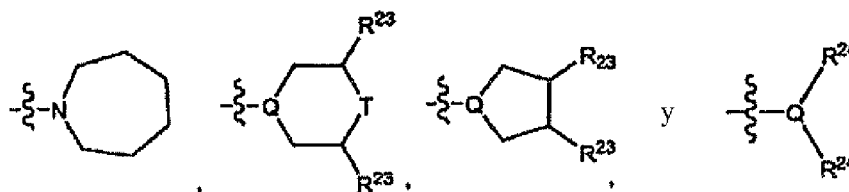
26. El compuesto de la reivindicación 25, en el que B es fenilo, opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 .

27. El compuesto de la reivindicación 20, en el que B es benzotiazolilo, opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R^9 .

28. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R^2 es SO_2R^7 .

29. El compuesto de la reivindicación 28, en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8) , $NR^{12}R^{13}$ y heterocicloalquilo de (C_3-C_8) .

30. El compuesto de la reivindicación 29, en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en



en las que

Q es N o CH;

T es CHR^{16} , NR^{16} , O ó $S(O)_l$;

R^{16} es H, alquilo de (C_1-C_8) ;

cada R^{23} es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C_1-C_8) ;

cada R^{24} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C_1-C_8) y heteroalquilo; y

l es un número entero desde 0 hasta 2.

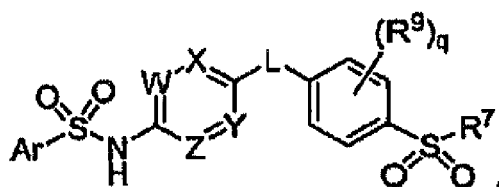
31. El compuesto de la reivindicación 29, en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y azepinilo.

32. El compuesto de la reivindicación 28, en el que

R^7 es $X^2-C(O)OR^{15}$, $X^2-C(O)N(R^{15})_2$; y

cada R^{15} es H o alquilo de (C_1-C_8) .

33. Un compuesto que tiene una fórmula (VIII):



(VIII)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que

Ar es un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo y piridilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R^8 , en los que cada R^8 es un miembro independiente-

ES 2 343 640 T3

mente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), haloalcoxi de (C₁-C₈), alqueno de (C₂-C₈), alquino de (C₂-C₈), hidroxilo y NR¹²R¹³;

L es O ó S;

W es independientemente C(R³) o N;

X es independientemente C(R⁴) o N;

Y es independientemente C(R⁵) o N;

Z es independientemente C(R⁶) o N, en la que al menos uno de W, X, Y y Z es N y al menos uno de W, X, Y y Z es distinto de N;

cada R³, R⁴, R⁵ o R⁶ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, NR¹²R¹³, alquilo de (C₁-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), hidroxialquilo de (C₁-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), tioalcoxi de (C₁-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), heteroarilo, -C(O)R¹¹, -CO₂R¹¹, -C(O)NR¹²R¹³, -C(O)CH₂CN, -X¹Q¹, X²OR¹¹ y X²NR¹²R¹³;

opcionalmente, grupos R adyacentes seleccionados de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se pueden combinar para formar un anillo fusionado de 5 o 6 miembros adicional que puede estar saturado o insaturado;

cada X¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alqueno de (C₁-C₂) y C(O);

cada Q¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), arilo, NR¹²R¹³, heterocicloalquilo de (C₃-C₈), X²-C(O)OR¹⁵, X²-C(O)N(R¹⁵)₂ y -X²-NR¹²R¹³;

cada X² es alqueno de (C₁-C₈);

cada R⁹ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈) y NR¹²R¹³;

cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C₁-C₈), alqueno de (C₂-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C₁-C₈), heterocicloalquilo de (C₃-C₈) y aril-alquilo de (C₁-C₈);

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C₁-C₈), alqueno de (C₂-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), arilo y aril-alquilo de (C₁-C₈);

opcionalmente, R¹² y R¹³ se combinan con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en los que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo y alquilo de (C₁-C₈);

cada R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈), alqueno de (C₂-C₈) y cicloalquilo de (C₃-C₈); y

el subíndice q es un número entero desde 0 hasta 2;

en los que heteroalquilo y heterocicloalquilo contienen 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, en los que los átomos de N y S están opcionalmente oxidados y el N está opcionalmente cuaternizado, en los que hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos;

en los que arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo.

34. El compuesto de la reivindicación 33, en el que Ar es fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R⁸, en el que cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈) y haloalquilo de (C₁-C₈).

35. El compuesto de la reivindicación 33, en el que cada R³, R⁴, R⁵ o R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NR¹²R¹³, alquilo de (C₁-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), alcoxi de

ES 2 343 640 T3

(C₁-C₈), tioalcoxi de (C₁-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), CN, -C(O)R¹¹, -CO₂R¹¹, y -C(O)NR¹²R¹³.

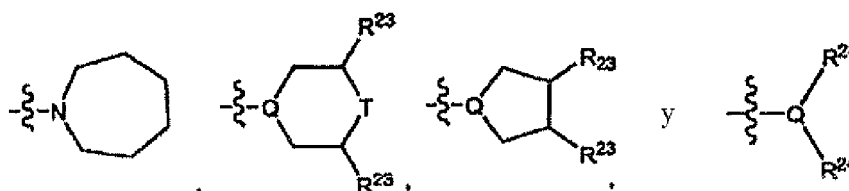
36. El compuesto de la reivindicación 33, en el que L es O.

37. El compuesto de la reivindicación 33, en el que L es S.

38. El compuesto de la reivindicación 33, en el que cada R⁹ es hidrógeno.

39. El compuesto de la reivindicación 33, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₈), NR¹²R¹³ y heterocicloalquilo de (C₃-C₈).

40. El compuesto de la reivindicación 39, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en



en las que

Q es N o CH;

T es CHR¹⁶, NR¹⁶, O ó S(O)_l;

R¹⁶ es H o alquilo de (C₁-C₈);

cada R²³ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C₁-C₈);

cada R²⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈) y heteroalquilo;

el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2.

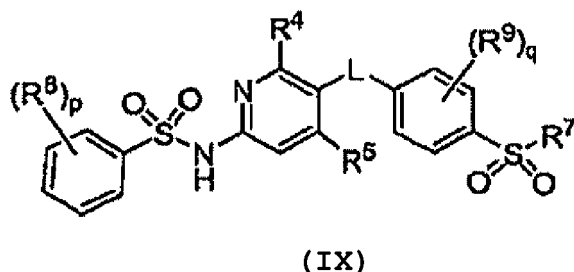
41. El compuesto de la reivindicación 39, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y azepinilo.

42. El compuesto de la reivindicación 33, en el que

R⁷ es X²-C(O)OR¹⁵ o X²-C(O)N(R¹⁵)₂; y

cada R¹⁵ es H o alquilo de (C₁-C₈).

43. Un compuesto que tiene una fórmula (IX):



en la que

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), -CO₂R¹¹, -C(O)NR¹²R¹³, hidroxialquilo de (C₁-C₈) y C(O)R¹¹;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈), C(O)R¹¹ y -CO₂R¹¹;

L es O ó S;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), arilo, $NR^{12}R^{13}$, heterocicloalquilo de (C_3-C_8), $X^2-C(O)OR^{15}$, $X^2-C(O)N(R^{15})_2$ y $-X^2-NR^{12}R^{13}$;

cada X^2 es alquilenos de (C_1-C_8);

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de (C_1-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8);

cada R^9 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_8) y $NR^{12}R^{13}$;

cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8), alqueno de (C_2-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_8), heteroalquilo de (C_2-C_8), arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C_1-C_8), heterocicloalquilo de (C_3-C_8) y aril-alquilo de (C_1-C_8);

cada R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8), alqueno de (C_2-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_8), heteroalquilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_1-C_8), arilo y aril-alquilo de (C_1-C_8);

opcionalmente, R^{12} y R^{13} se combinan con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo y alquilo de (C_1-C_8);

cada R^{15} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C_1-C_8), alqueno de (C_2-C_8) y cicloalquilo de (C_3-C_8);

el subíndice q es un número entero desde 0 hasta 2; y

el subíndice p es un número entero desde 0 hasta 3;

en los que heteroalquilo y heterocicloalquilo contienen 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, en los que los átomos de N y S están opcionalmente oxidados y el N está opcionalmente cuaternizado, en los que hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos;

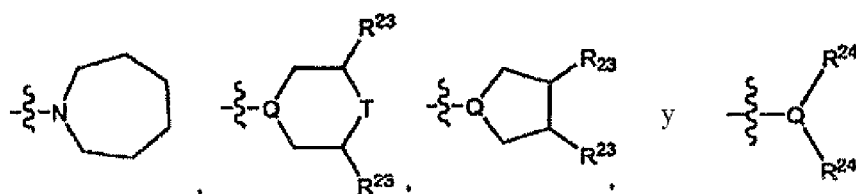
en los que arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo.

44. El compuesto de la reivindicación 43, en el que L es S.

45. El compuesto de la reivindicación 43, en el que cada R^9 es hidrógeno.

46. El compuesto de la reivindicación 43, en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8), $NR^{12}R^{13}$ y heterocicloalquilo de (C_3-C_8).

47. El compuesto de la reivindicación 43, en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en



en las que

Q es N o CH;

T es CHR^{16} , NR^{16} , O ó $S(O)_1$;

R^{16} es H o alquilo de (C_1-C_8) ;

cada R^{23} es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C_1-C_8) ;

cada R^{24} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C_1-C_8) y heteroalquilo; y

el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2.

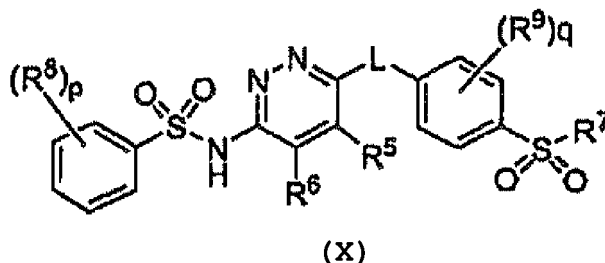
48. El compuesto de la reivindicación 43, en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y azepinilo.

49. El compuesto de la reivindicación 43, en el que

R^7 es $X^2-C(O)OR^{15}$ o $X^2-C(O)N(R^{15})_2$; y

cada R^{15} es H o alquilo de (C_1-C_8) .

50. Un compuesto que tiene una fórmula (X):



en la que

R^5 es H o alquilo de (C_1-C_8) ;

R^6 es H o alquilo de (C_1-C_8) ;

L es O ó S;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8) , $NR^{12}R^{13}$ y heterocicloalquilo de (C_3-C_8) ;

cada R^8 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo de (C_1-C_8) y haloalquilo de (C_1-C_8) ;

cada R^9 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) y $NR^{12}R^{13}$;

cada R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8) , alqueno de (C_2-C_8) , cicloalquilo de (C_3-C_8) , heteroalquilo de (C_2-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) , arilo y aril-alquilo de (C_1-C_8) ;

opcionalmente, R^{12} y R^{13} se combinan con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en los que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo y alquilo de (C_1-C_8) ;

el subíndice q es un número entero desde 0 hasta 2; y

el subíndice p es un número entero desde 0 hasta 3;

en los que heteroalquilo y heterocicloalquilo contienen 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, en los que los átomos de N y S están opcionalmente oxidados y el N está opcionalmente cuaternizado, en los que hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos;

en los que arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo;

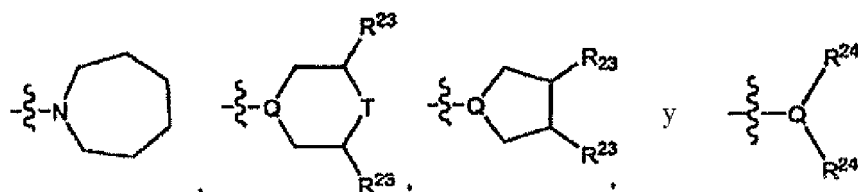
lilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo.

51. El compuesto de la reivindicación 50, en el que L es O.

52. El compuesto de la reivindicación 50, en el que L es S.

53. El compuesto de la reivindicación 50, en el que cada R⁹ es hidrógeno.

54. El compuesto de la reivindicación 50, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en



Q es N o CH;

T es CHR¹⁶, NR¹⁶, O ó S(O)₁;

R¹⁶ es H o alquilo de (C₁-C₈);

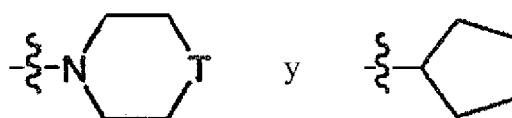
cada R²³ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C₁-C₈);

cada R²⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈) y heteroalquilo; y

el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2.

55. El compuesto de la reivindicación 50, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y azepinilo, o en el que R⁷ es X²-C(O)OR¹⁵ o X²-C(O)N(R¹⁵)₂; y cada R¹⁵ es H o alquilo de (C₁-C₈).

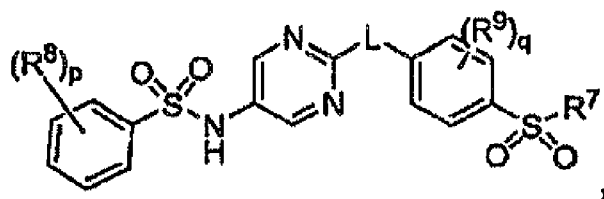
56. El compuesto de la reivindicación 54, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en



en las que

T es O ó CH₂.

57. Un compuesto que tiene la fórmula (XII):



(XII)

en la que L es O y S;

ES 2 343 640 T3

R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8) , $NR^{12}R^{13}$ y heterocicloalquilo de (C_3-C_8) ;

cada R^8 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo de (C_1-C_8) y haloalquilo de (C_1-C_8) ;

cada R^9 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) y $NR^{12}R^{13}$;

cada R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8) , alqueno de (C_2-C_8) , cicloalquilo de (C_3-C_8) , heteroalquilo de (C_2-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) , arilo y aril-alquilo de (C_1-C_8) ;

opcionalmente, R^{12} y R^{13} se combinan con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo y alquilo de (C_1-C_8) ;

el subíndice q es un número entero desde 0 hasta 2; y

el subíndice p es un número entero desde 0 hasta 3;

en los que heteroalquilo y heterocicloalquilo contienen 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, en los que los átomos de N y S están opcionalmente oxidados y el N está opcionalmente cuaternizado, en los que hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos;

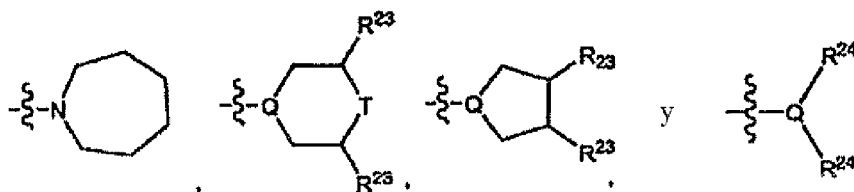
en los que arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo.

58. El compuesto de la reivindicación 57, en el que L es O.

59. El compuesto de la reivindicación 57, en el que L es S.

60. El compuesto de la reivindicación 57, en el que cada R^9 es hidrógeno.

61. El compuesto de la reivindicación 57, en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en



Q es N o CH;

T es CHR^{16} , NR^{16} , O, ó $S(O)_1$;

R^{16} es H o alquilo de (C_1-C_8) ;

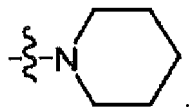
cada R^{23} es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C_1-C_8) ;

cada R^{24} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C_1-C_8) y heteroalquilo; y

el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2.

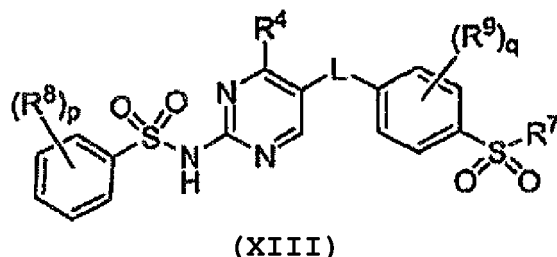
62. El compuesto de la reivindicación 57, en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y azepinilo.

63. El compuesto de la reivindicación 61, en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en



64. El compuesto de la reivindicación 57, en el que R^7 es $X^2-C(O)OR^{15}$ o $X^2-C(O)N(R^{15})_2$; y cada R^{15} es H o alquilo de (C_1-C_8) .

65. Un compuesto que tiene la fórmula (XIII):



L es O ó S;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C_1-C_8) , haloalquilo de (C_1-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) , $-CO_2R^{11}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, hidroxialquilo de (C_1-C_8) y $C(O)R^{11}$;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8) , $NR^{12}R^{13}$ y heterocicloalquilo de (C_3-C_8) ,

R^8 es halógeno;

cada R^9 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) y $NR^{12}R^{13}$;

cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8) , alqueno de (C_2-C_8) , cicloalquilo de (C_3-C_8) , heteroalquilo de (C_2-C_8) , arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C_1-C_8) , heterocicloalquilo de (C_3-C_8) y aril-alquilo de (C_1-C_8) ;

cada R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8) , alqueno de (C_2-C_8) , cicloalquilo de (C_3-C_8) , heteroalquilo de (C_2-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) , arilo y aril-alquilo de (C_1-C_8) ;

opcionalmente, R^{12} y R^{13} se combinan con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo y alquilo de (C_1-C_8) ;

el subíndice q es un número entero desde 0 hasta 2; y

el subíndice p es un número entero desde 0 hasta 3;

en los que heteroalquilo y heterocicloalquilo contienen 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, en los que los átomos de N y S están opcionalmente oxidados y el N está opcionalmente cuaternizado, en los que hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos;

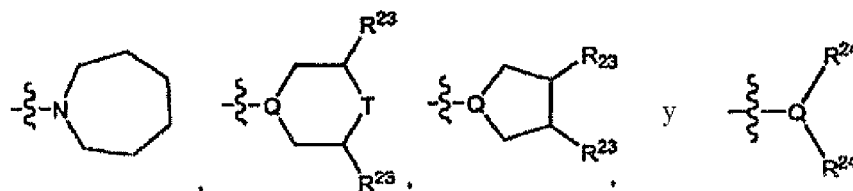
en los que arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo.

66. El compuesto de la reivindicación 65, en el que L es O.

67. El compuesto de la reivindicación 65, en el que L es S.

68. El compuesto de la reivindicación 65, en el que cada R⁹ es hidrógeno.

69. El compuesto de la reivindicación 65, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:



Q es N o CH;

T es CHR¹⁶, NR¹⁶, O, ó S(O)₁;

R¹⁶ es H o alquilo de (C₁-C₈);

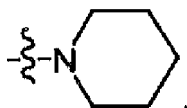
cada R²³ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C₁-C₈);

cada R²⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈) y heteroalquilo; y

el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2.

70. El compuesto de la reivindicación 65, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y azepinilo.

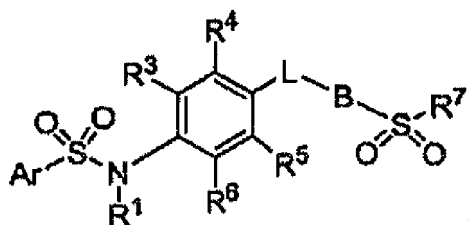
71. El compuesto de la reivindicación 69, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en



72. El compuesto de la reivindicación 65, en el que R⁷ es X²-C(O)OR¹⁵ o X²-C(O)N(R¹⁵)₂; y

cada R¹⁵ es H o alquilo de (C₁-C₈).

73. Un compuesto que tiene la fórmula (XIV):



(XIV)

en la que Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo y piridilo opcionalmente sustituidos con desde uno hasta cuatro sustituyentes R⁸, en el que cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo de (C₁-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), haloalcoxi de (C₁-C₈), alqueno de (C₂-C₈) y alquinilo de (C₂-C₈);

ES 2 343 640 T3

B es arilo o heteroarilo; opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R⁹ seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈) y NR¹²R¹³;

L es O ó S;

R¹ es hidrógeno;

cada R³, R⁴, R⁵ o R⁶ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxí, halógeno, ciano, nitro, NR¹²R¹³, alquilo de (C₁-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), hidroxialquilo de (C₁-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), tioalcoxi de (C₁-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), arilo, heteroarilo, CN, -C(O)R¹¹, -CO₂R¹¹, -C(O)NR¹²R¹³, -C(O)CH₂CN, -X¹Q¹, X²OR¹¹ y X²NR¹²R¹³; opcionalmente, grupos R³, R⁴, R⁵ o R⁶ adyacentes se pueden combinar para formar un anillo fusionado de 5 o 6 miembros adicional que puede estar saturado o insaturado; en el que al menos uno de R³, R⁴, R⁵ o R⁶ no es hidrógeno;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), haloalquilo de (C₁-C₈), arilo, NR¹²R¹³, heterocicloalquilo de (C₃-C₈), X²-C(O)OR¹⁵, X²-C(O)N(R¹⁵)₂ y -X²-NR¹²R¹³;

cada X¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilenos de (C₁-C₂) y C(O);

cada Q¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo;

cada X² es alquilenos de (C₁-C₈);

cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C₁-C₈), alquilenos de (C₂-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C₁-C₈), heterocicloalquilo de (C₃-C₈) y aril-alquilo de (C₁-C₈);

cada R¹² y R¹³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C₁-C₈), alquilenos de (C₂-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), arilo y aril-alquilo de (C₁-C₈);

opcionalmente, R¹² y R¹³ se combinan con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxí, oxo y alquilo de (C₁-C₈); y

cada R¹⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈), alquilenos de (C₂-C₈) y cicloalquilo de (C₃-C₈);

en los que heteroalquilo y heterocicloalquilo contienen 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, en los que los átomos de N y S están opcionalmente oxidados y el N está opcionalmente cuaternizado, en los que hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos;

en los que arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalínilo, 5-quinoxalínilo, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo.

74. El compuesto de la reivindicación 73, en el que Ar es fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R⁸, en el que cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈) y haloalquilo de (C₁-C₈).

75. El compuesto de la reivindicación 73, en el que Ar es 1-naftilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R⁸, en el que cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈) y haloalquilo de (C₁-C₈).

76. El compuesto de la reivindicación 73, en el que Ar es 2-piridilo o 3-piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R⁸, en el que cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de (C₁-C₈), alcoxi de (C₁-C₈) y haloalquilo de (C₁-C₈).

77. El compuesto de la reivindicación 74 a 76, en el que al menos un R⁸ es haloalquilo o haloalcoxi.

78. El compuesto de la reivindicación 77, en el que al menos un R⁸ se selecciona del grupo que consiste en 2-CF₃, 3-CF₃, 4-CF₃, 2-OCF₃, 3-OCF₃ y 4-OCF₃.

79. El compuesto de la reivindicación 73, en el que cada R³, R⁴, R⁵ o R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxí, halógeno, NR¹²R¹³, alquilo de (C₁-C₈), hidroxialquilo de (C₁-C₈), haloalquilo de

ES 2 343 640 T3

(C₁-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₈), alcoxi de (C₁-C₈), tioalcoxi de (C₁-C₈), heteroalquilo de (C₂-C₈), heteroarilo, CN, -C(O)R¹¹, -CO₂R¹¹ y -C(O)NR¹²R¹³.

80. El compuesto de la reivindicación 79, en el que cada R⁴ o R⁵ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo, CN, heterociclilo y CONR¹⁷OR¹⁷; y

R¹⁷ es alquilo o hidroxialquilo.

81. El compuesto de la reivindicación 80, en el que cada R⁴ o R⁵ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en CF₂CH₃, CN, 2-cianometiltiazol-4-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-etoxycarboniltiazol-4-ilo y CONR¹⁷OR¹⁷; y

R¹⁷ es CH₃ o hidroximetilo.

82. El compuesto de la reivindicación 73, en el que L es O.

83. El compuesto de la reivindicación 73, en el que L es S.

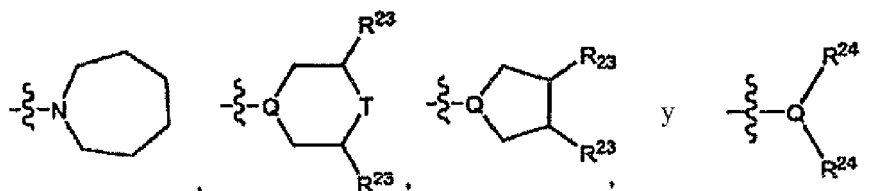
84. El compuesto de la reivindicación 73, en el que B se selecciona del grupo que consiste en fenilo y naftilo; opcionalmente sustituidos con desde uno hasta dos sustituyentes R⁹.

85. El compuesto de la reivindicación 84, en el que B es fenilo, opcionalmente sustituido con desde uno hasta dos sustituyentes R⁹.

86. El compuesto de la reivindicación 73, en el que B se selecciona del grupo que consiste en piridilo y benzotiazolilo, opcionalmente sustituidos con desde uno hasta dos sustituyentes R⁹.

87. El compuesto de la reivindicación 73, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₈), NR¹²R¹³ y heterocicloalquilo de (C₃-C₈).

88. El compuesto de la reivindicación 87, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en



en las que

Q es N;

T es CHR¹⁶, NR¹⁶, O, ó S(O)_l;

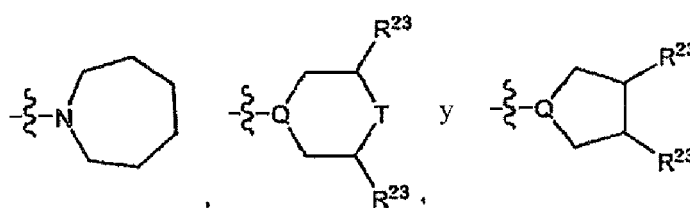
R¹⁶ es H o alquilo de (C₁-C₈);

cada R²³ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C₁-C₈);

cada R²⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C₁-C₈) y heteroalquilo; y

l es un número entero desde 0 hasta 2.

89. El compuesto de la reivindicación 88, en el que R⁷ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en



en las que

Q es N;

T es CHR^{16} , NR^{16} , O, ó S(O)_l ;

R^{16} es H o alquilo de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$;

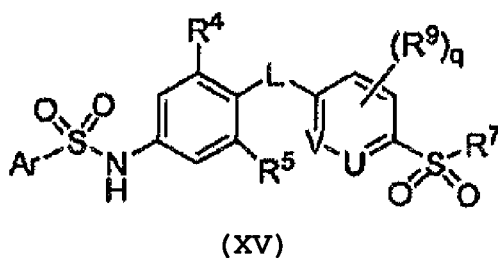
cada R^{23} es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$; y

el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2.

90. El compuesto de la reivindicación 73, en el que R^7 es $\text{X}^2\text{-C(O)OR}^{15}$ o $\text{X}^2\text{-C(O)N(R}^{15})_2$, y

cada R^{15} es H o alquilo de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$.

91. Un compuesto que tiene la fórmula (XV):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que

Ar es un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo y piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R^8 , en el que cada R^8 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$, alcoxi de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$, haloalquilo de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$, haloalcoxi de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$, alquenilo de $(\text{C}_2\text{-C}_8)$, alquinilo de $(\text{C}_2\text{-C}_8)$, hidroxilo y $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

L es O ó S;

U se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

V se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

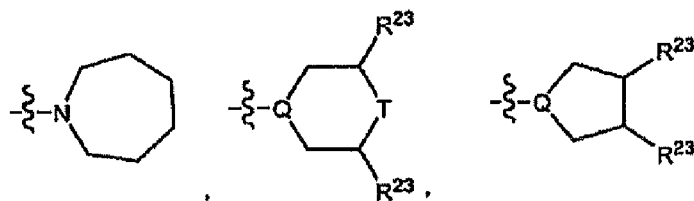
cada R^4 o R^5 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, alquilo de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$, haloalquilo de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$, hidroxialquilo de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$, cicloalquilo de $(\text{C}_3\text{-C}_8)$, alcoxi de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$, tioalcoxi de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$, heteroalquilo de $(\text{C}_2\text{-C}_8)$, heteroarilo, $-\text{C(O)R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{C(O)NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{CN}$, $-\text{X}^1\text{Q}^1$, X^2OR^{11} y $\text{X}^2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

opcionalmente, grupos R adyacentes seleccionados de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se pueden combinar para formar un anillo fusionado de 5 o 6 miembros adicional que puede estar saturado o insaturado;

cada X^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilenilo de $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ y C(O) ;

cada Q^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo;

R^7 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en



$X^2-C(O)OR^{15}$ y $X^2-C(O)N(R^{15})_2$;

cada X^2 es alquileo de (C_1-C_8) ,

5 cada R^9 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) y $NR^{12}R^{13}$;

10 cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8) , alqueno de (C_2-C_8) , cicloalquilo de (C_3-C_8) , heteroalquilo de (C_2-C_8) , arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de (C_1-C_8) , heterocicloalquilo de (C_3-C_8) y aril-alquilo de (C_1-C_8) ;

15 cada R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8) , alqueno de (C_2-C_8) , cicloalquilo de (C_3-C_8) , heteroalquilo de (C_2-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) , arilo y aril-alquilo de (C_1-C_8) ;

20 opcionalmente, R^{12} y R^{13} se combinan con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y contienen 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo y alquilo de (C_1-C_8) ;

25 cada R^{15} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de (C_1-C_8) , alqueno de (C_2-C_8) y cicloalquilo de (C_3-C_8) ,

R^{16} es H o alquilo de (C_1-C_8) .

30 cada R^{23} es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C_1-C_8) ;

Q es N;

35 T es CHR^{16} , NR^{16} , O, ó $S(O)_1$;

el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2, y

40 el subíndice q es un número entero desde 0 hasta 2;

45 en los que heteroalquilo y heterocicloalquilo contienen 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, en los que los átomos de N y S están opcionalmente oxidados y el N está opcionalmente cuaternizado, en los que hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos;

50 en los que arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo.

55 92. El compuesto de la reivindicación 91, en el que Ar es fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes R^8 , en el que cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de (C_1-C_8) , alcoxi de (C_1-C_8) , haloalquilo de (C_1-C_8) y haloalcoxi de (C_1-C_8) .

93. El compuesto de la reivindicación 92, en el que al menos un R^8 es haloalquilo o haloalcoxi.

94. El compuesto de la reivindicación 93, en el que al menos un R^8 se selecciona del grupo que consiste en $2-CF_3$, $3-CF_3$, $4-CF_3$, $2-OCF_3$, $3-OCF_3$ y $4-OCF_3$.

55 95. El compuesto de la reivindicación 91, en el que cada R^4 o R^5 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo, CN, heterocicilo y $CONR^{17}OR^{17}$; y

60 R^{17} es alquilo o hidroxialquilo.

96. El compuesto de la reivindicación 95, en el que cada R^4 o R^5 es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en CF_2CH_3 , CN, 2-cianometiltiazol-4-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-etoxycarboniltiazol-4-ilo y $CONR^{17}OR^{17}$; y

65 R^{17} es CH_3 o hidroximetilo.

97. El compuesto de la reivindicación 91, en el que U es CH y V es N.

98. El compuesto de la reivindicación 97, en el que L es O.

99. El compuesto de la reivindicación 97, en el que L es S.

100. El compuesto de la reivindicación 97, en el que cada R⁹ es hidrógeno.

101. El compuesto de la reivindicación 97, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₈), NR¹²R¹³ y heterocicloalquilo de (C₃-C₈).

102. El compuesto de la reivindicación 97, en el que R⁷ es X²-C(O)OR¹⁵ o X²-C(O)N(R¹⁵)₂; y cada R¹⁵ es H o alquilo de (C₁-C₈).

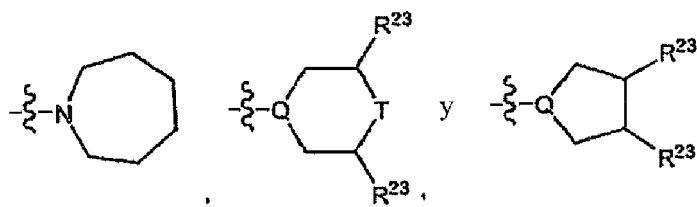
103. El compuesto de la reivindicación 91, en el que U es N y V es CH.

104. El compuesto de la reivindicación 103, en el que L es O.

105. El compuesto de la reivindicación 103, en el que L es S.

106. El compuesto de la reivindicación 103, en el que cada R⁹ es hidrógeno.

107. El compuesto de la reivindicación 103, en el que R⁷ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en



en las que

Q es N;

T es CHR¹⁶, NR¹⁶, O, ó S(O)_l;

R¹⁶ es H o alquilo de (C₁-C₈);

cada R²³ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de (C₁-C₈); y el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2.

108. El compuesto de la reivindicación 103, en el que R⁷ es X²-C(O)OR¹⁵ o X²-C(O)N(R¹⁵)₂; y cada R¹⁵ es H o alquilo de (C₁-C₈).

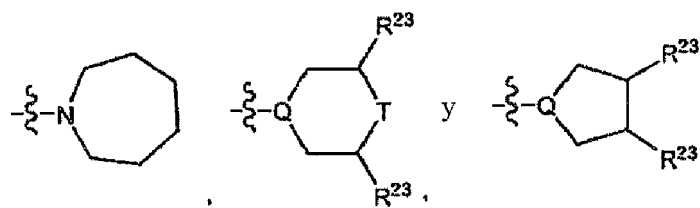
109. El compuesto de la reivindicación 91, en el que U y V son CH.

110. El compuesto de la reivindicación 109, en el que L es O.

111. El compuesto de la reivindicación 109, en el que L es S.

112. El compuesto de la reivindicación 109, en el que cada R⁹ es hidrógeno.

113. El compuesto de la reivindicación 109, en el que R⁷ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en



en las que

Q es N;

T es CHR^{16} , NR^{16} , O, ó S(O)_1 ;

5 R^{16} es H o alquilo de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$;

cada R^{23} es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$; y
el subíndice l es un número entero desde 0 hasta 2.

10 114. El compuesto de la reivindicación 109, en el que R^7 es $\text{X}^2\text{-C(O)OR}^{15}$ o $\text{X}^2\text{-C(O)N(R}^{15})_2$; y
cada R^{15} es H o alquilo de $(\text{C}_1\text{-C}_8)$.

15 115. Una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 114.

116. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 114
20 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno metabólico, un estado de salud inflamatorio, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad neoplásica, un trastorno inmune, un estado de choque, un trastorno de la motilidad gastrointestinal o una enfermedad del sistema nervioso central en un sujeto.

117. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicho sujeto es un ser humano.

25 118. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicha composición es para administración oral.

119. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicha composición es para administración parenteral.

30 120. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicha composición es para administración tópica.

121. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicho trastorno metabólico se selecciona del grupo que
consiste en diabetes, obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia,
resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, síndrome X y un trastorno de la alimentación.

35 122. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicho estado de salud inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide y aterosclerosis.

123. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicha enfermedad cardiovascular es aterosclerosis.

40 124. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicha enfermedad neoplásica es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, cáncer de ovarios y cáncer del tracto gastrointestinal.

45 125. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que en la que dicho trastorno inmune es artritis o asma.

126. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicho estado de choque es choque séptico.

127. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicho trastorno de la motilidad gastrointestinal es íleo.

50 128. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicha enfermedad del sistema nervioso central es migraña.

129. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicho trastorno metabólico o estado de salud inflamatorio está mediado por PPAR γ .

55 130. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicho trastorno metabólico, estado de salud inflamatorio, enfermedad cardiovascular, enfermedad neoplásica, trastorno inmune, estado de choque, trastorno de la motilidad gastrointestinal o enfermedad del sistema nervioso central está mediado por PPAR δ .

60 131. Uso de acuerdo con la reivindicación 116, en la que dicha composición es para administración de dicho compuesto en combinación con un agente antidiabético, un agente antiinflamatorio, un agente que reduce el colesterol, un agente quimioterapéutico o terapia hormonal.

65 132. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 114 para tratar o prevenir un trastorno metabólico, un estado de salud inflamatorio, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad neoplásica, un trastorno inmune, un estado de choque, un trastorno de la motilidad gastrointestinal o una enfermedad del sistema nervioso central en un sujeto.

Figura 1 - 1

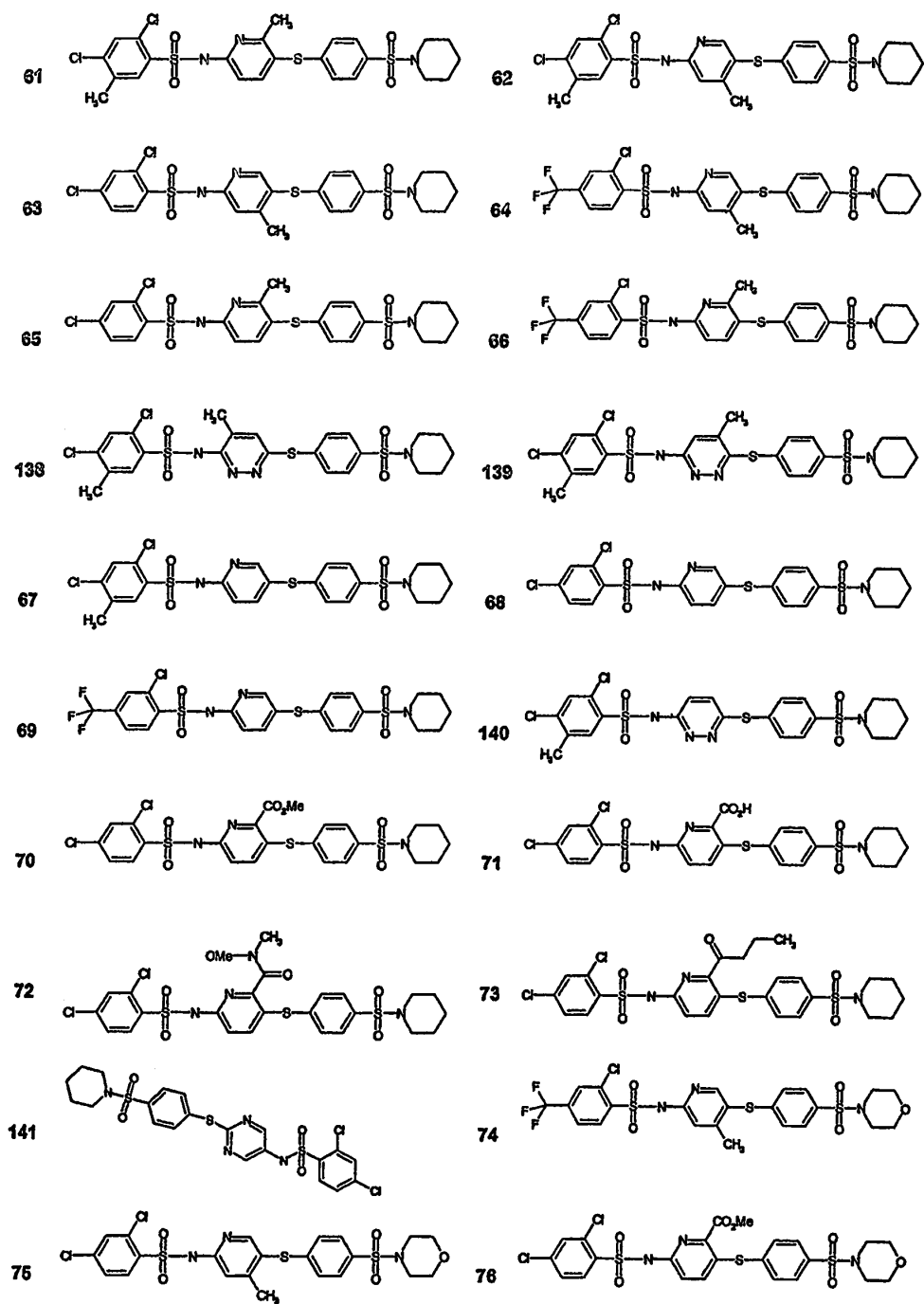


Figura 1 - 2

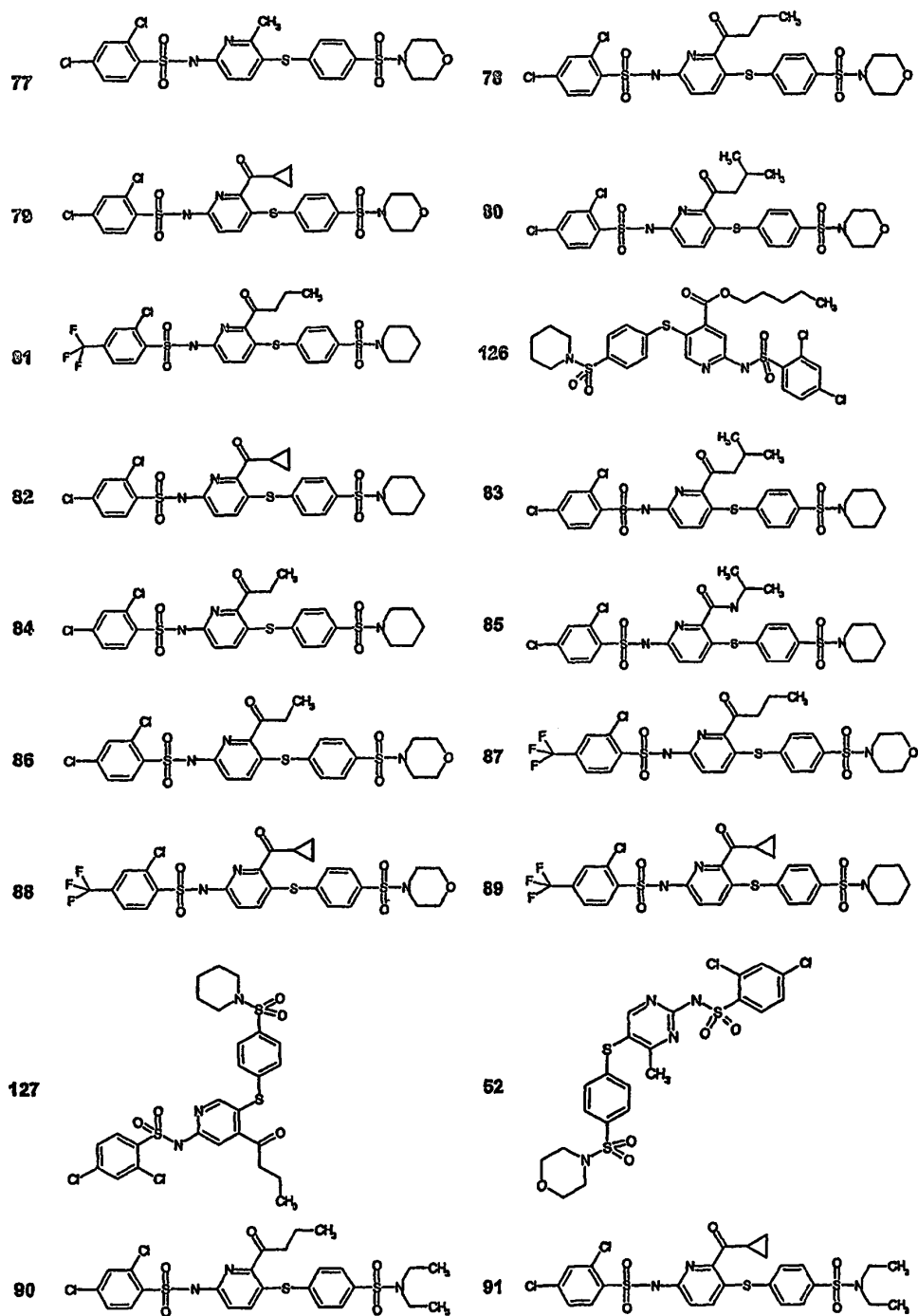


Figura 1 - 3

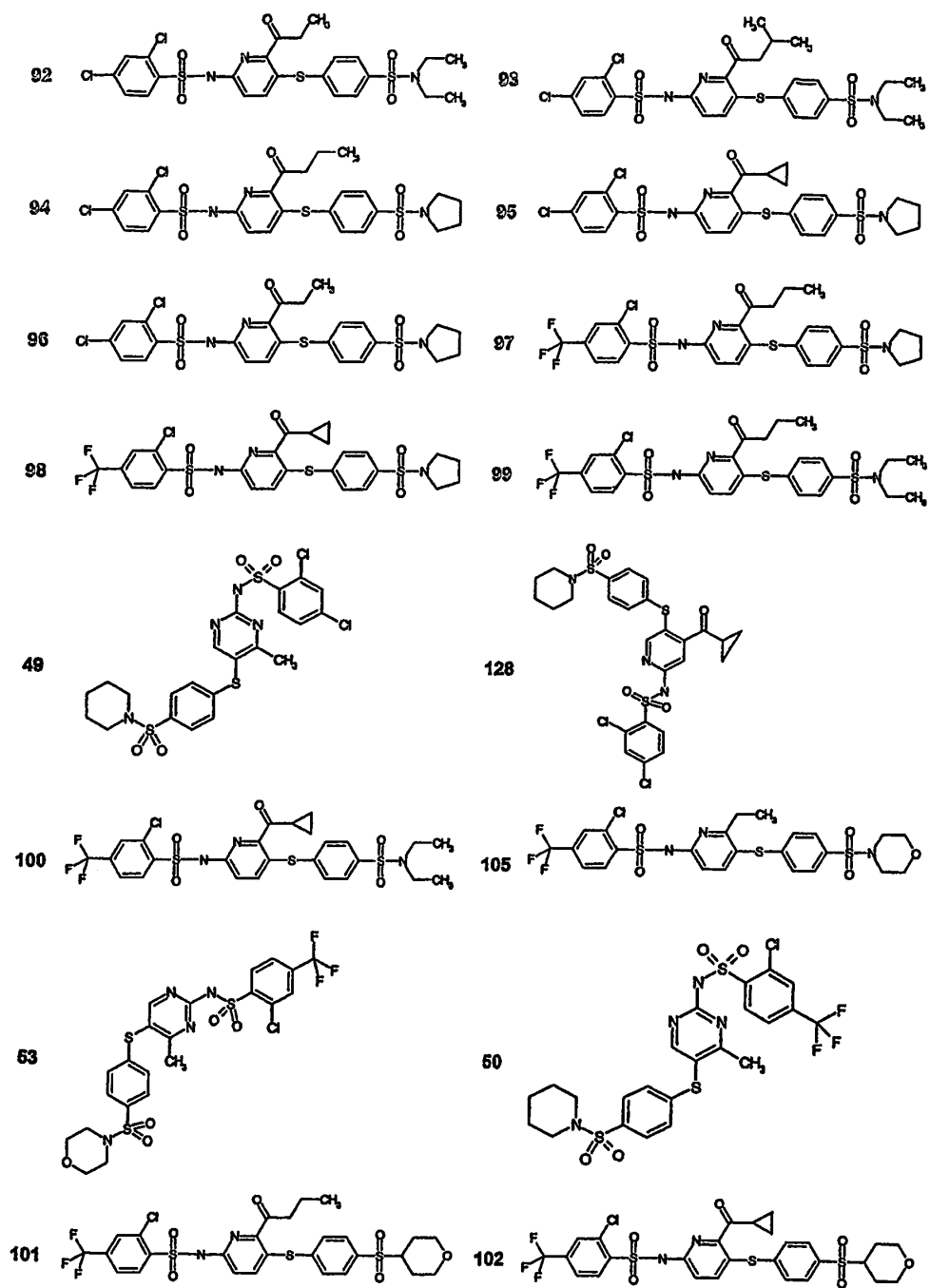


Figura 1 - 4

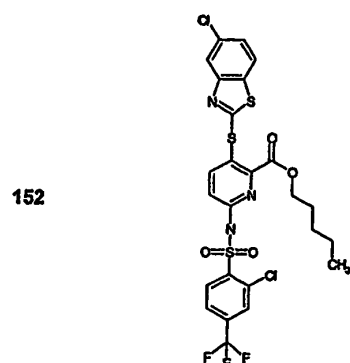
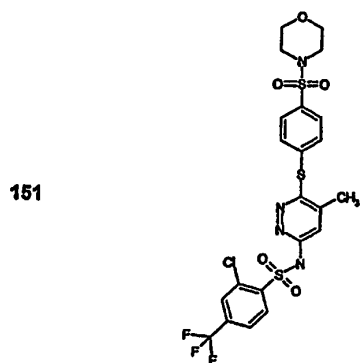
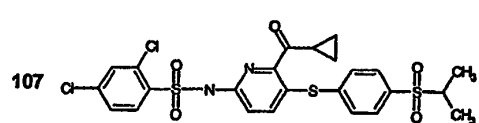
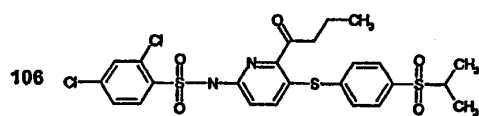
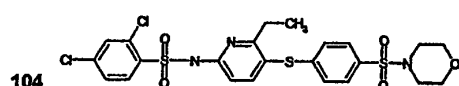
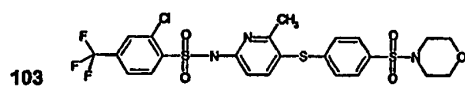
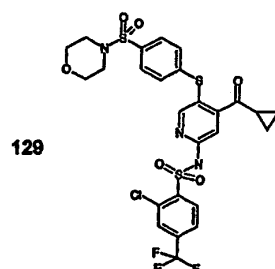
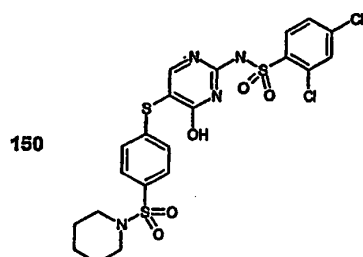
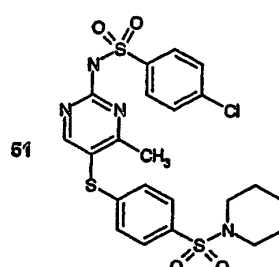
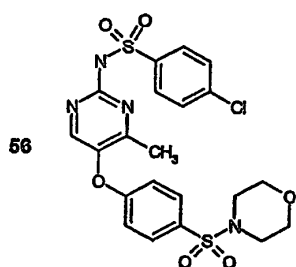
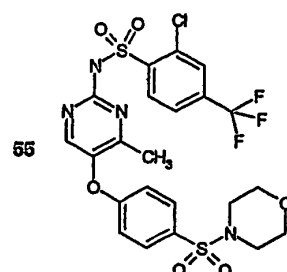
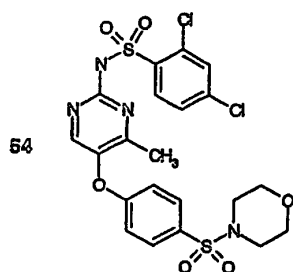


Figura 1 - 5

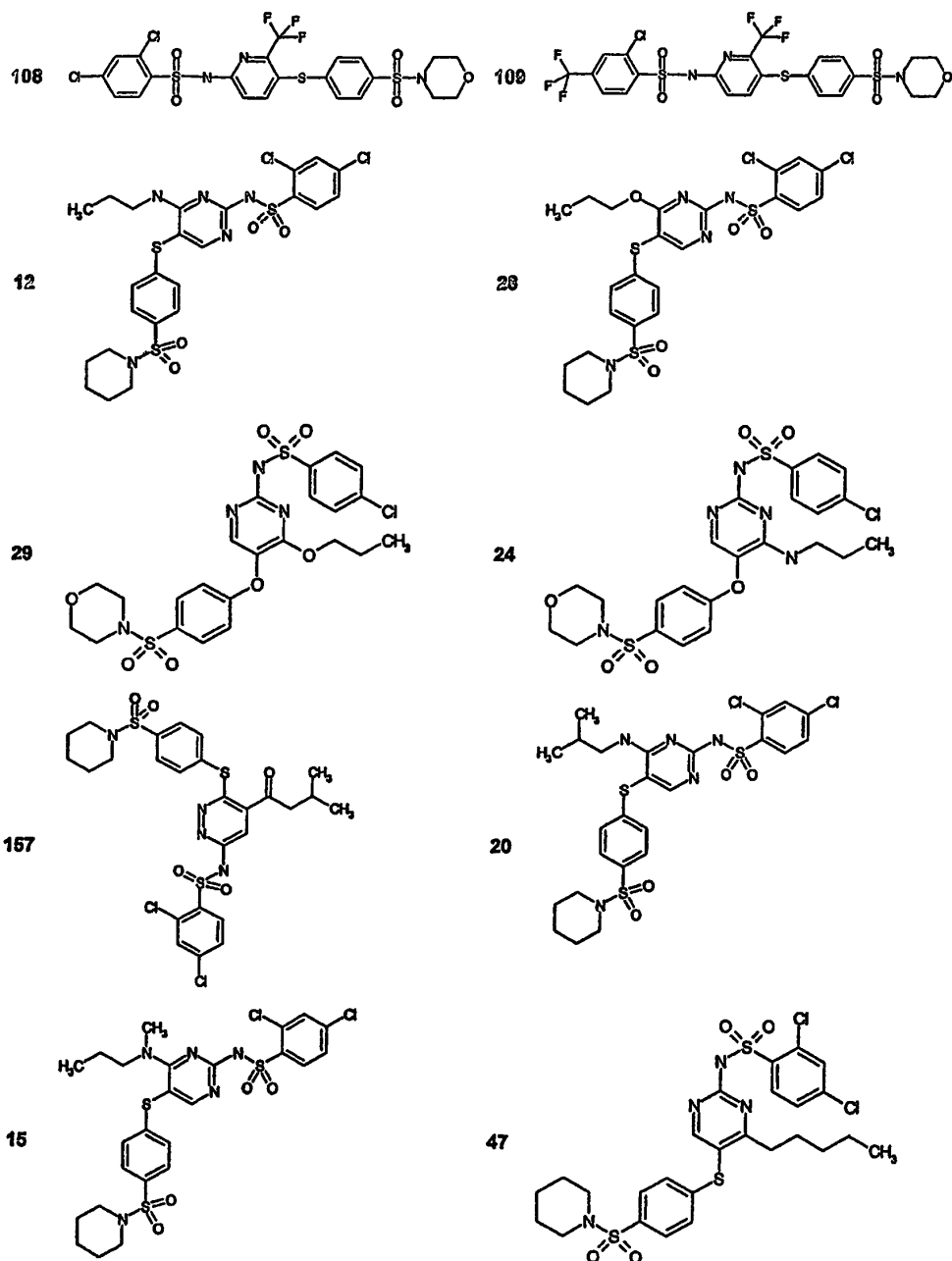


Figura 1 - 6

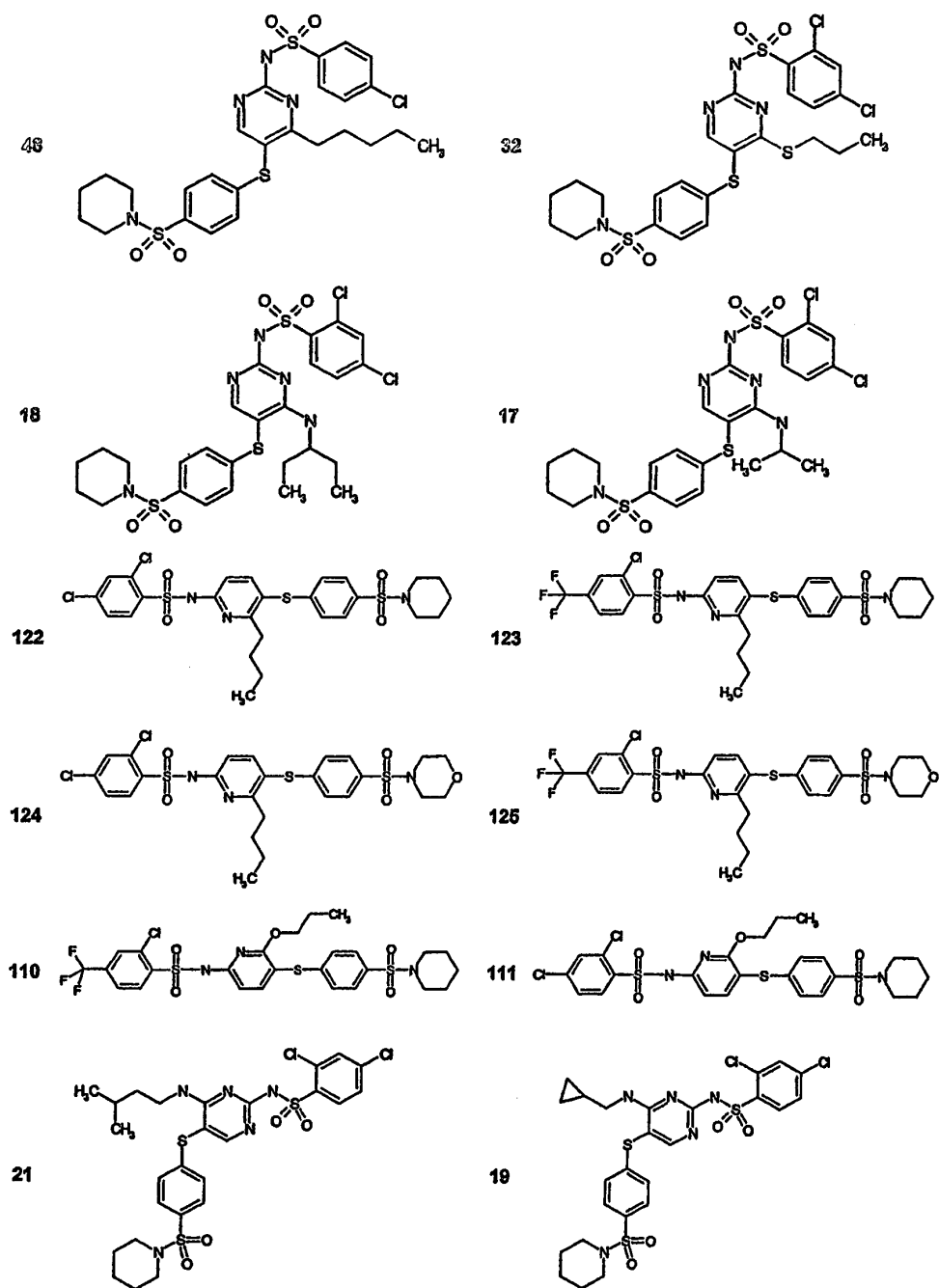


Figura 1 - 7

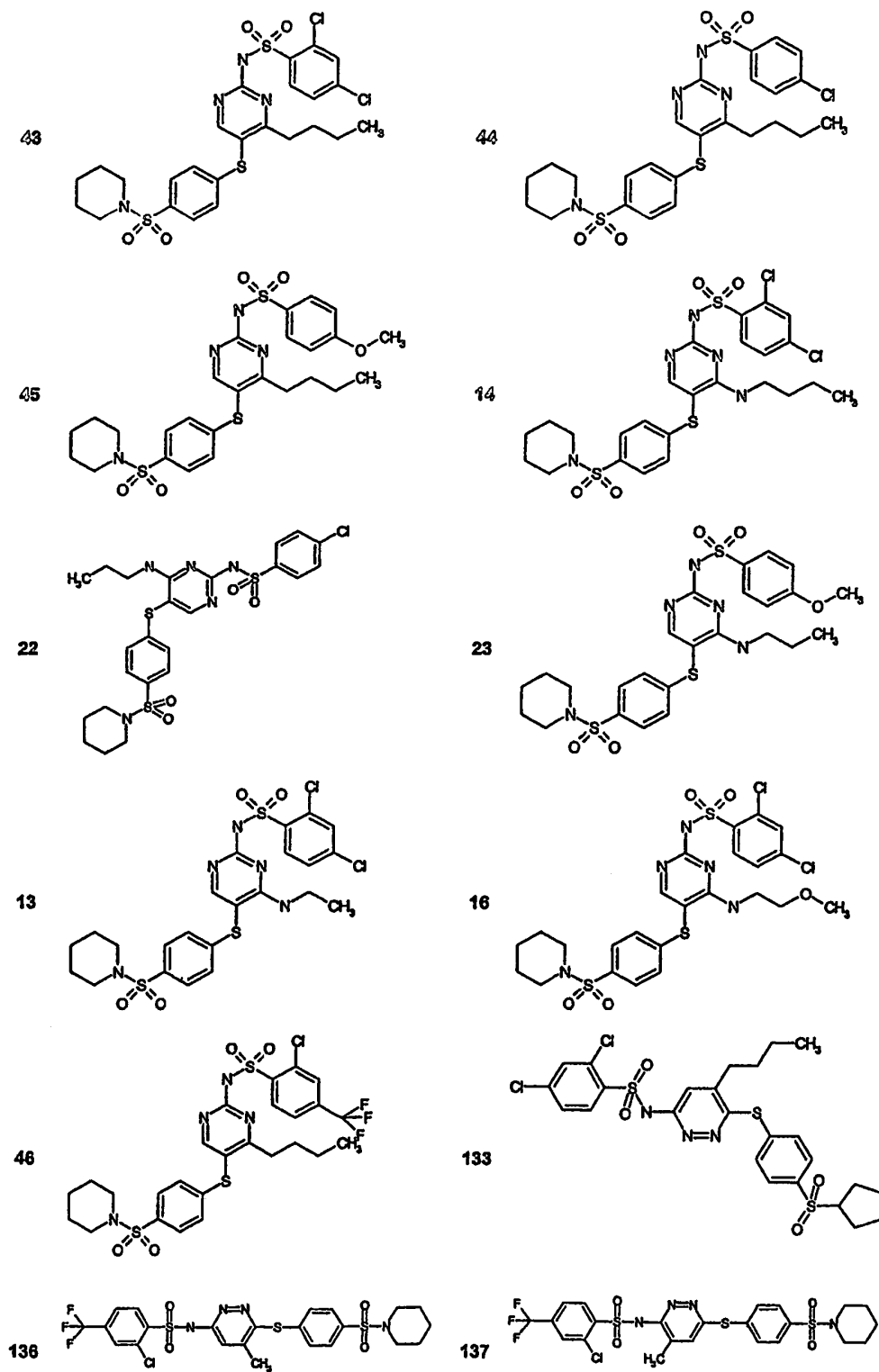


Figura 1 - 8

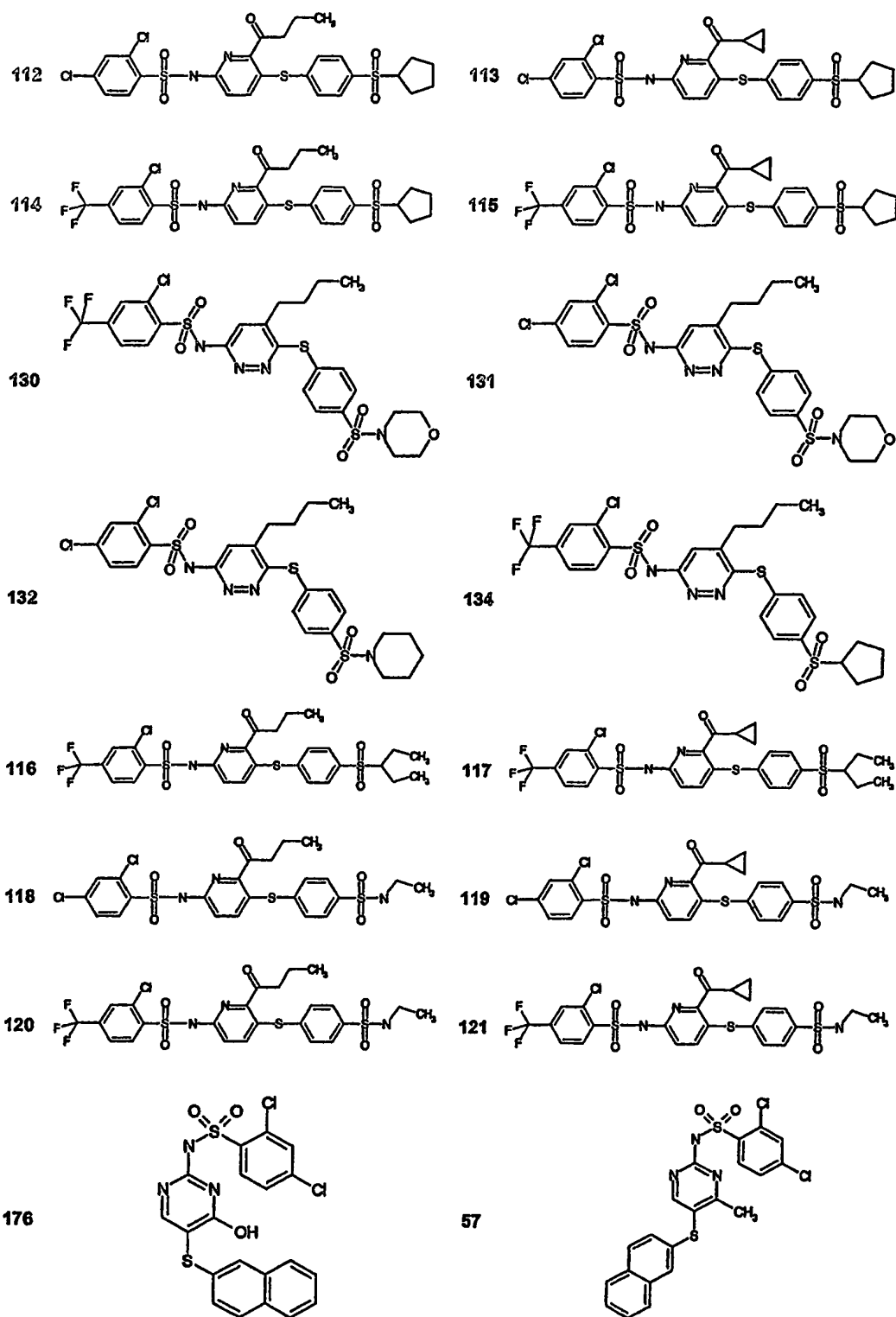


Figura 1 - 9

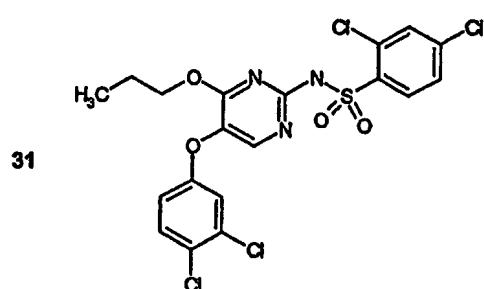
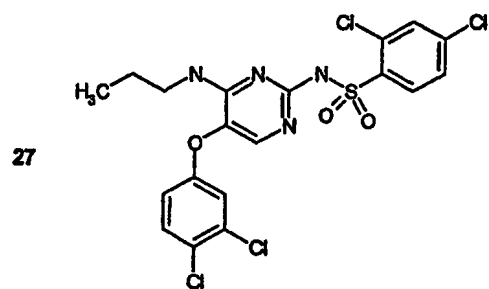
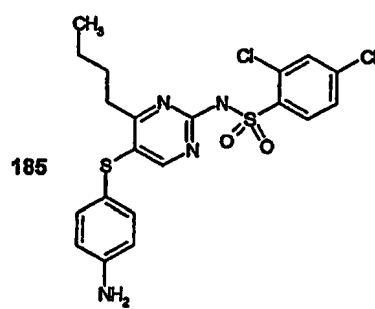
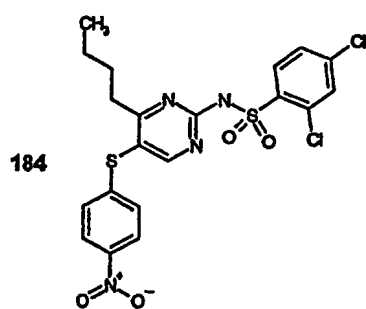
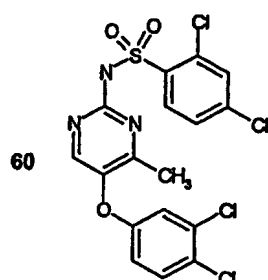
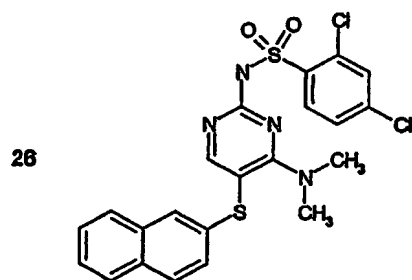
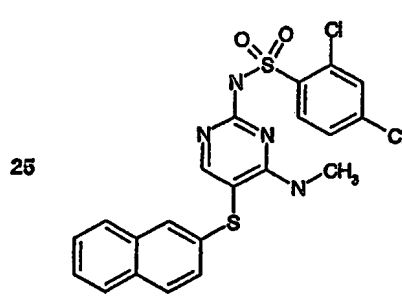
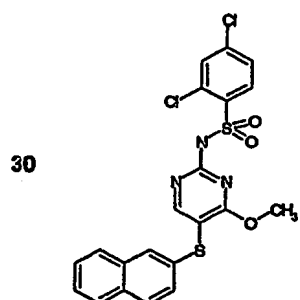
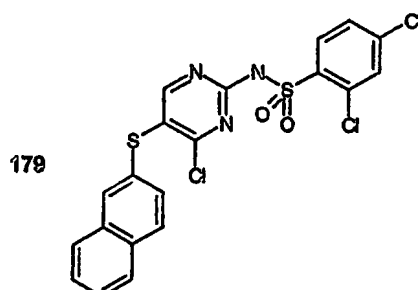
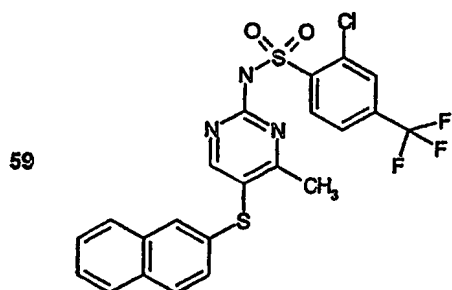


Figura 1 - 10

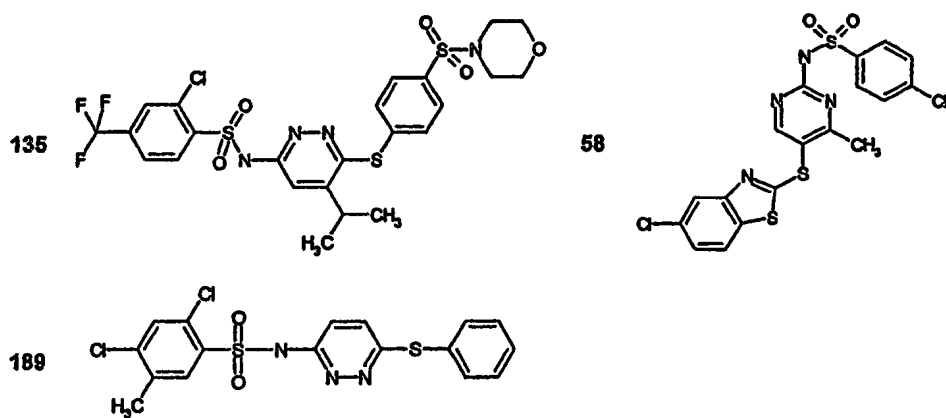


Figura 2-1

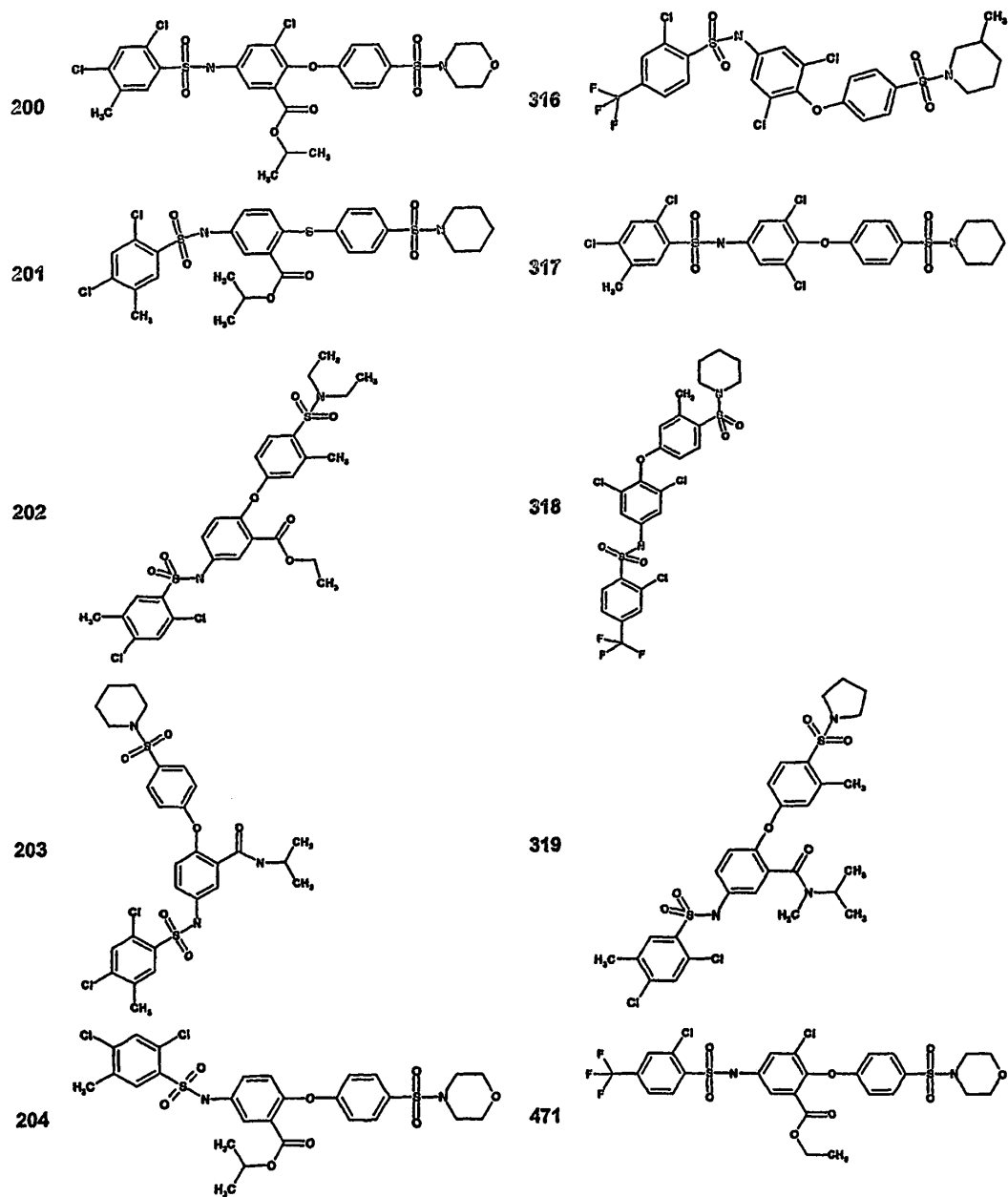


Figura 2-2

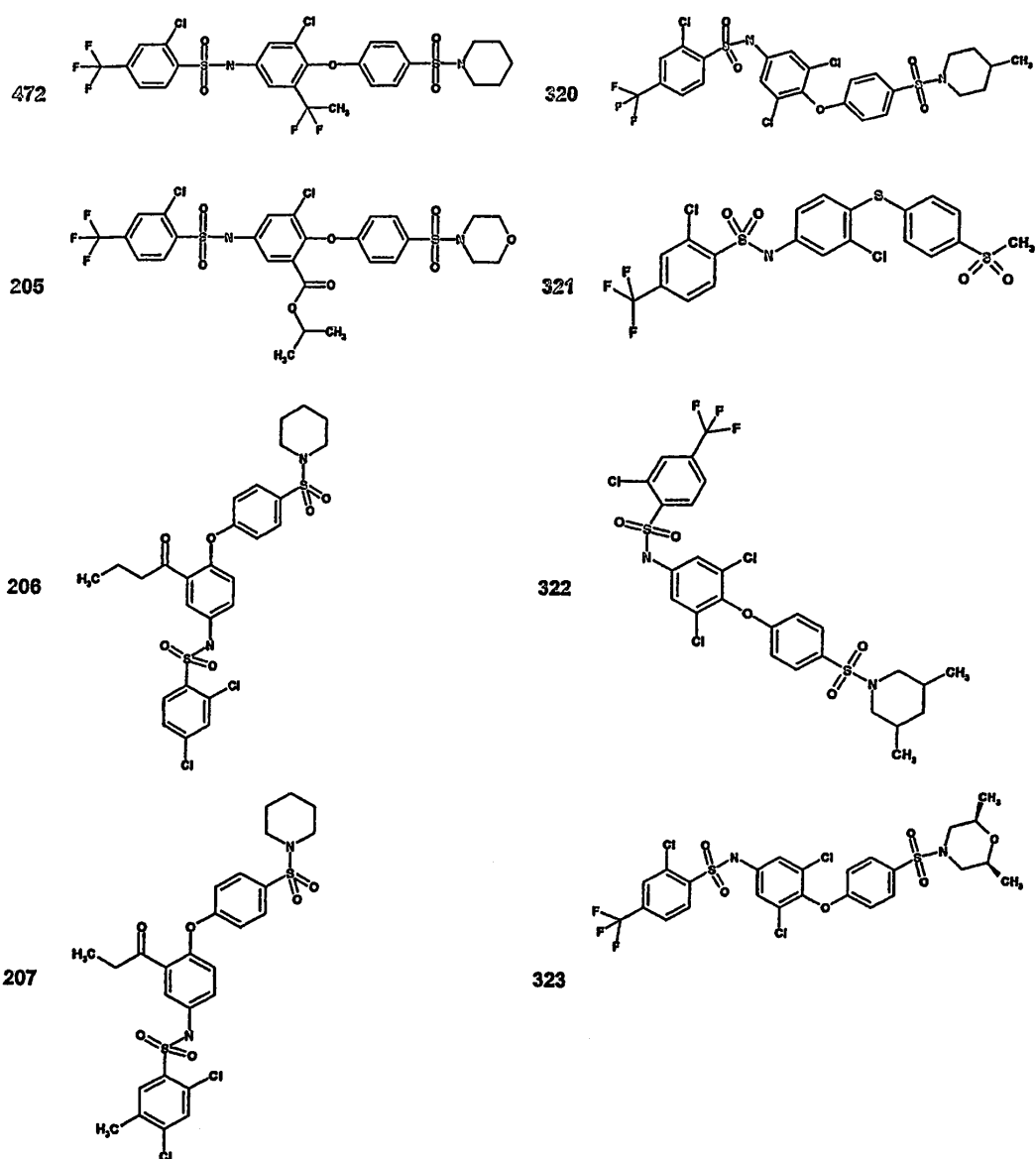


Figura 2-3

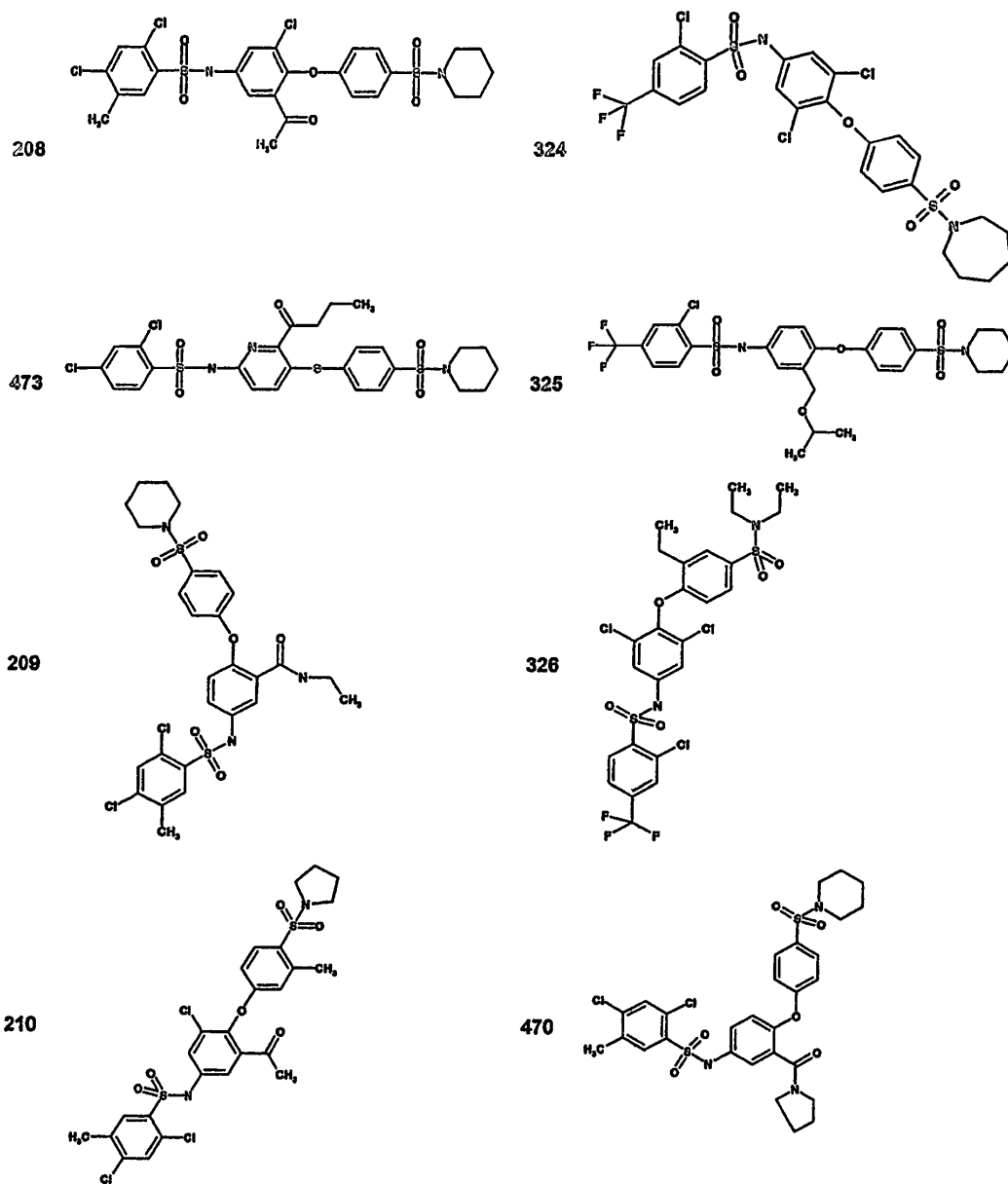


Figura 2-4

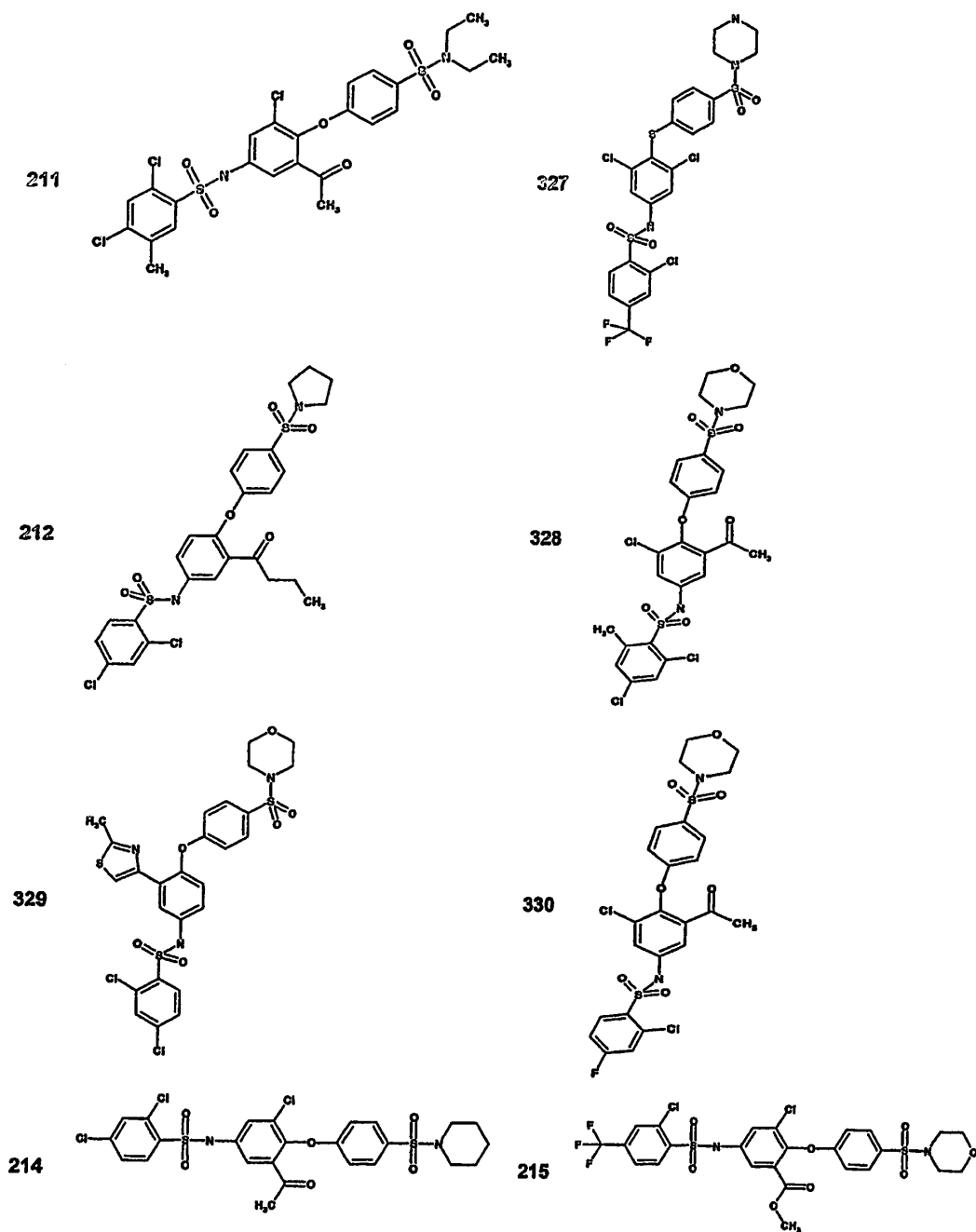


Figura 2-5

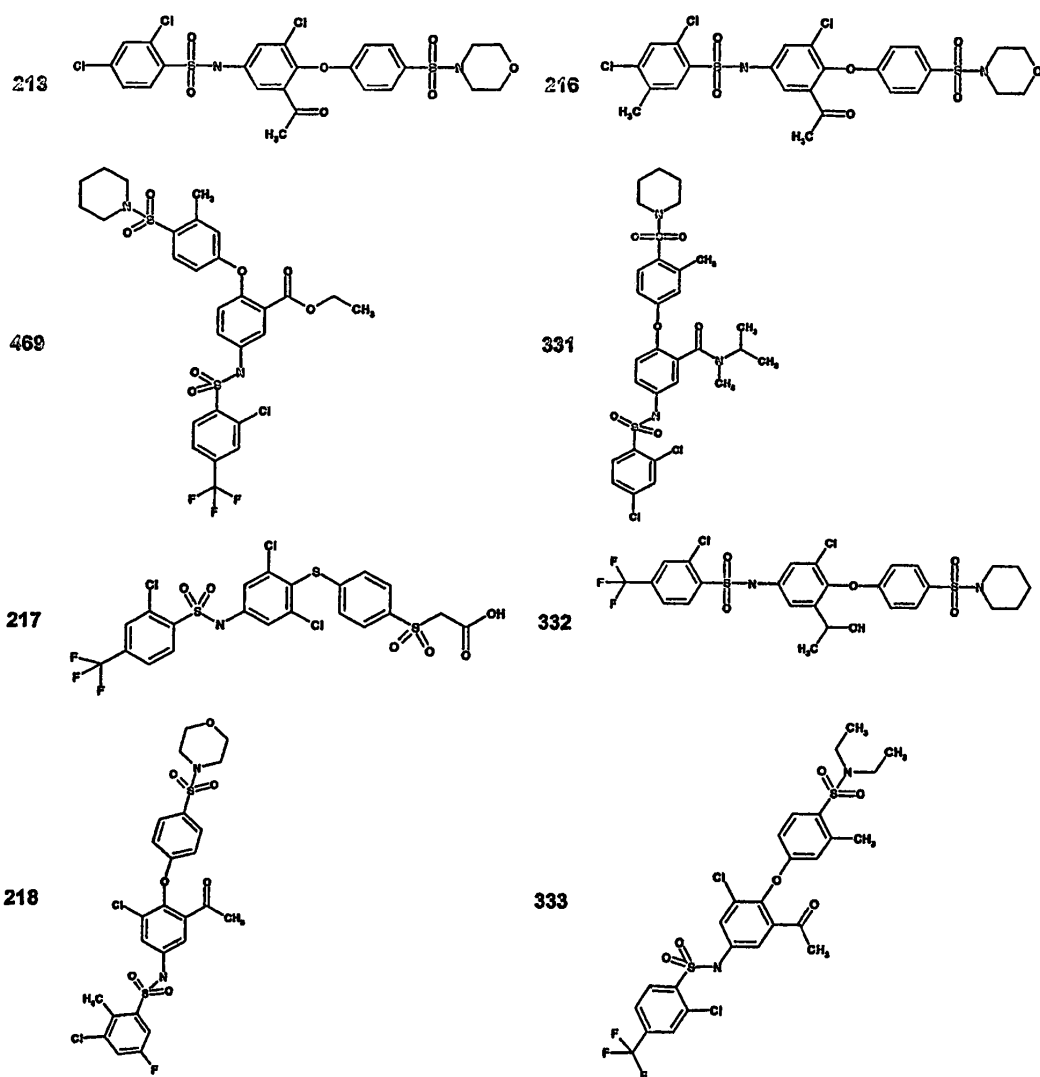


Figura 2-6

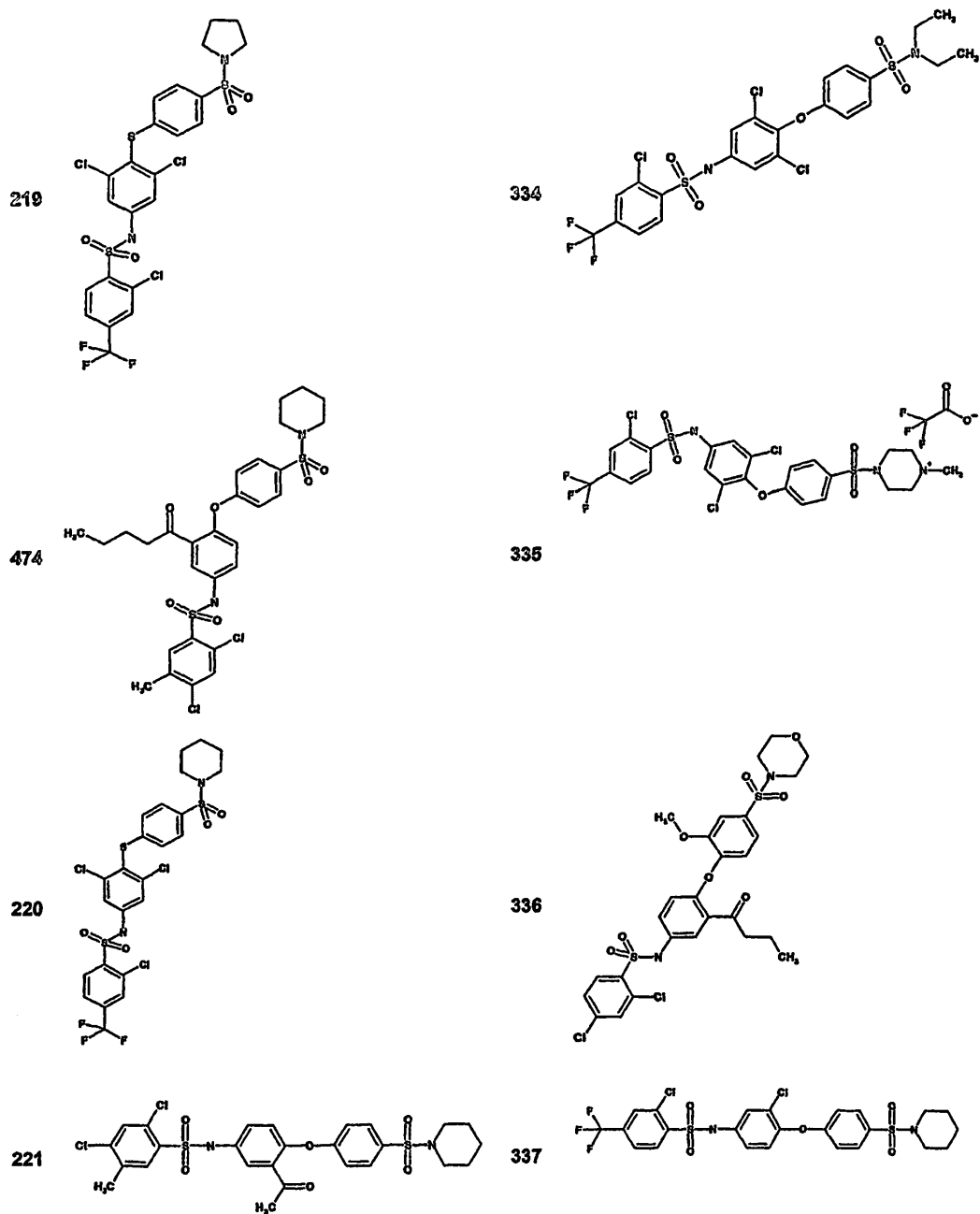


Figura 2-7

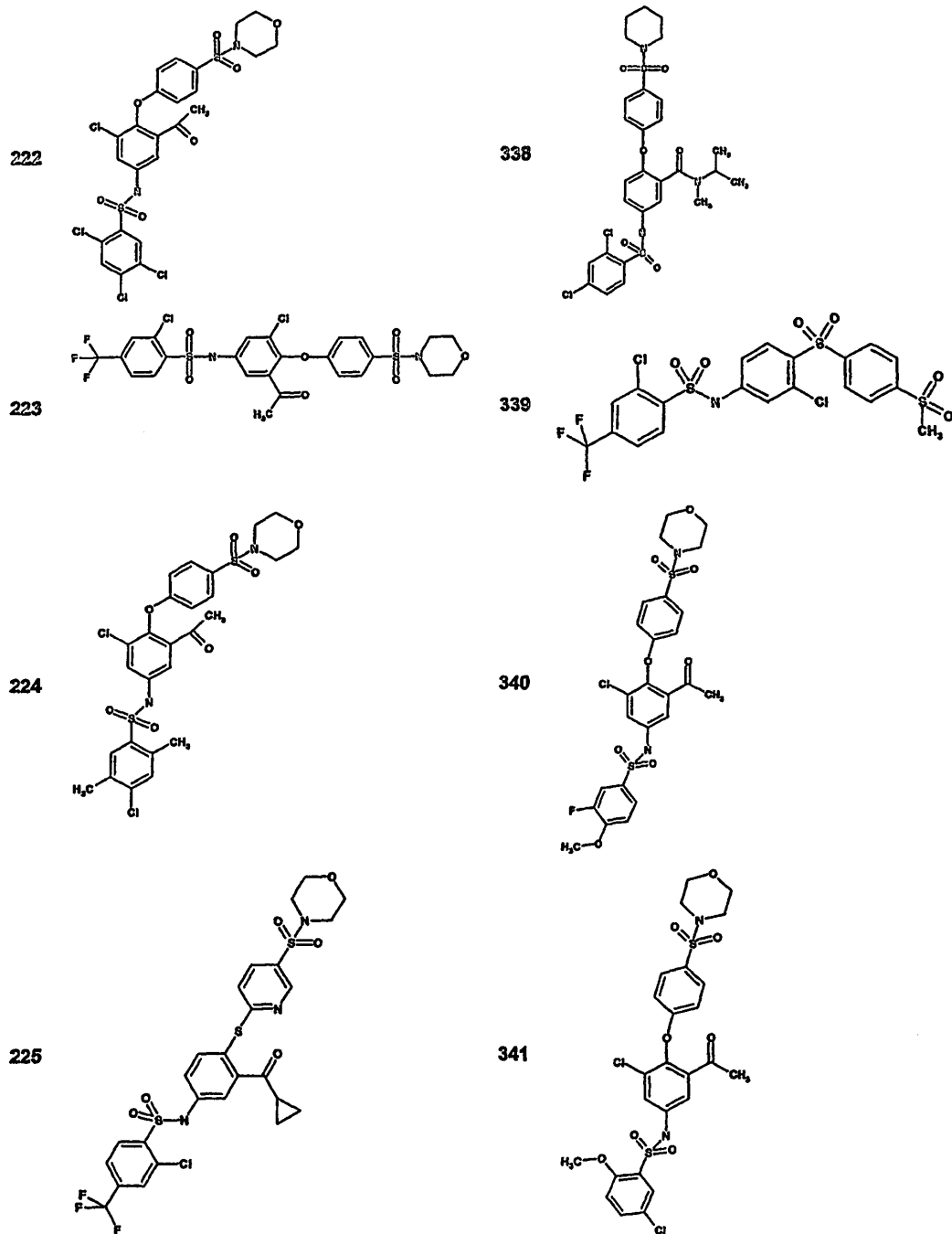


Figura 2-8

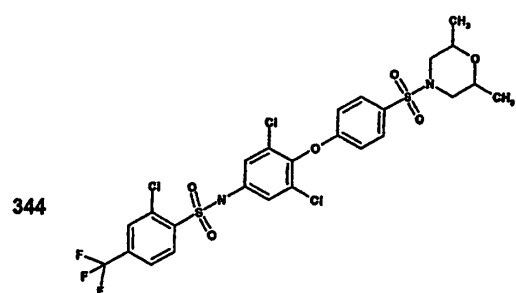
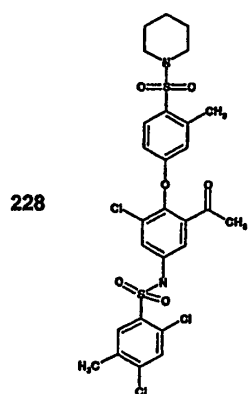
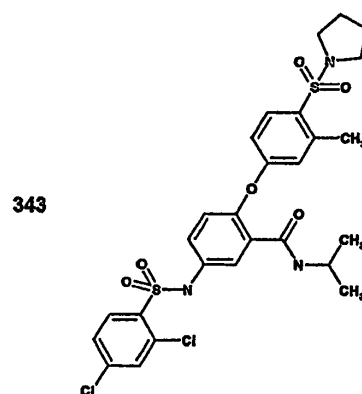
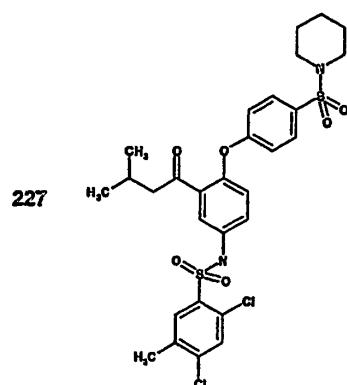
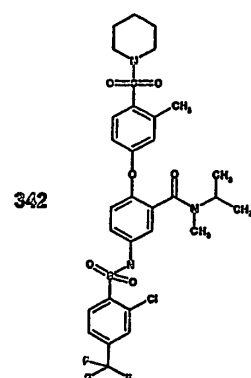
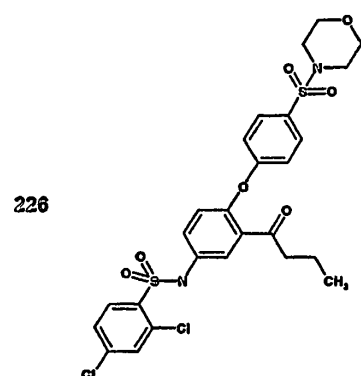


Figura 2-9

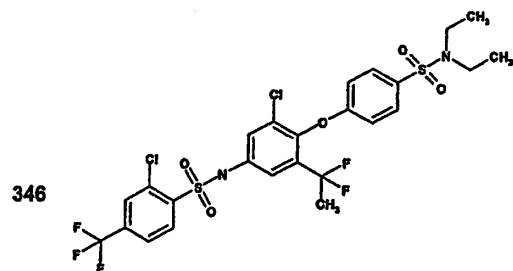
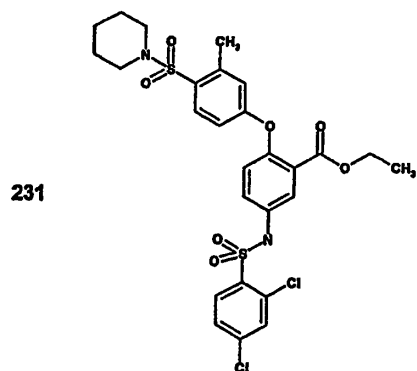
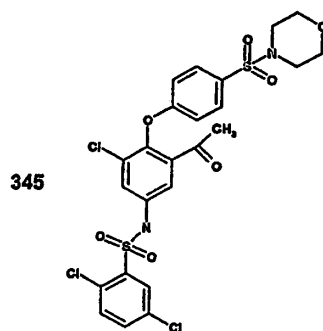
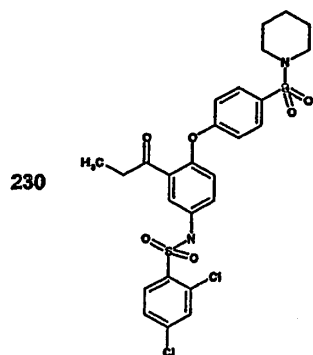
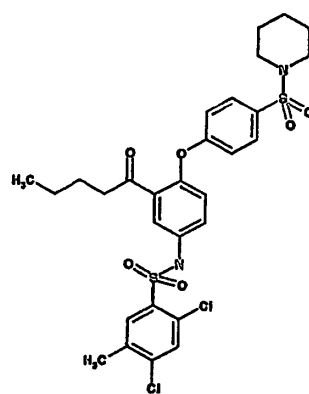
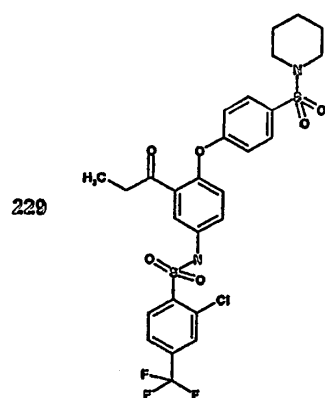


Figura 2-10

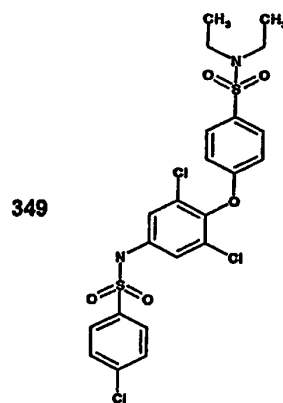
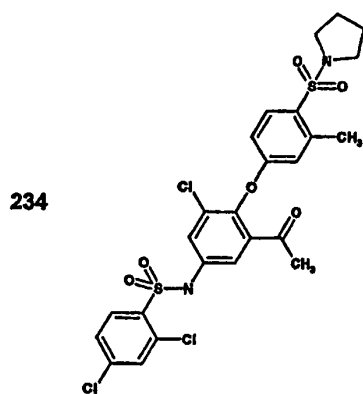
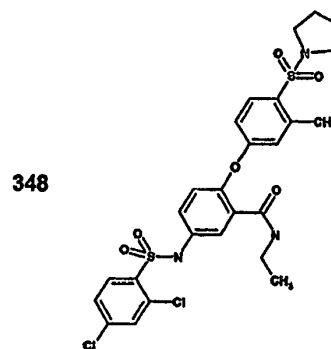
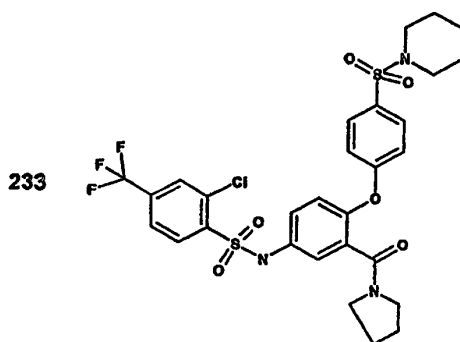
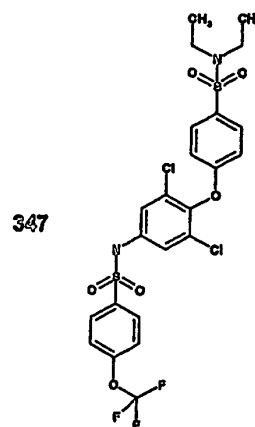
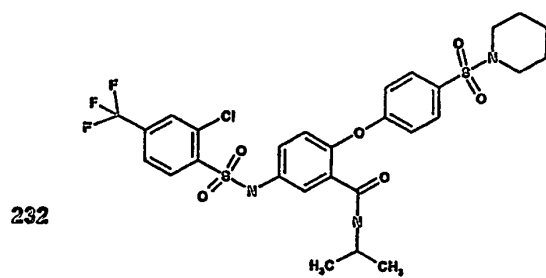


Figura 2-11

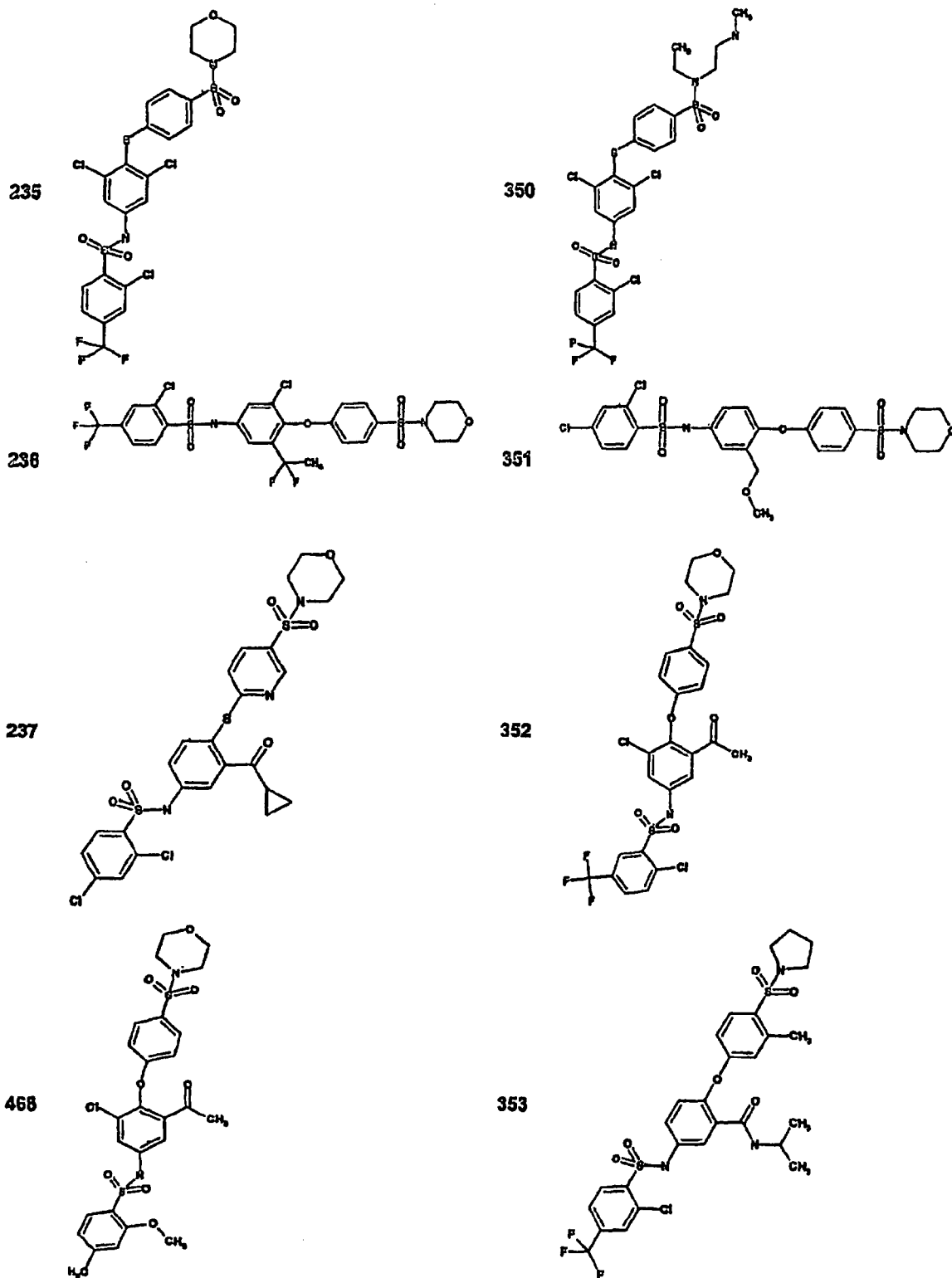


Figure 2-12

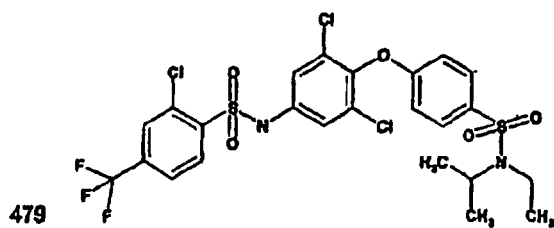
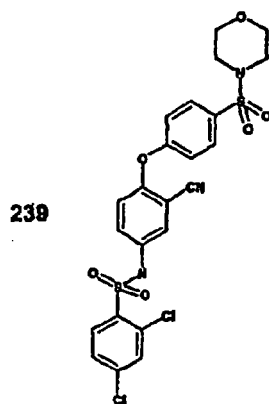
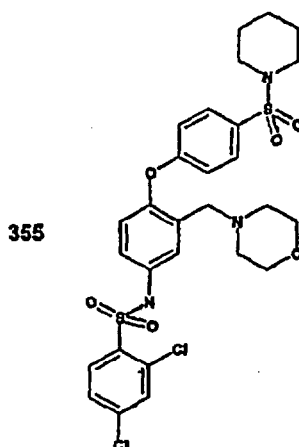
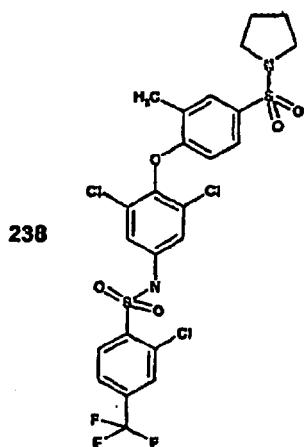
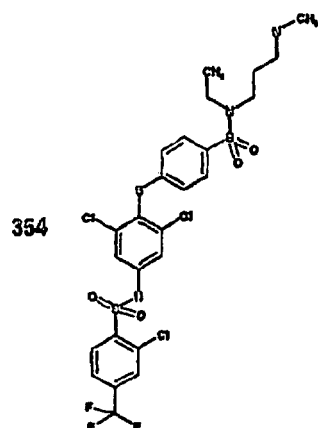
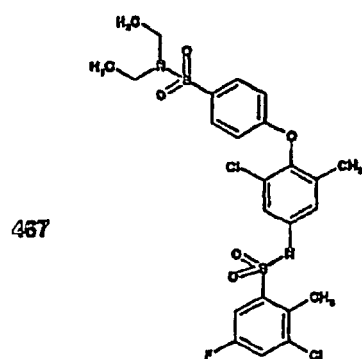


Figure 2-13

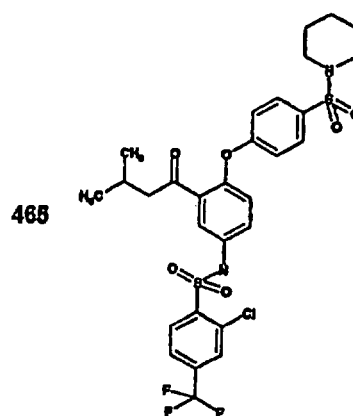
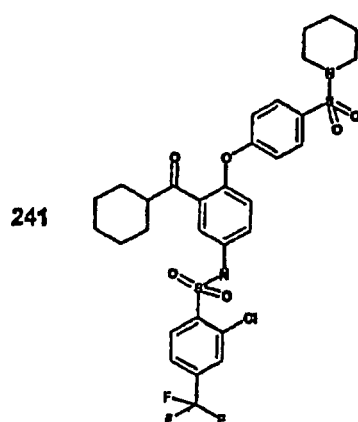
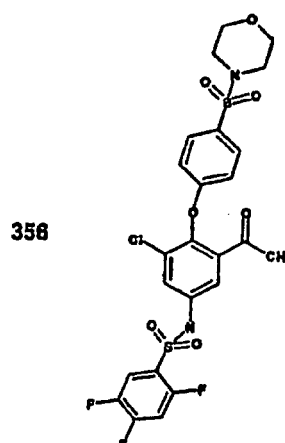
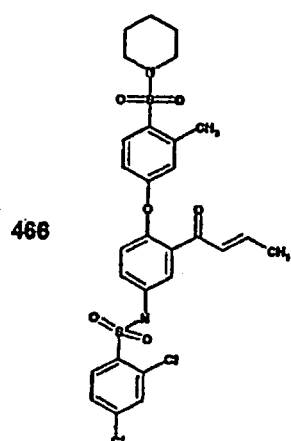
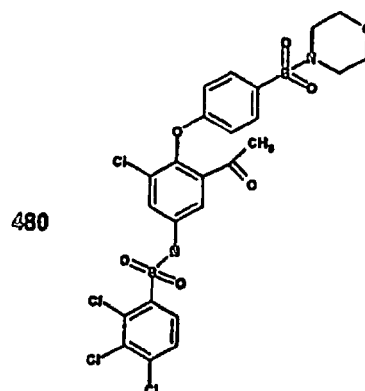
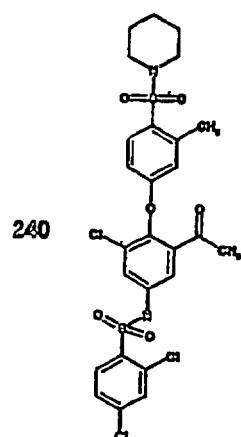


Figure 2-14

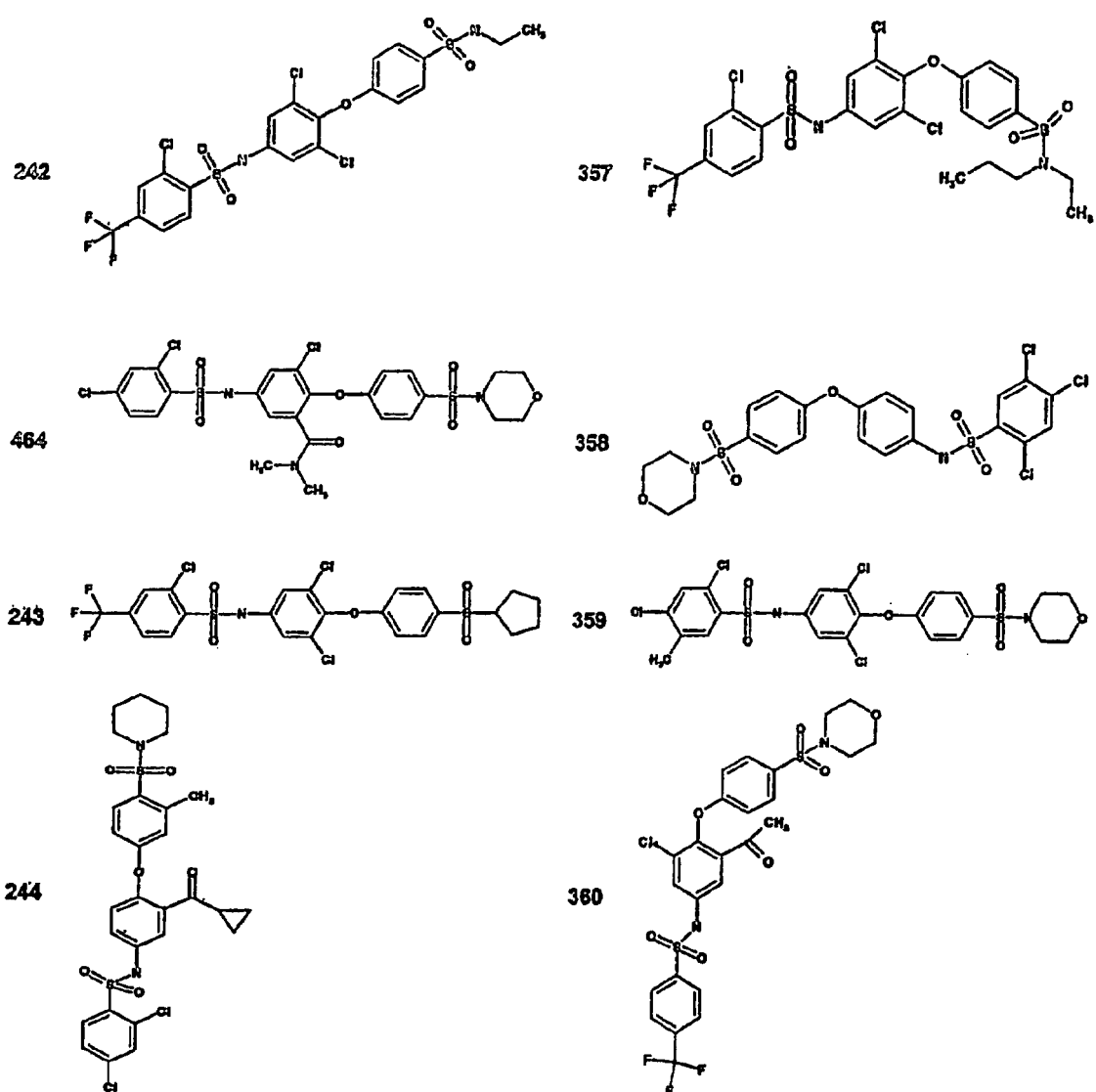


Figure 2-15

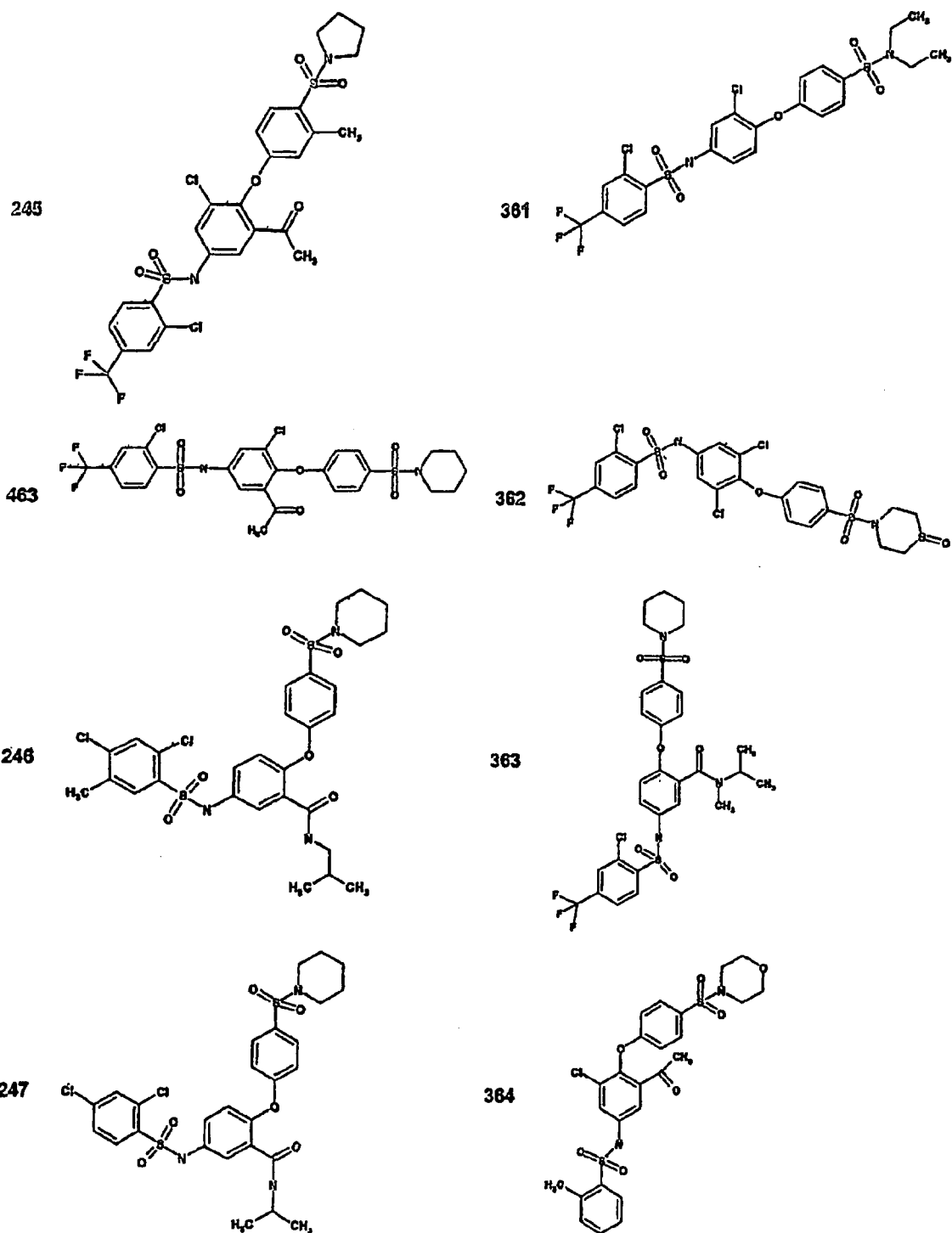


Figure 2-16

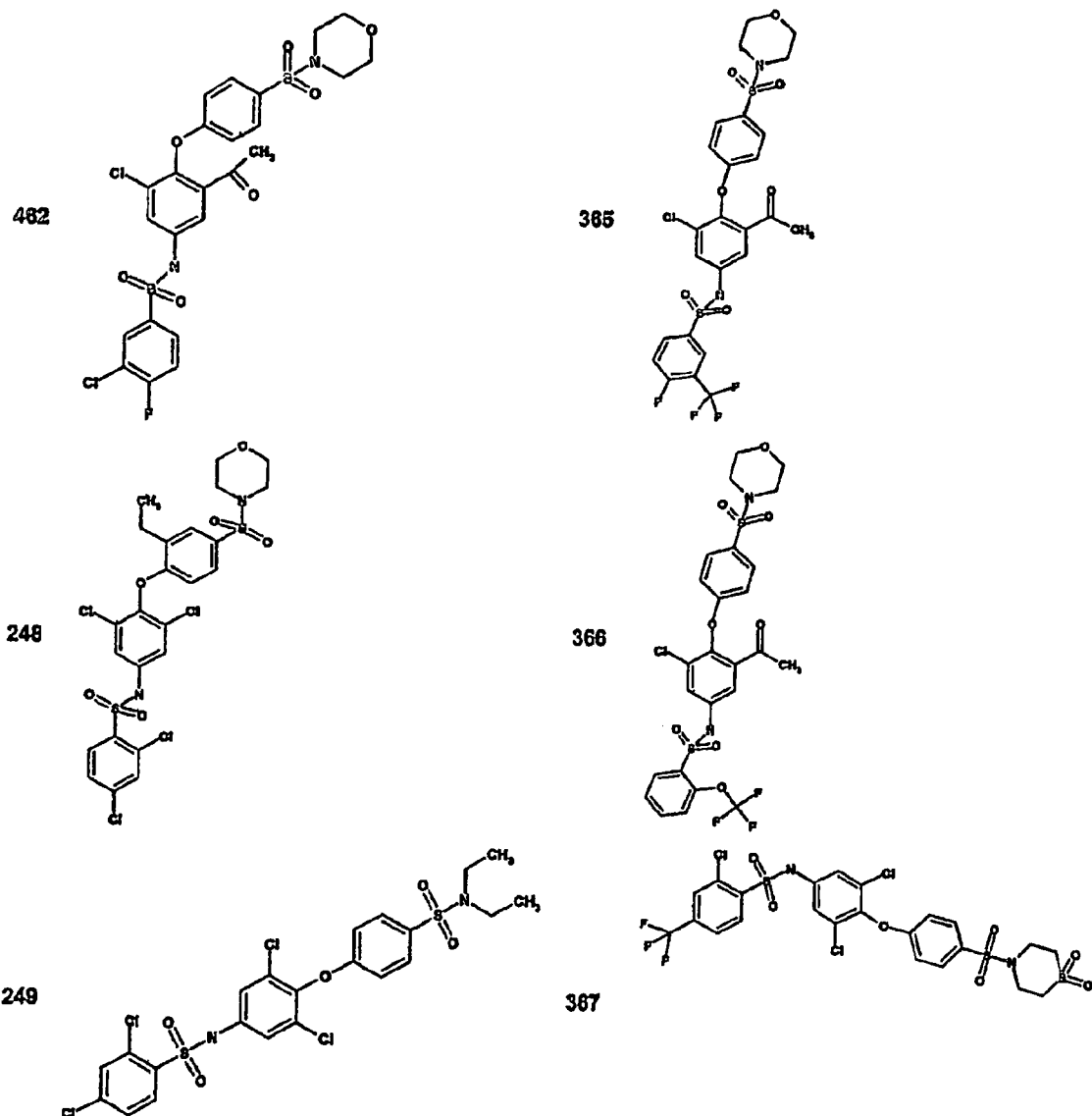


Figure 2-17

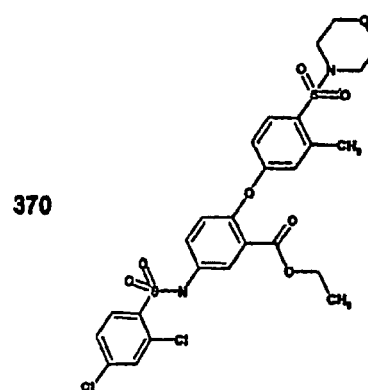
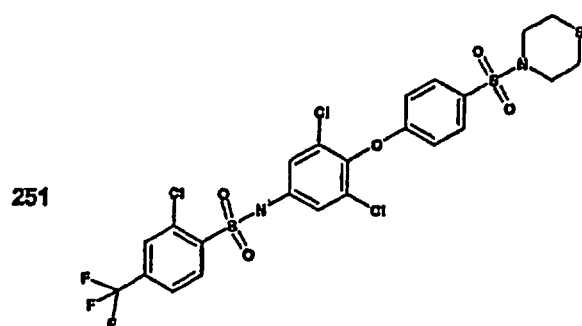
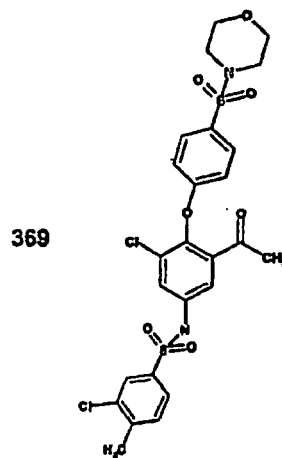
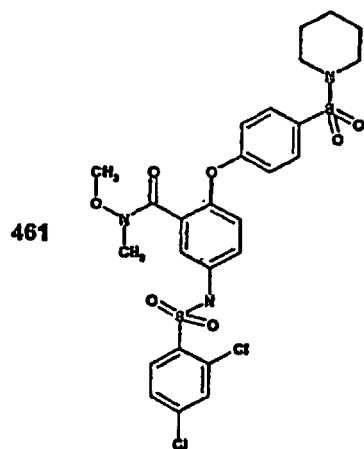
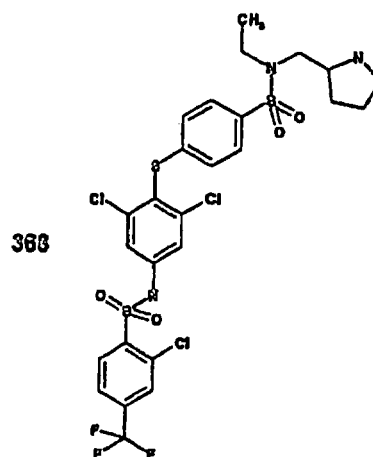
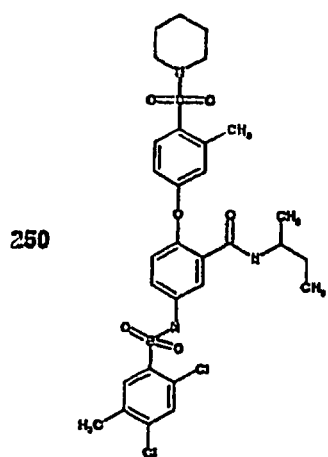


Figure 2-18

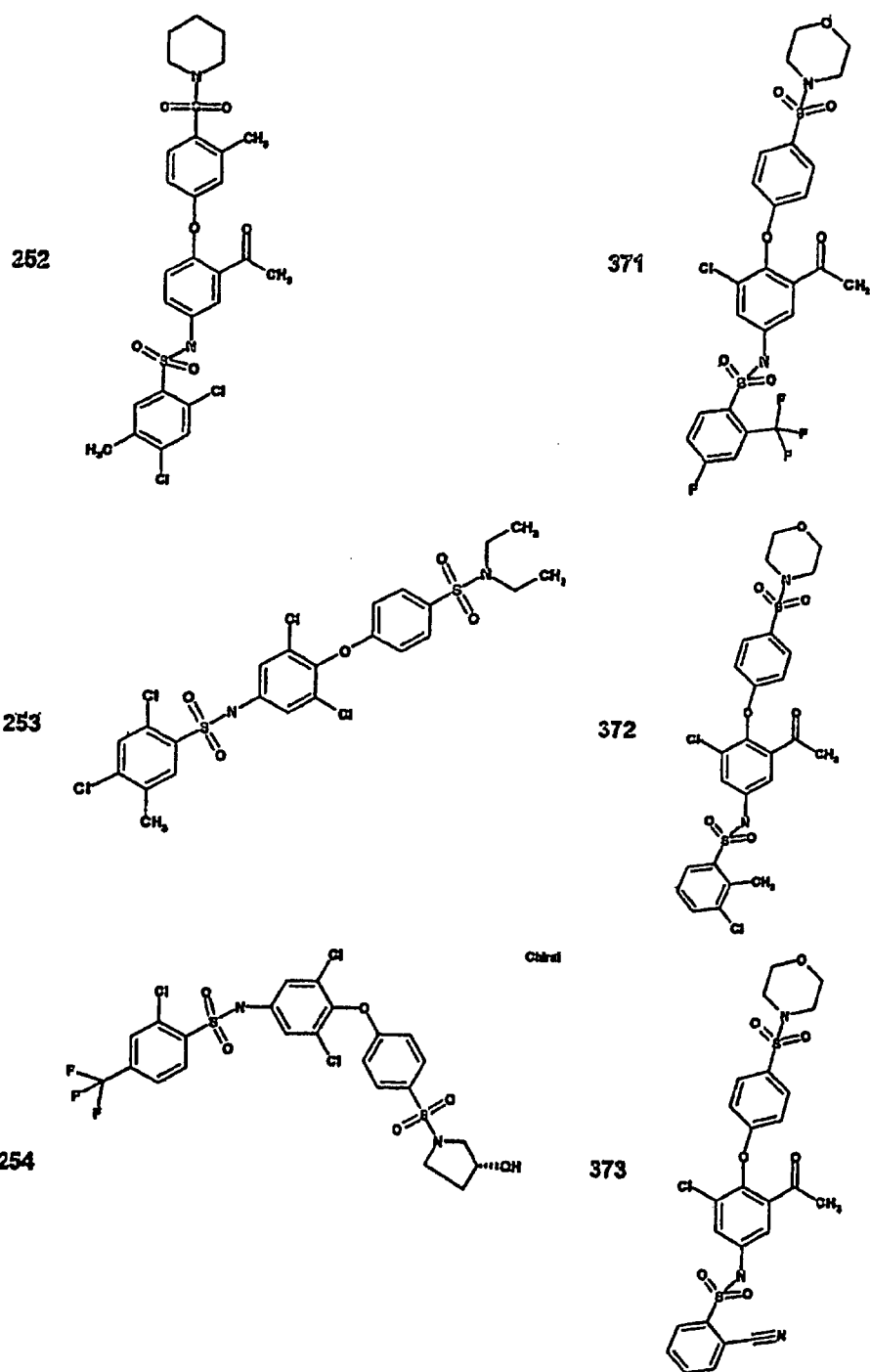


Figura 2-19

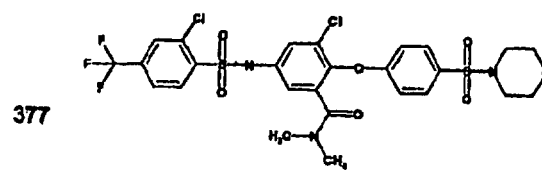
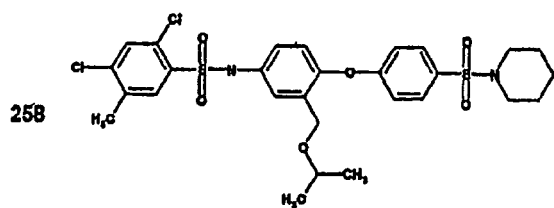
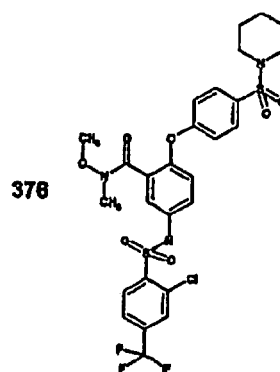
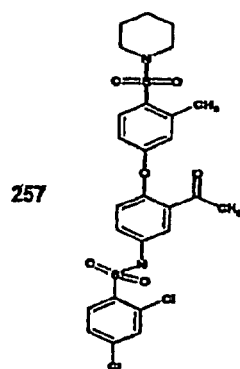
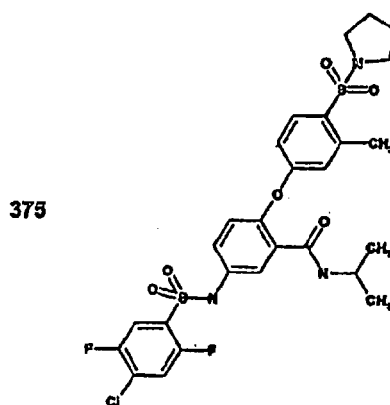
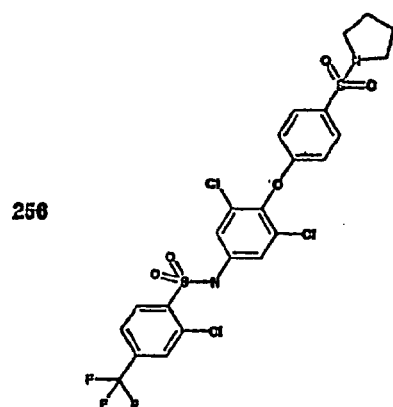
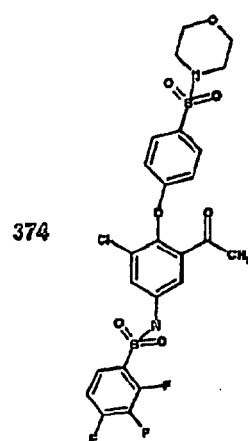
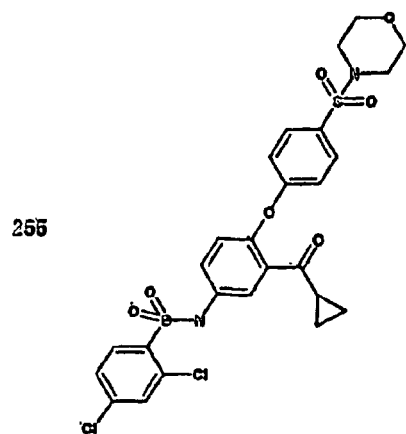


Figure 2-20

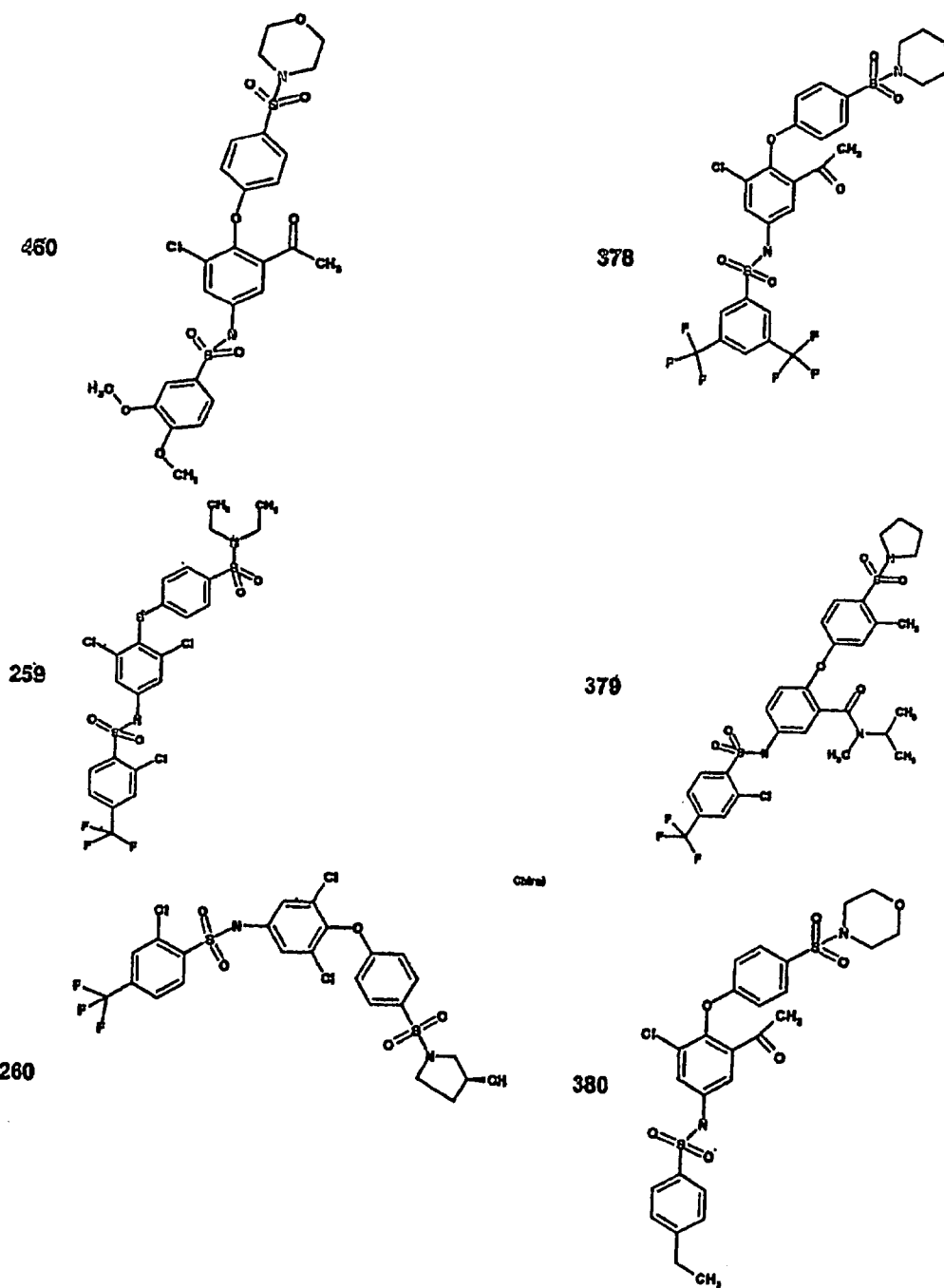


Figura 2-21

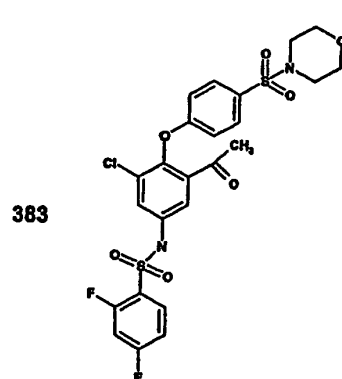
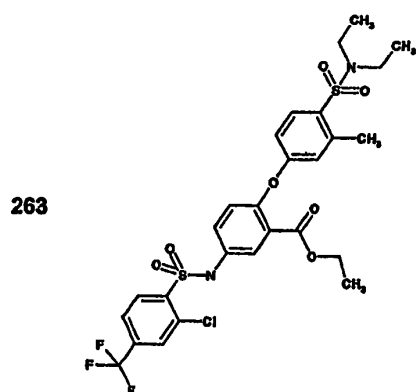
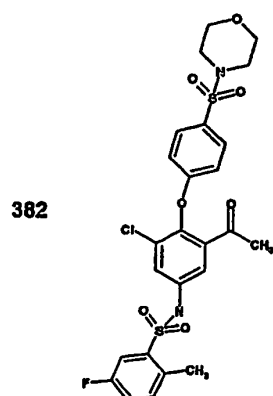
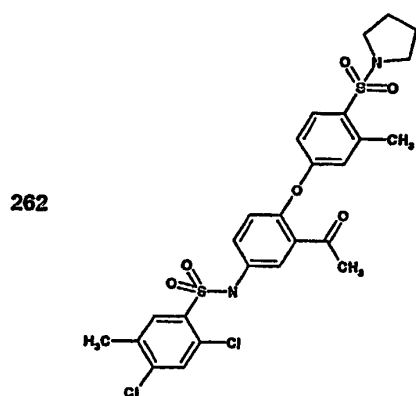
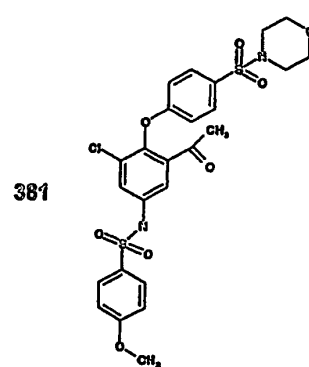
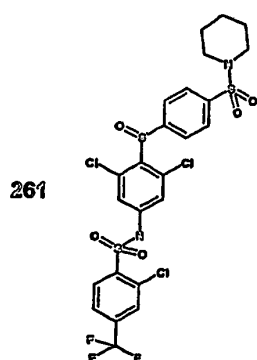


Figura 2-22

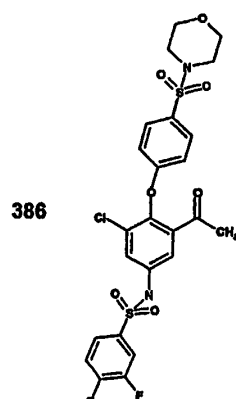
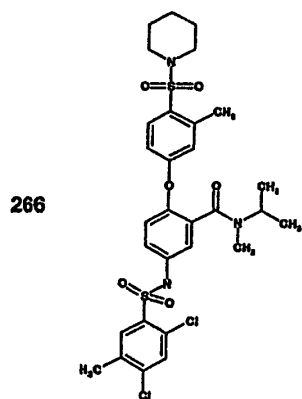
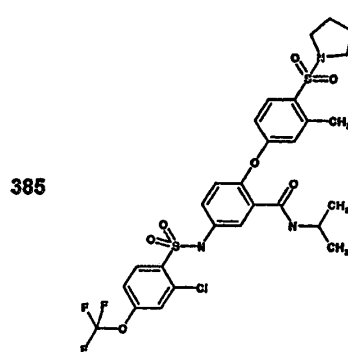
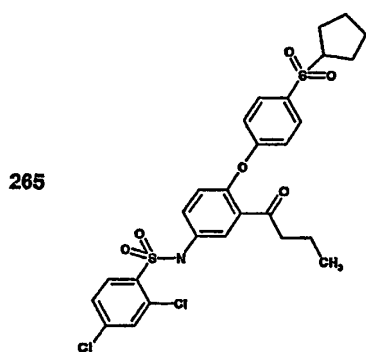
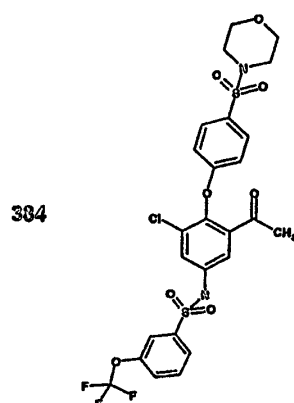
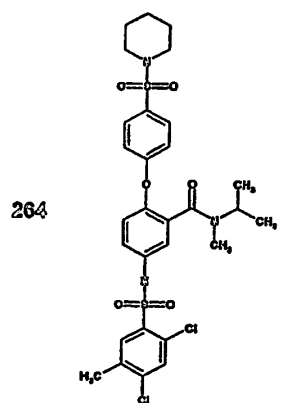


Figura 2-23

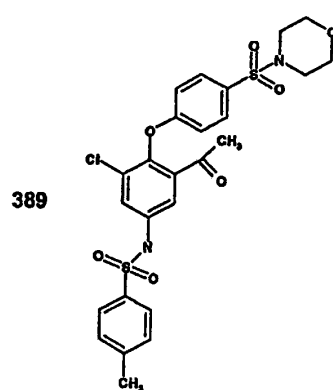
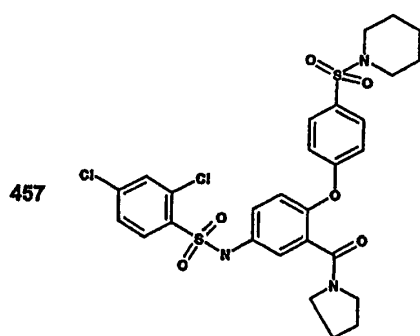
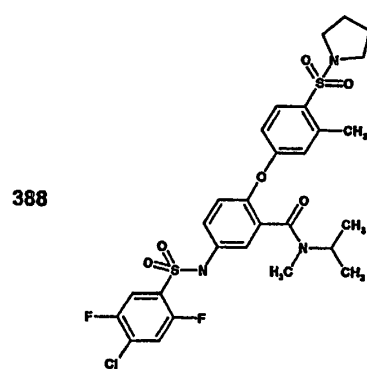
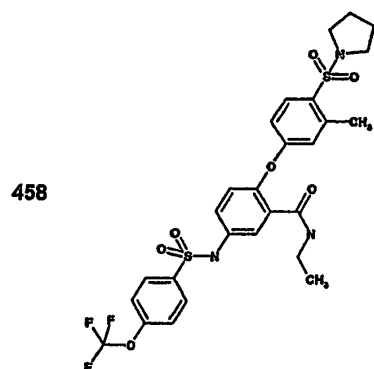
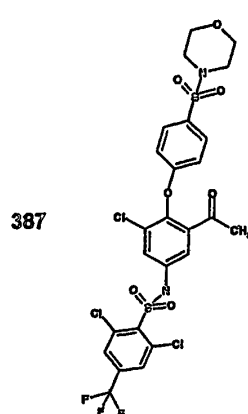
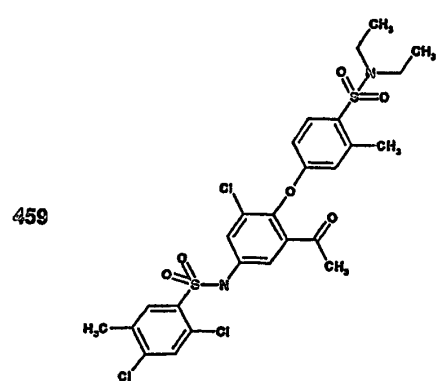


Figura 2-24

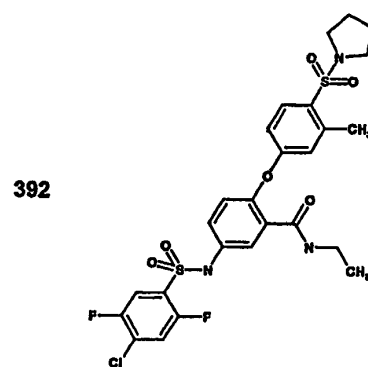
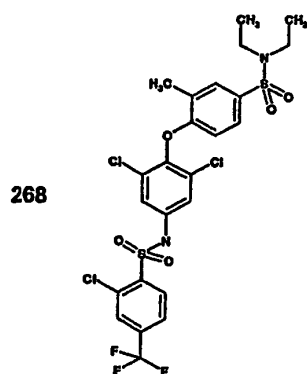
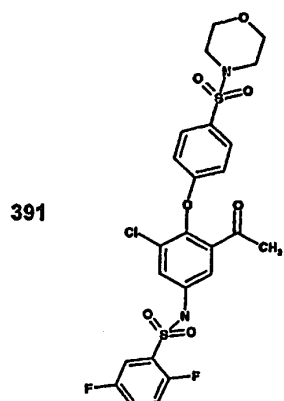
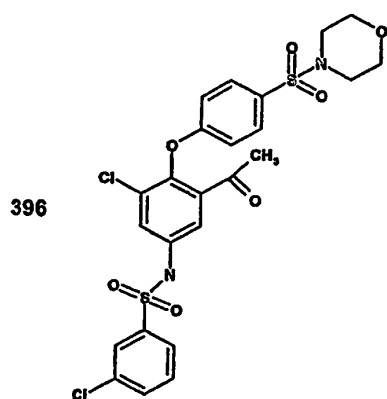
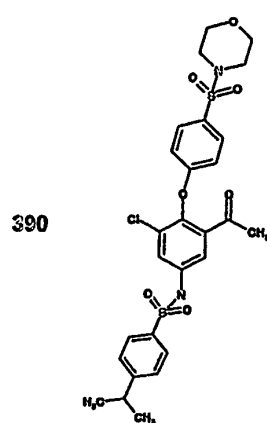
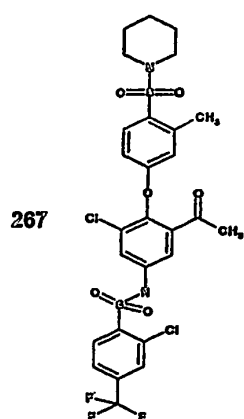


Figura 2-25

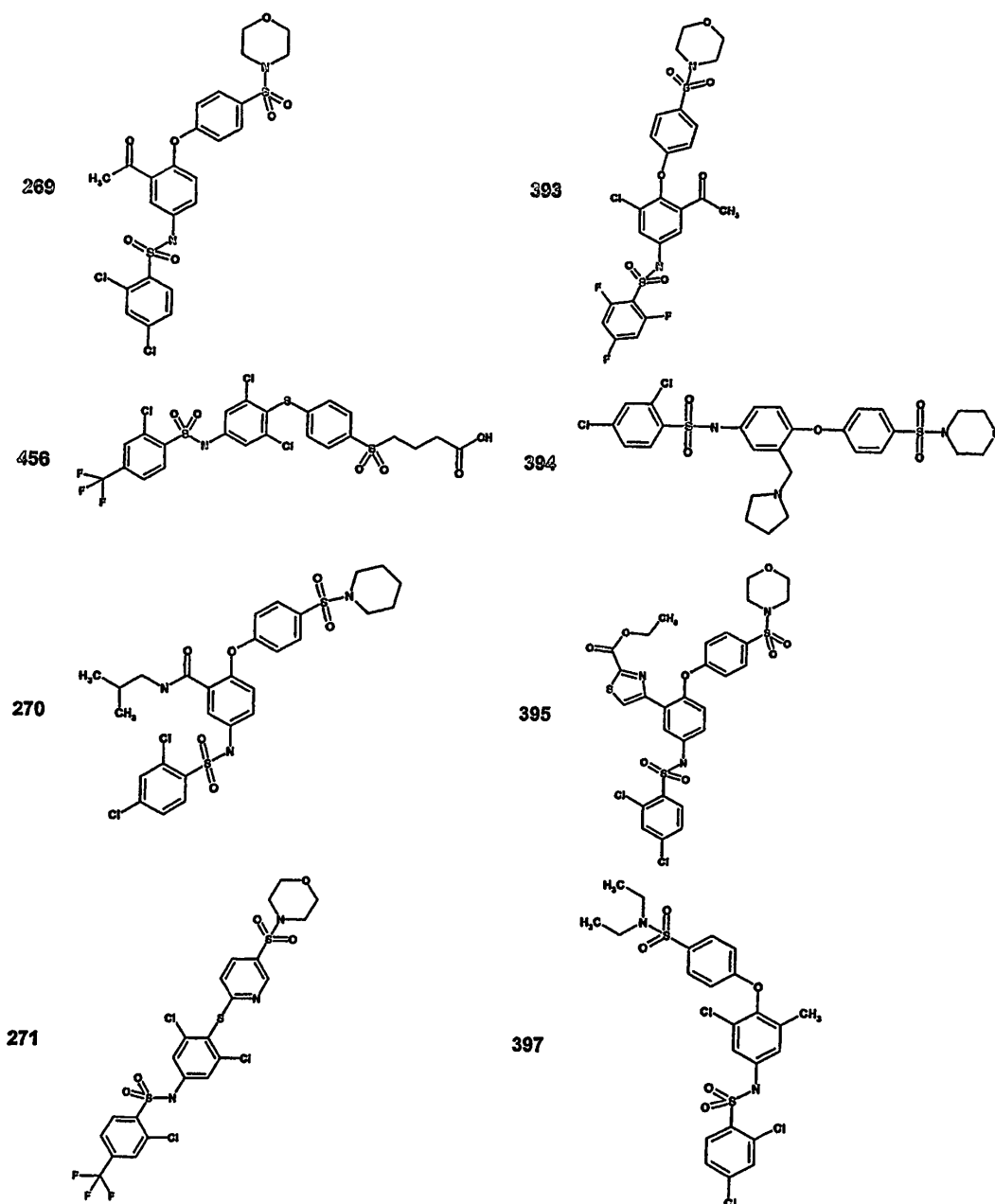


Figura 2-26

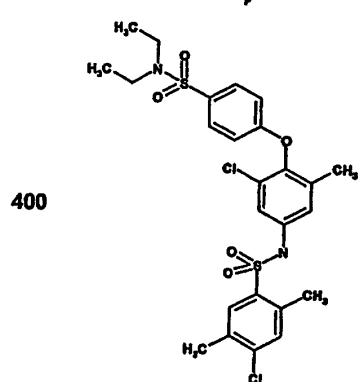
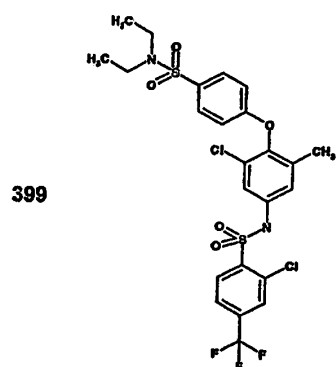
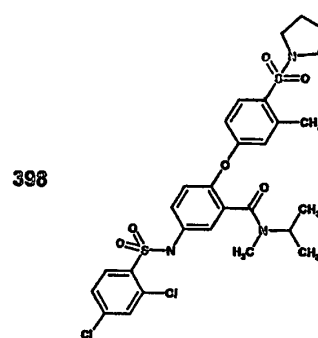
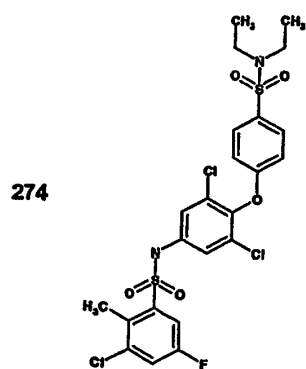
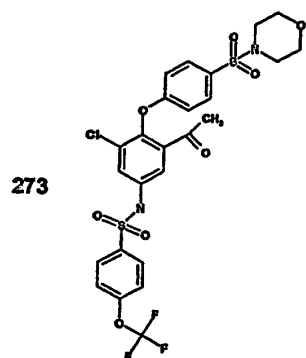
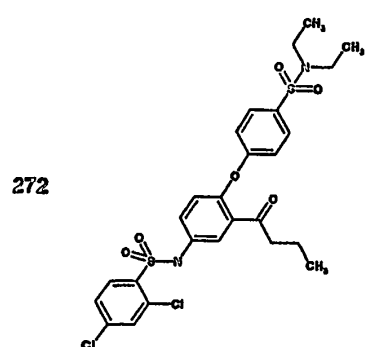


Figura 2-27

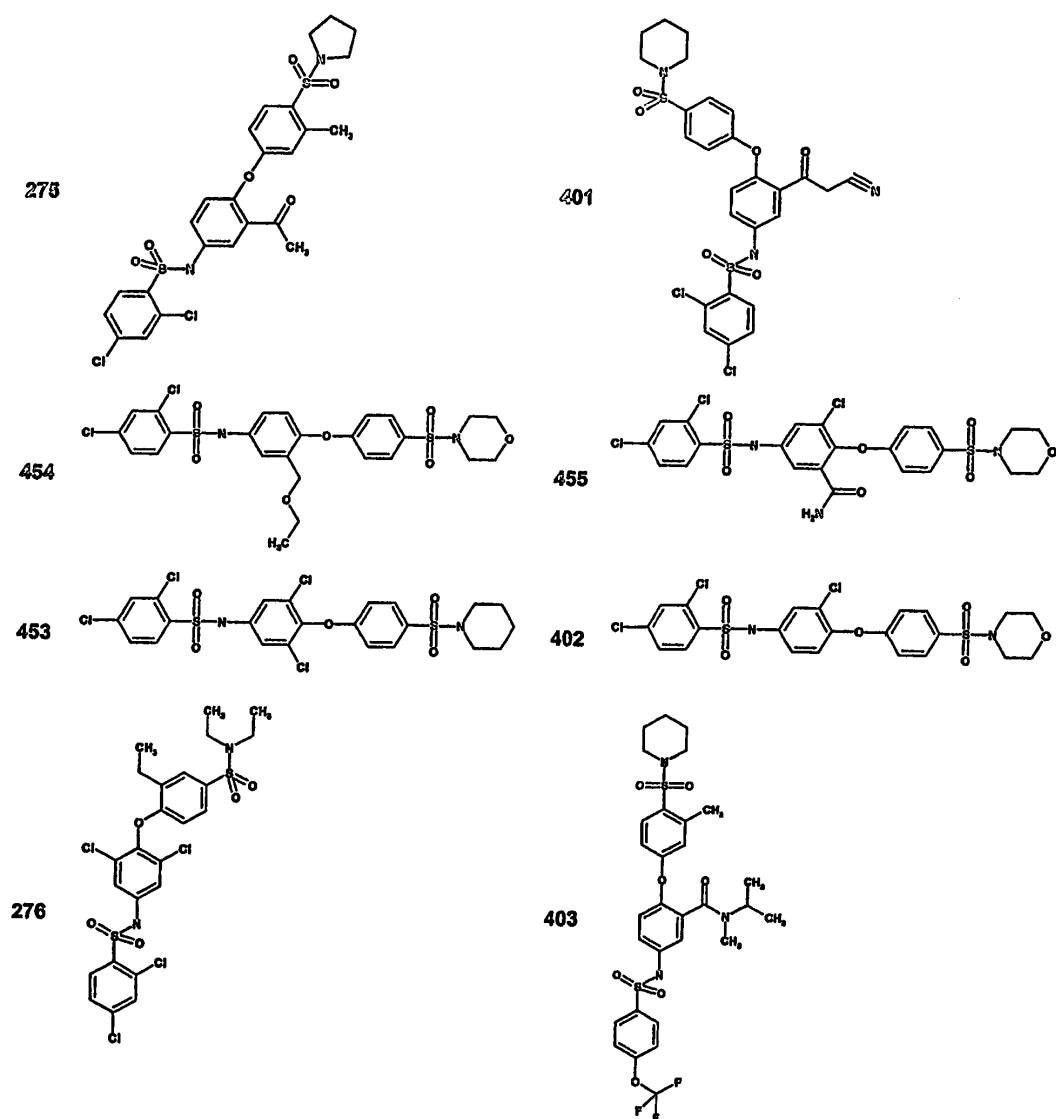


Figura 2-28

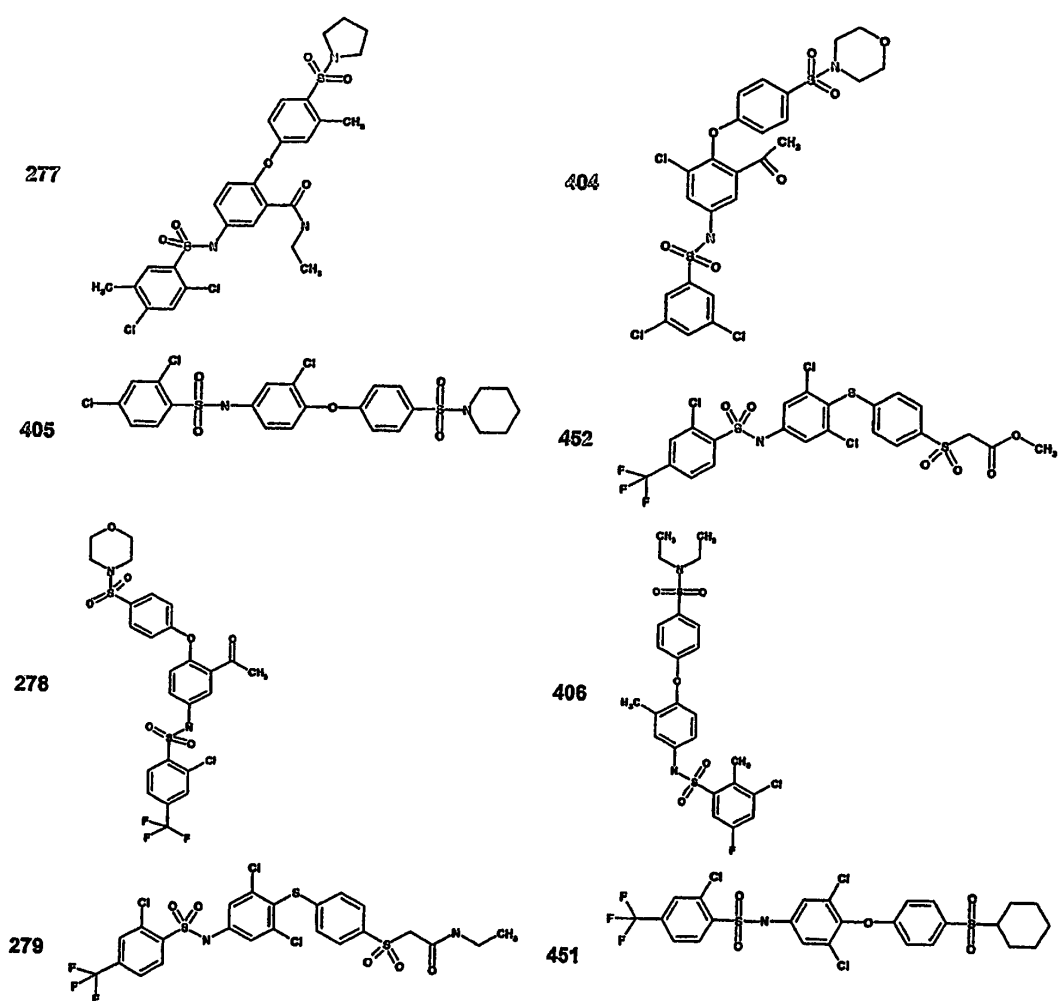


Figura 2-29

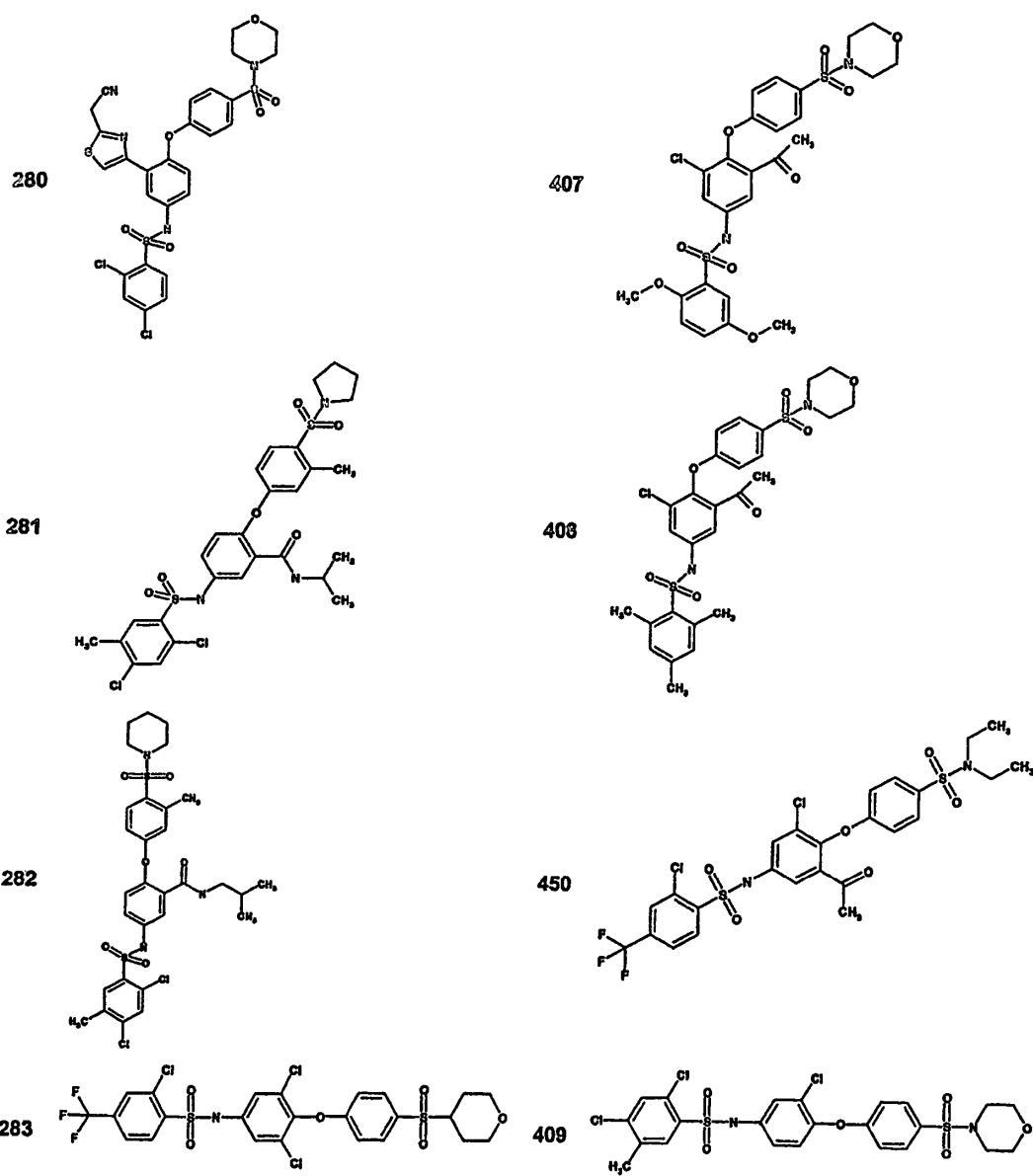


Figura 2-30

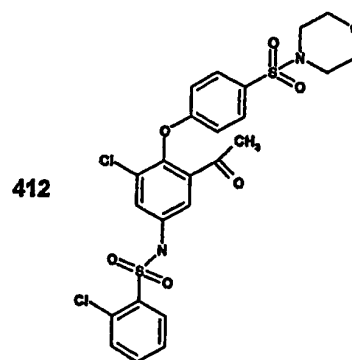
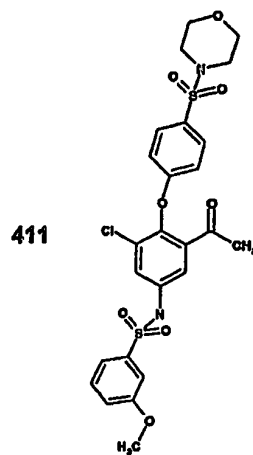
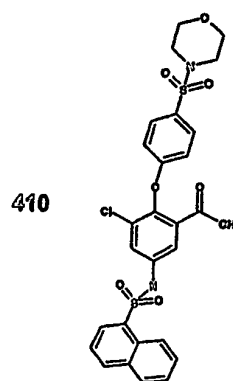
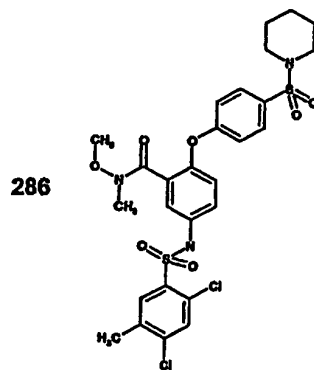
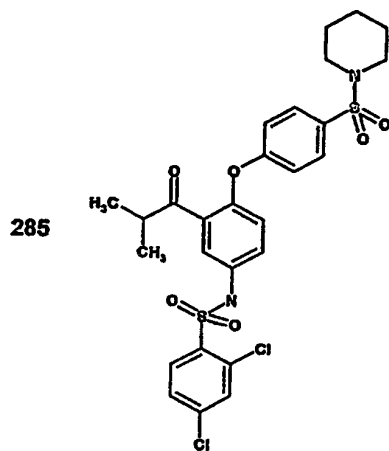
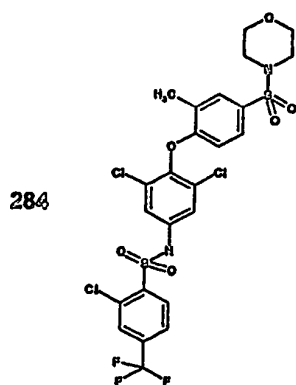


Figura 2-31

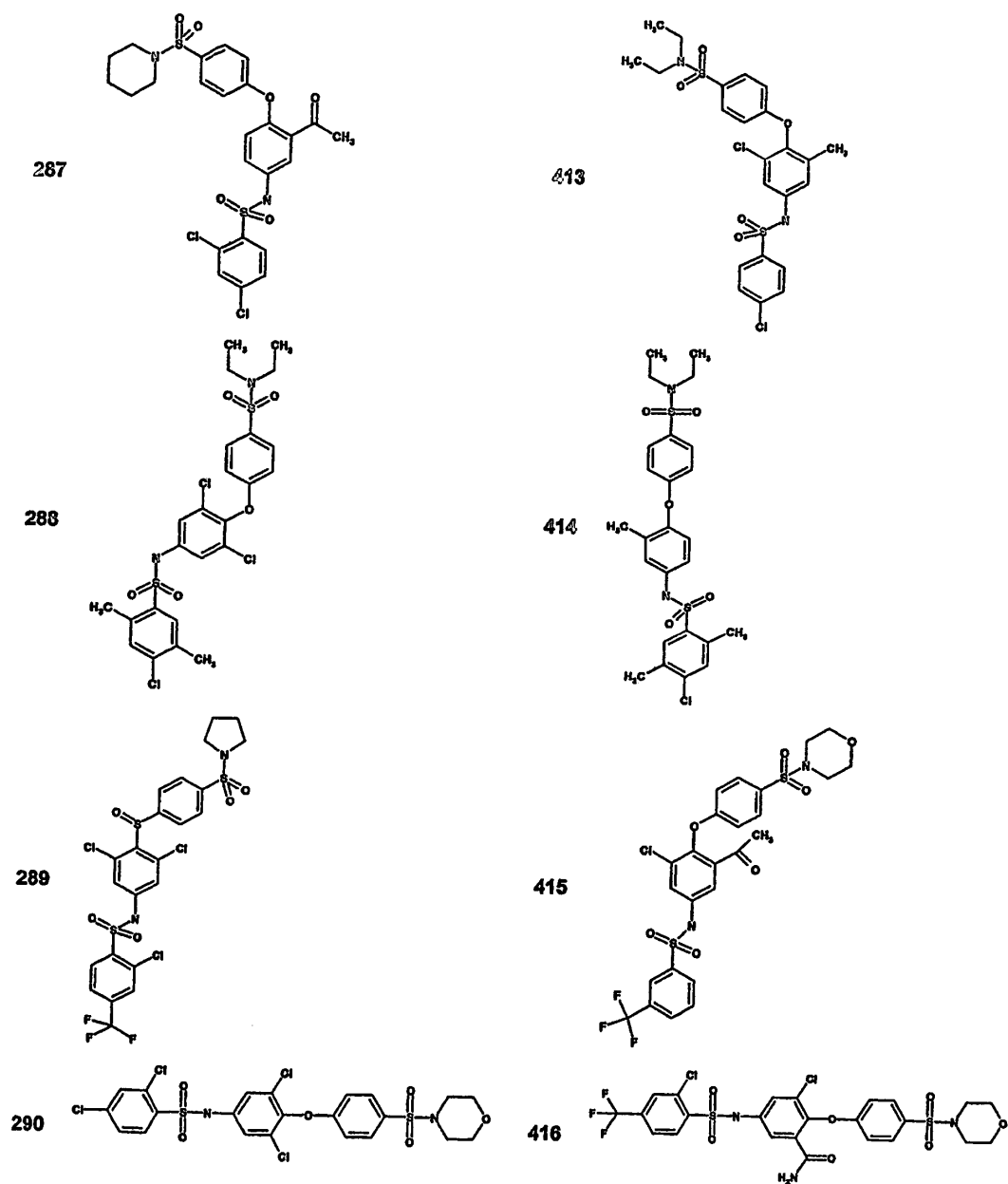


Figura 2-32

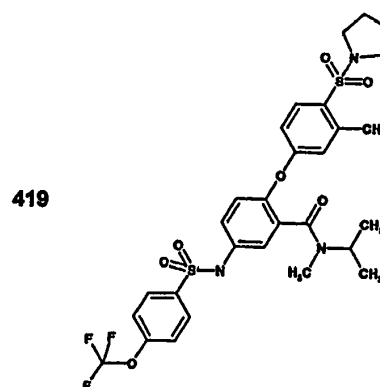
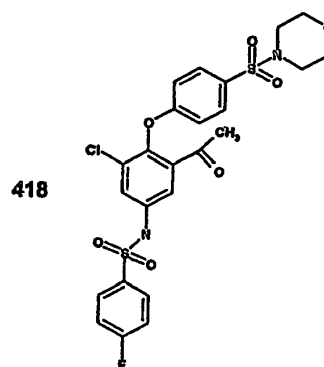
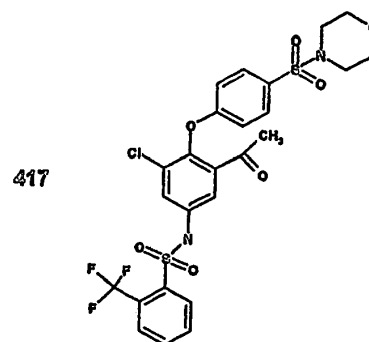
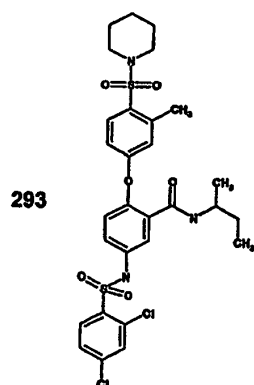
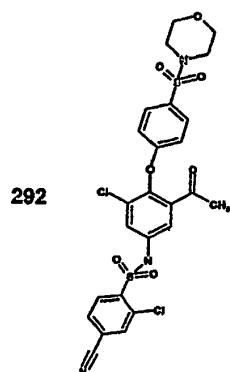
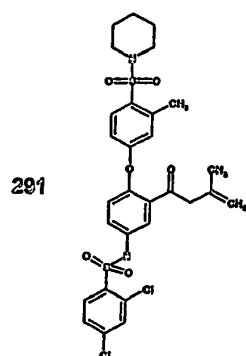


Figura 2-33

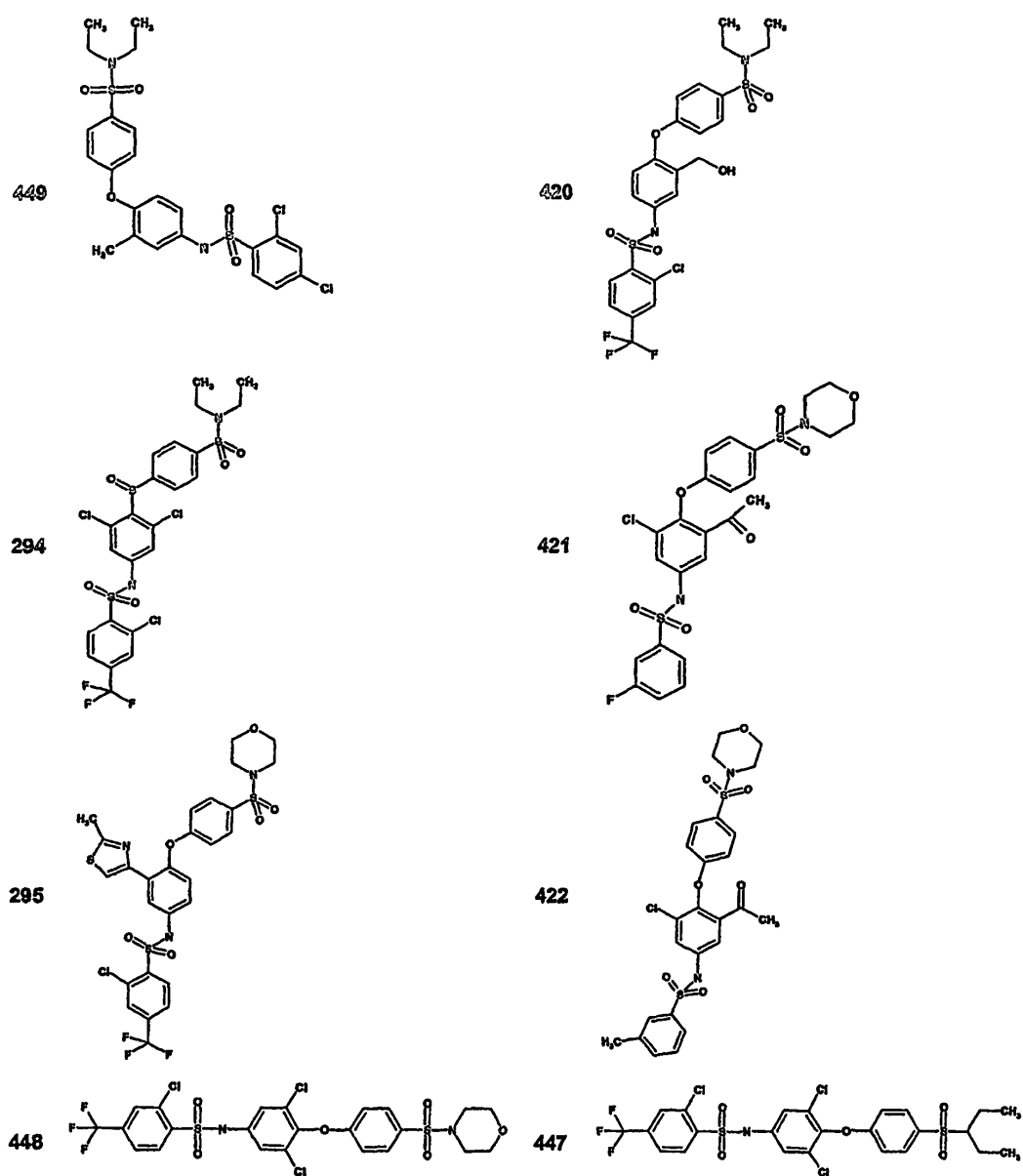


Figura 2-34

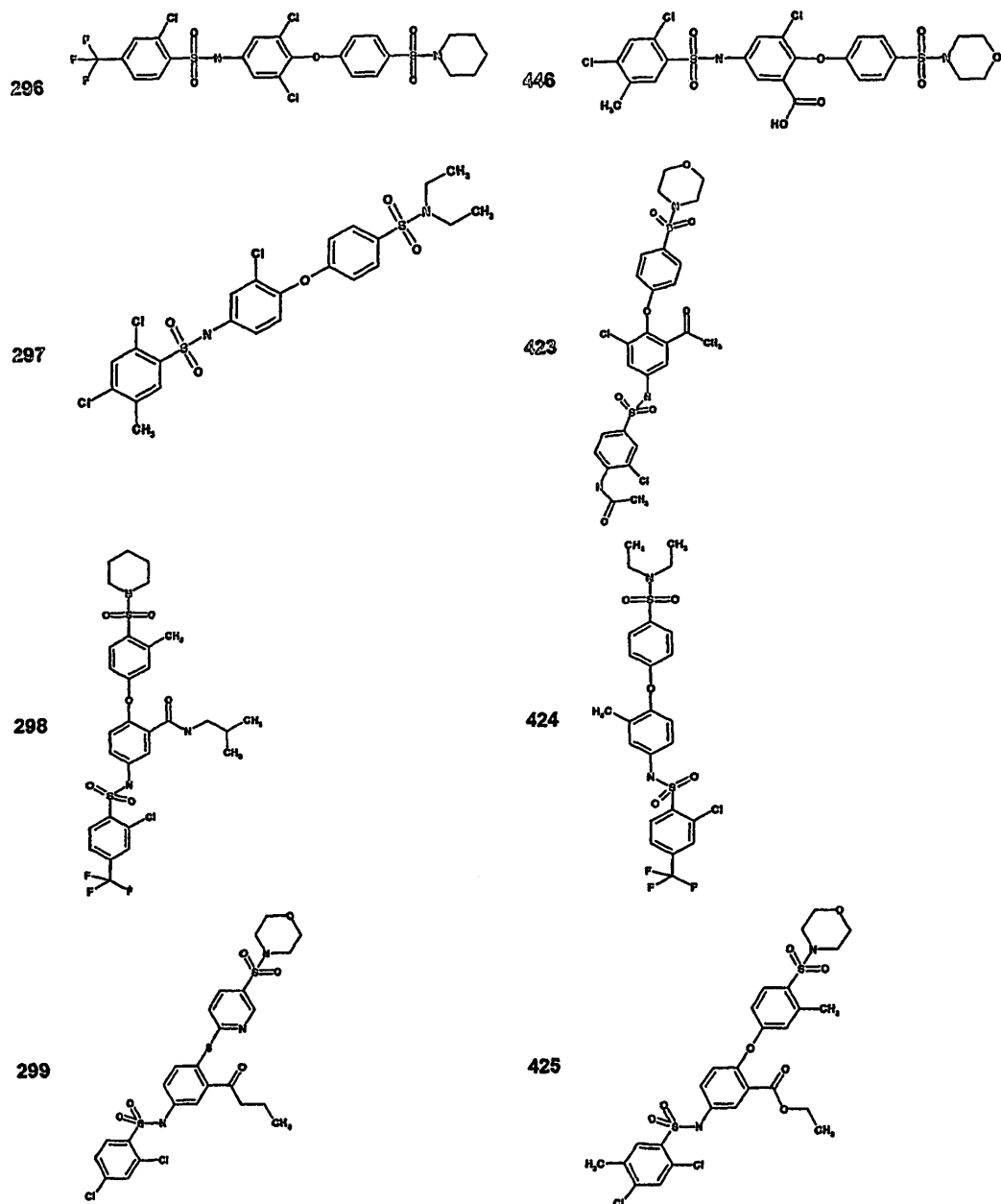


Figura 2-35

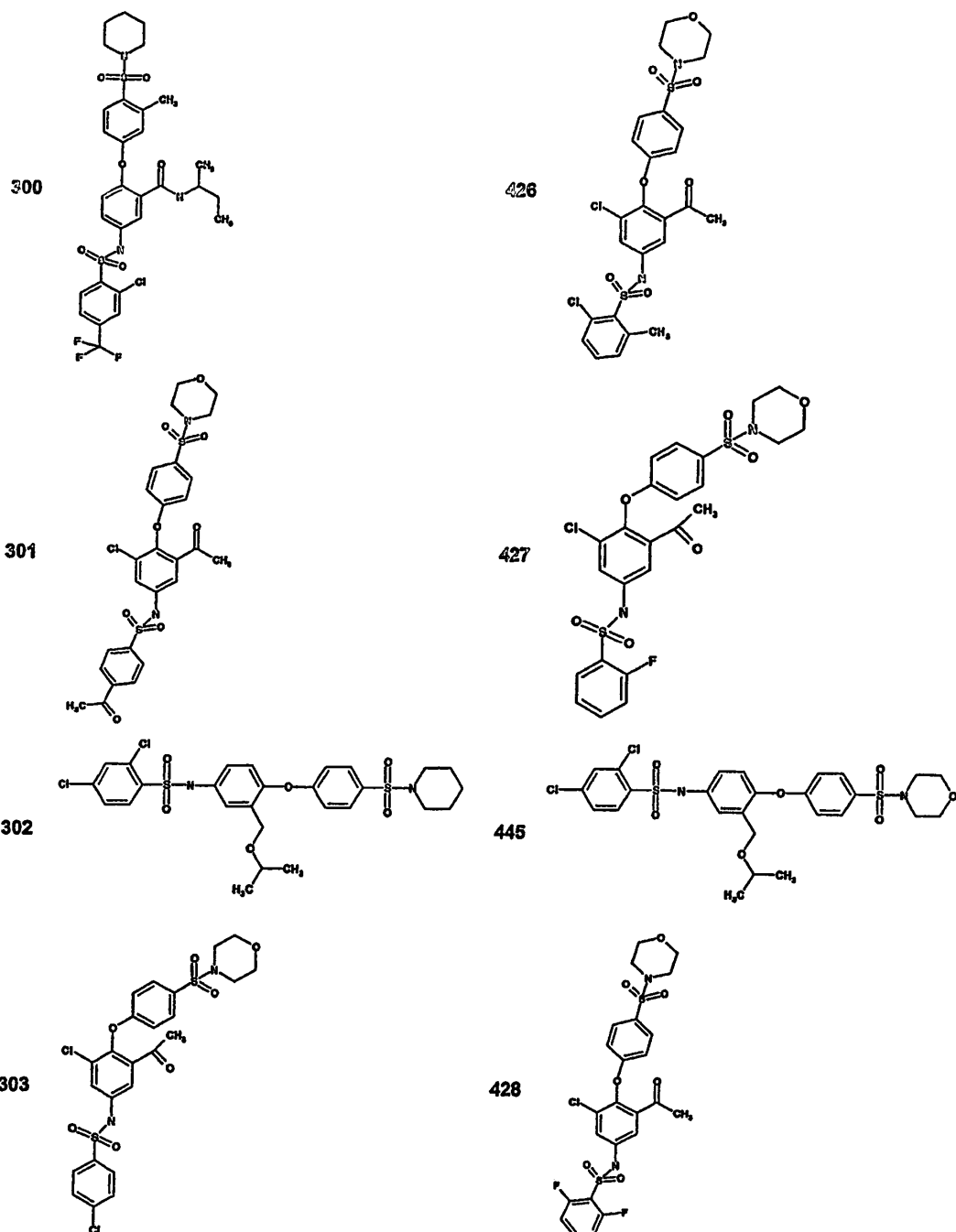


Figura 2-36

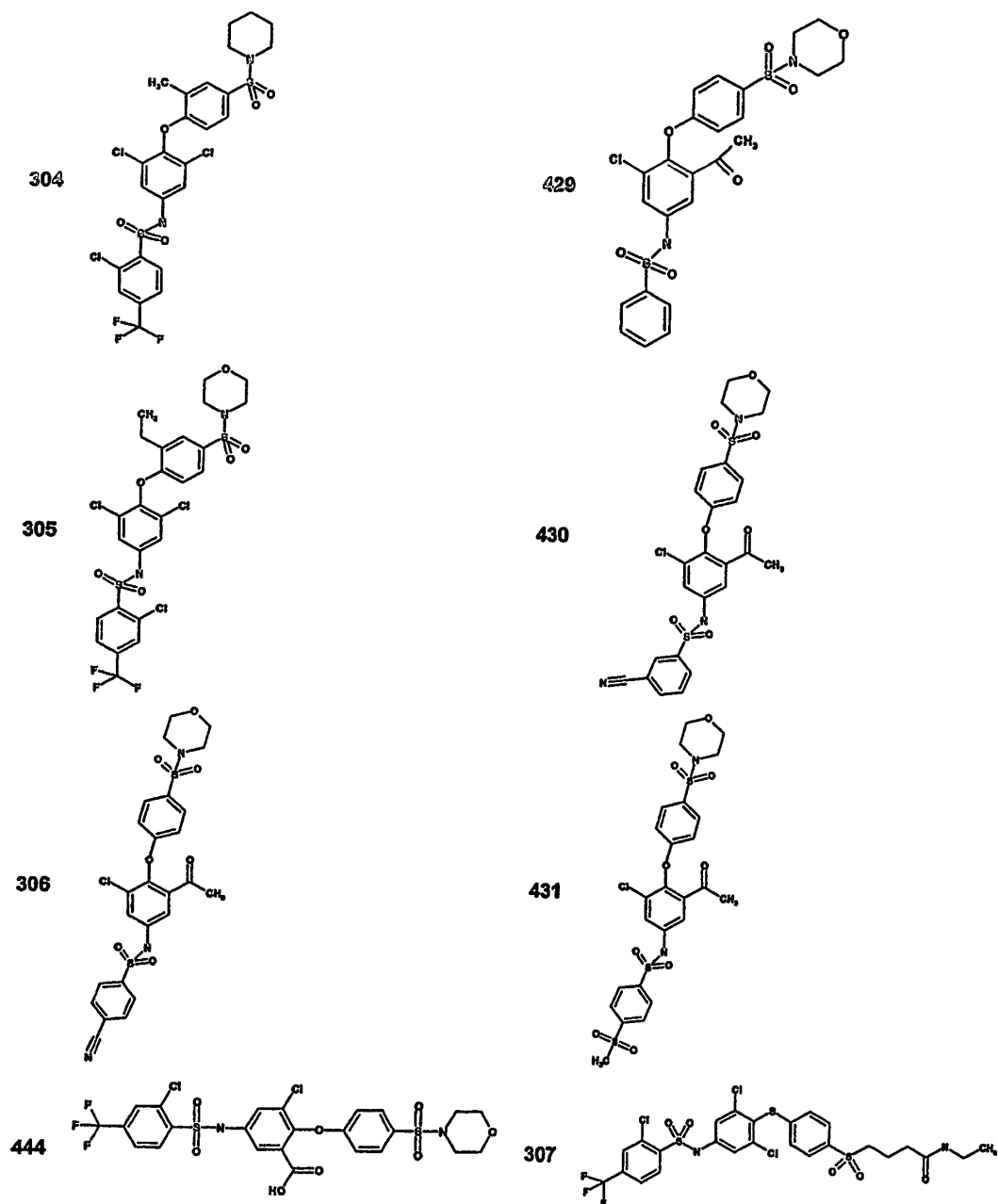


Figura 2-37

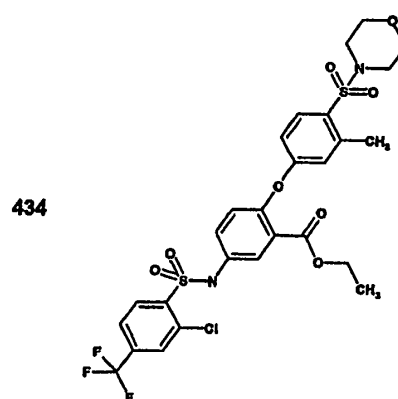
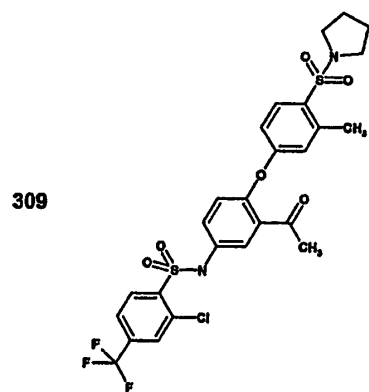
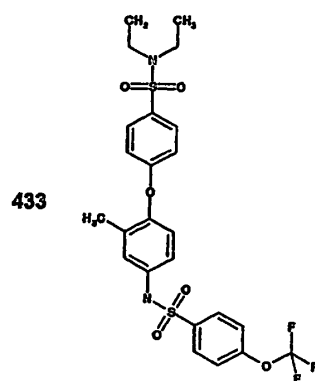
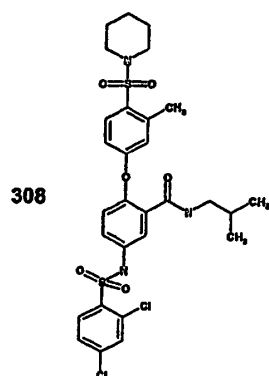
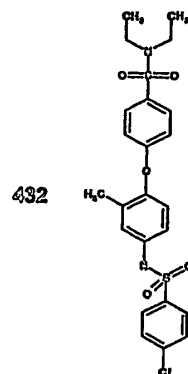
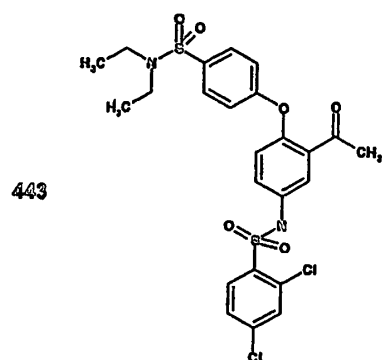


Figura 2-38

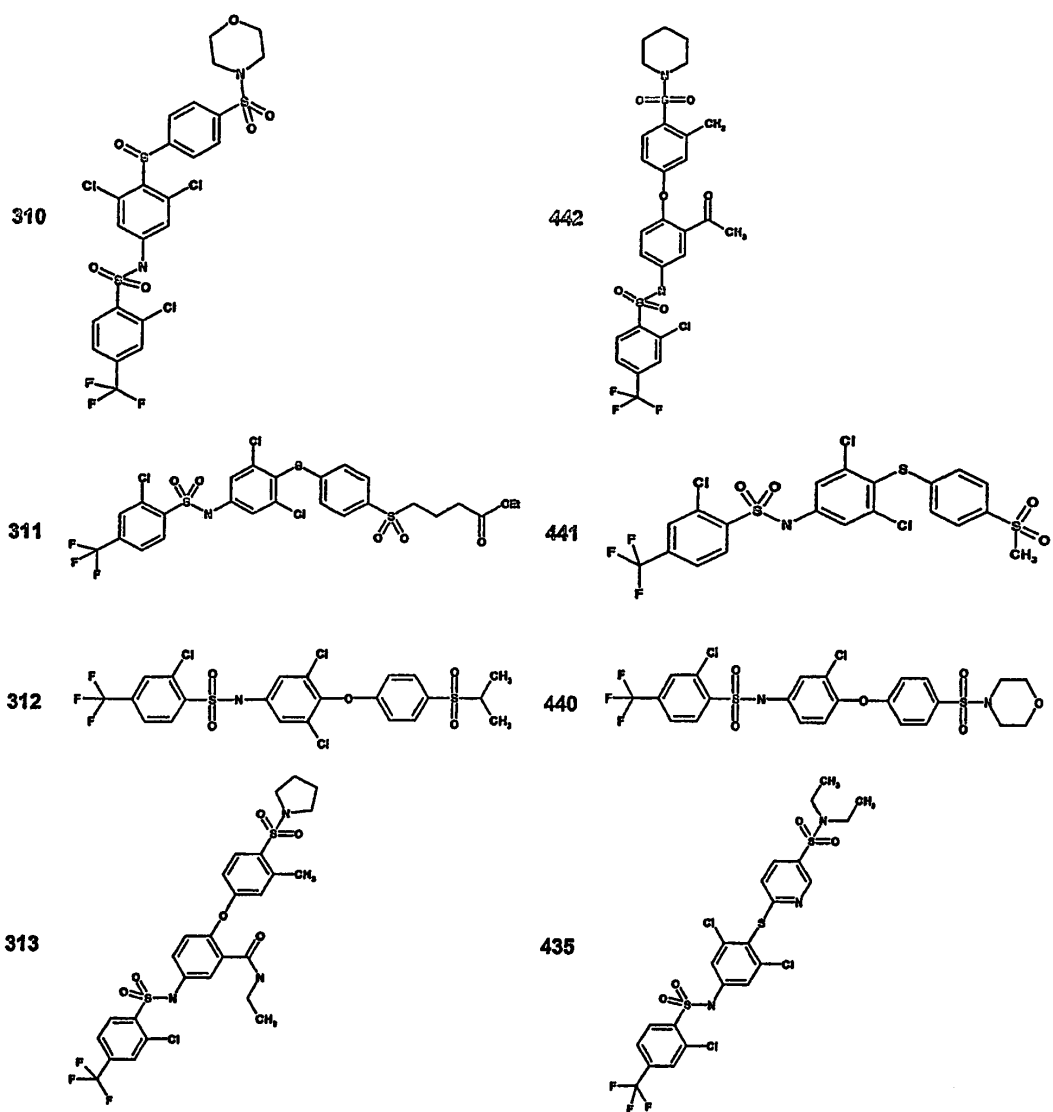


Figura 2-39

